
Aportación de los
“*Real World Data (RWD)*”
a la mejora de la práctica clínica
y del consumo de recursos
de los pacientes

JOSÉ L. GARCÍA LÓPEZ

JUAN E. DEL LLANO SEÑARÍS

JORGE DEL DIEGO SALAS

JOSÉ M^a RECALDE MANRIQUE



Aportación de los “*Real World Data (RWD)*” a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes

Autores

José L. García López
Juan E. del Llano Señarís
Jorge del Diego Salas
José M^a Recalde Manrique

Revisión:

Gema Pi Corrales

Edición: Fundación Gaspar Casal

Coordinación: Gema Pi Corrales

© Fundación Gaspar Casal

ISBN: 978-84-697-1273-3

Depósito Legal: M-27096-2014

Maquetación, impresión y encuadernación:

Helios Producción Gráfica

ÍNDICE

Resumen ejecutivo	5
1. Introducción	7
2. Revisión de la literatura	9
Antecedentes	11
<i>Real World Data</i>	13
Definición	13
Fuentes de datos para los estudios RWD	15
Objetivo de los estudios basados en RWD	17
Aspectos clave del desarrollo de estudios RWD	19
Limitaciones de los estudios basados en RWD	19
Justificación y objetivos	20
Metodología	20
Tipo de estudio	20
Búsqueda bibliográfica	21
Extracción de los datos	22
Evaluación de la calidad metodológica	22
Resultados	23
Principales resultados internacionales	44
Principales resultados nacionales	64
Discusión	67
Limitaciones	71
Conclusiones	72
3. Estudio de los <i>real world data</i> (RWD) en España	73
Introducción y objetivo	75
Material y métodos	75
Resultados	76
Discusión	80
4. <i>Real world data</i>: análisis del grupo de discusión	83
Justificación y objetivos	85
Métodos y participantes	86

Resultados: análisis del grupo de discusión.....	86
Conclusiones.....	127
5. Hoja de ruta en España.....	133
Situación actual de los RWD	135
Fortalezas de los RWD en España.....	138
Áreas de mejora para el uso de los RWD en España	140
Hoja de ruta de los RWD	143
6. Referencias	145
7. Anexos	155
Anexo 1. Lista guía para estudios basados en RWD	157
Anexo 2. Estrategia de búsqueda	158
Anexo 3. Diagrama de flujo	159
Anexo 4. Evaluación de la calidad	160
Anexo 5. Cuestionario para evaluar los RWD en España.....	164
Anexo 6. Cuestionario del grupo de discusión	167
8. Autores.....	169

RESUMEN EJECUTIVO

La necesidad de información derivada del entorno asistencial real ha sido una constante para los decisores. Los ensayos clínicos aleatorizados, como *gold standard* para definir la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas, son de alto coste y van dirigidos a grupos seleccionados de pacientes. Son necesarios estudios que nos permitan conocer la efectividad y la seguridad de las intervenciones, en nuestros pacientes concretos y en nuestro entorno de práctica clínica habitual. Los *real world data*, RWD, son aquellos estudios fuera de los ensayos clínicos aleatorizados que complementan la información de estos en la práctica clínica real. Entre los RWD, se incluyen estudios observacionales de registro, datos provenientes de historias clínicas electrónicas, encuestas de salud y ensayos clínicos pragmáticos.

El objetivo de este estudio es identificar las aportaciones de los RWD en España para la mejora de la práctica clínica y el consumo de recursos.

Para alcanzar este objetivo se ha planteado un diseño en tres fases: revisión de la literatura, encuesta a instituciones y sociedades científicas, con el objetivo de detectar la literatura gris y en tercer lugar, el análisis de un grupo de discusión de expertos representantes de todos los agentes decisores en el sistema sanitario, para incorporar aquellos aspectos cualitativos que enriquezcan la evaluación de los RWD en España.

Los estudios sobre RWD se han realizado en España desde hace muchos años, pero con diferentes denominaciones: estudios post-autorización, naturalistas, etc... A pesar de la experiencia con los RWD de los diferentes expertos, principalmente estudios observacionales de registro de enfermedades y de tratamientos, los sesgos asociados condicionan que la difusión actual a través de la literatura científica de los mismos sea escasa. La evaluación cualitativa permite detectar la necesidad de un cambio cultural y de plantear una hoja de ruta para que nos dotemos con los recursos necesarios para poder obtener unos RWD de calidad en España, que impacten positivamente en la práctica clínica y en el uso eficiente de los recursos.

INTRODUCCIÓN

Los estudios observacionales basados en datos reales obtenidos de la práctica clínica diaria (*real world data*, RWD) no pueden sustituir los datos de seguridad y eficacia generados por los ensayos clínicos aleatorizados exploratorios, pero pueden ayudar a complementarlos incorporando información de un gran número de pacientes en un entorno clínico real¹⁻⁴.

La mayor parte de los pacientes que son atendidos en los servicios sanitarios, muchos de ellos con edades avanzadas y/o comorbilidades, no participan en ensayos clínicos aleatorizados y la información derivada de su atención no se registra. El cambio tecnológico que subyace tras la historia clínica electrónica y la capacidad de procesamiento de grandes cantidades de datos, hace posible responder a lagunas de conocimiento con la práctica clínica real. Mientras los ensayos clínicos aleatorizados siguen siendo el *gold standard* para la demostración de la eficacia clínica, otros diseños pueden contribuir de forma efectiva a mejorar su validez externa, es decir, su aplicabilidad a un mayor número de pacientes. Con este objetivo planteado, resultan necesarios enfoques más pragmáticos, que permitan recopilar y utilizar datos sobre la práctica clínica habitual. Además, en estos entornos reales, parece esencial la incorporación de los resultados de salud percibidos por los propios pacientes^{3, 4}.

El objetivo de este estudio es evaluar las aportaciones de los RWD para mejorar la práctica clínica y el consumo de recursos sanitarios. Para ello, en el presente trabajo se llevará a cabo una revisión de la literatura buscando aquellos estudios donde se evalúe el impacto de los RWD, tanto en el escenario internacional como en el nacional. Puesto que estos estudios pueden estar sometidos a un sesgo de publicación, ligado a su validez, se hizo una búsqueda activa de la literatura gris mediante un cuestionario que fue enviado a instituciones nacionales, de las comunidades autónomas y a sociedades científicas; en este cuestionario se preguntaba por los estudios sobre práctica clínica real en los que participaban o habían sido promovidos por ellos, en España. Con la intención de incorporar aquellos aspectos cualitativos que no se detectaron en las dos primeras fases del estudio, se promovió un grupo de discusión de expertos; estos expertos fueron seleccionados e invitados a participar, intentando que todos los actores que intervienen en los diferentes ámbitos del sistema sanitario en España estuvieran representados: clínicos, farmacéuticos, farmacólogos clínicos,

sociedades científicas, agencias de evaluación de tecnologías, miembros de las administraciones autonómicas, ministeriales, de la industria farmacéutica y de la academia. Se pretendía, con un cuestionario estructurado como guión, registrar las diferentes percepciones, valoraciones y aplicaciones que los RWD tenían en los diferentes ámbitos de decisión de cada uno de los participantes.

Como resultado del estudio se identificaron las experiencias actuales de uso de los RWD en España y aquellos aspectos a mejorar del uso de los RWD que pueden facilitar su influencia en la mejora de nuestro sistema sanitario: como fuente de conocimiento para la mejora de la asistencia sanitaria y para el uso eficiente de los recursos.

2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

ANTECEDENTES

Desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros organismos encargados de la gestión y planificación sanitaria, se ha considerado la evaluación de tecnologías (ET) como una herramienta importante para el uso y difusión de los dispositivos médicos y fármacos de nueva introducción en el mercado, o bien de los ya existentes para su reevaluación. Las cuestiones en relación a su utilización se mueven en torno a tres grandes áreas: las partes interesadas, los métodos y procesos empleados para su desarrollo, y cómo se implementan los resultados de la evaluación¹.

El impacto de la evaluación de tecnologías sanitarias se puede mejorar si se involucran adecuadamente las principales partes interesadas; si estas partes, y en especial los decisores, elaboran una petición previa para que la evaluación pueda satisfacer sus necesidades; si existe disponibilidad de los recursos necesarios para la aplicación de las decisiones que se deriven de ella, transparencia en la evaluación, en los procesos de toma de decisiones y en las colaboraciones que se lleven a cabo, y si se transfieren adecuadamente los conocimientos y habilidades adquiridos¹.

Para algunas evaluaciones sólo se requieren datos de efectividad, mientras que para otras también se solicitan pruebas de coste-efectividad, que podrían complementarse con una solicitud sobre las implicaciones organizativas, sociales y éticas de un producto determinado, así como sobre la posibilidad de transferir la evidencia obtenida a otros contextos. La evidencia clínica y epidemiológica se considera generalmente transferible mientras que la utilización de los recursos, los costes y las razones de coste-efectividad se consideran aspectos más específicos de contextos concretos¹.

La aprobación de nuevos medicamentos en el mercado es cada vez más dependiente de criterios basados en la evidencia, pero en un contexto cada vez más complejo. Durante mucho tiempo, los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) se han considerado el *gold standard* para la generación de datos sobre eficacia y

seguridad, con los que informar para el registro del producto y su posterior comercialización. Los ensayos clínicos aleatorizados exploratorios tienen muchas ventajas: su diseño prospectivo, resultados finales bien definidos a priori, aleatorización y control de los grupos, cegamiento de todo el trabajo para obtener resultados sin riesgo de sesgo, etc. Sin embargo, esta fuerte validez interna puede limitar su validez externa y por lo tanto, la transferencia de sus resultados².

Mientras los ECA siguen siendo el *gold standard* para la demostración de la eficacia clínica, otros diseños pueden contribuir de forma efectiva a la provisión de evidencia¹. Resultan necesarios enfoques más pragmáticos, que permitan recopilar y utilizar datos sobre el consumo de los medicamentos en la práctica clínica habitual o bien datos obtenidos en entornos que reflejen mejor la realidad de la prestación de la asistencia sanitaria³. También parece esencial la incorporación de la evaluación de los resultados de salud percibidos por los propios pacientes^{3, 4}.

La inversión en estudios que demuestran el valor de los medicamentos y ayudan al desarrollo de nuevas prácticas en el sistema nacional de salud (SNS), pueden producir muchos beneficios: pueden maximizar el uso de los recursos, los beneficios para los pacientes, pueden asegurar el cumplimiento de las pautas de administración de medicamentos y facilitar la colaboración entre la industria farmacéutica, los investigadores y los clínicos^{3, 5, 6}.

Los estudios observacionales basados en datos reales obtenidos de la práctica clínica diaria (*real world data*, RWD) no pueden sustituir los datos de seguridad y eficacia generados por los ECA, pero pueden ayudar a mantener esos datos permitiendo comparaciones en el contexto de un entorno clínico real¹⁻⁴. Entre los beneficios que pueden aportar los estudios de RWD se encuentran⁷:

- Estimaciones de la efectividad más que de la eficacia, en una variedad de escenarios clínicos diferentes.
- Comparación con múltiples alternativas de investigación o estrategias clínicas para informar de opciones terapéuticas óptimas, más allá del uso del placebo como comparador.
- Estimación de los riesgos y beneficios de una nueva intervención, incluyendo los beneficios y daños a largo plazo.

- Obtención de resultados clínicos en una población diversa que refleja el rango y la distribución de los pacientes observados en la práctica clínica.
- Resultados obtenidos desde una perspectiva más amplia que en los ECA tradicionales (resultados informados por los pacientes, calidad de vida y síntomas).
- Datos utilizables para cálculo de los costes de los servicios de salud y evaluación económica.
- Información de cómo un producto es aplicado y prescrito en la práctica clínica y cuál es la adherencia al mismo.
- Datos en situaciones donde no es posible llevar a cabo un ECA.
- Justificación de la recolección de datos en más de una sede.

REAL WORLD DATA

Definición

El concepto de *Real World Data* (RWD) se ha definido como los datos que se recogen fuera de las restricciones controladas de los ensayos clínicos aleatorizados convencionales, con el fin de poder evaluar lo que realmente está sucediendo en la práctica clínica normal^{3,8}.

Hay muchos tipos diferentes de investigación que se ajustan a la definición de estudios basados en RWD, dependiendo de diferentes diseños y fuentes de datos, lo que puede llevar a inconsistencias en la comunicación y la interpretación de sus resultados³.

Los proyectos basados en RWD pueden ser comparativos o descriptivos, retrospectivos o prospectivos, llevados a cabo en el ámbito de la atención sanitaria primaria, o especializada⁸.

La tabla 1 recoge las principales diferencias entre ECA y estudios basados en RWD, recogidas por la literatura científica⁸.

Tabla 1. Resumen de las diferencias entre ensayos clínicos aleatorizados exploratorios (ECA) y estudios basados en *real world data*, RWD8.

Diseño	ECA	RWD
Tipo de estudio	Experimental/intervencionista	Observacional/ no-intervencionista
Resultados	Eficacia, seguridad y calidad	Efectividad
Población	Restringida	Amplia y sin restricciones
Monitorización	Intensa	No es necesaria
Aleatorización y ciego	Sí	No
Costes	Altos	Más baratos

Entre las formas en las que pueden caracterizarse estos estudios destacan el tipo de variables empleadas, el tipo de diseño seleccionado y la fuente de datos utilizada².

- **Por tipo de variable resultado:** puede ser clínica, económica o en relación a los resultados informados por los pacientes. Una desventaja de este enfoque es que proporciona grandes categorías, cada una de ellas con la combinación de varias fuentes de evidencia:
 - ♦ Resultados clínicos: incluyen medidas biológicas de morbilidad y mortalidad.
 - ♦ Resultados económicos: coste-efectividad, coste-utilidad...
 - ♦ Resultados informados por los pacientes: cualquier información que provenga directamente de los pacientes acerca de una condición de salud y su tratamiento, incluyendo los síntomas, el estado funcional, su satisfacción con el tratamiento, preferencia y adherencia al mismo, proporcionan la única voz directa que tienen los pacientes en el proceso de toma de decisiones en salud.
- **Por tipo de diseño:** empleando las jerarquías tradicionales de la fuerza del diseño de la investigación, que proporcionan una clasificación útil basada en el rigor del diseño pero no ofrecen un panorama completo de los datos reales. El uso estricto de las jerarquías en la evidencia no puede dar un fiel reflejo de la calidad metodológica de los estudios o de la fuerza total de la

base de datos. Los resultados de muchos ECA no son generalizables a una población más amplia mientras que un estudio observacional riguroso puede resultar de gran utilidad en ciertas situaciones, siempre que los posibles sesgos se hayan abordado adecuadamente.

- **Por tipo de fuente de datos:** el valor de esta clasificación radica en la identificación de fuentes de información. Se han encontrado 6 fuentes definidas en la literatura: suplementos de un ECA tradicional, grandes ensayos clínicos simples (también llamados ensayos clínicos prácticos o pragmáticos), registros, datos administrativos, encuestas de salud, registros electrónicos sanitarios y revisiones de historias clínicas. Un posible inconveniente de este enfoque es que representa una simplificación que no capta los problemas de diseño importantes dentro de cada fuente de evidencia.

Fuentes de datos para los estudios RWD

Acabamos de ver que los estudios basados en RWD cubren una amplia gama de metodologías de investigación y pueden proceder de diferentes fuentes de datos³:

- **Suplementos de ECA²:** desarrollados con el fin de proporcionar datos adicionales a un ECA, como el uso de recursos médicos y costes. Las limitaciones a este tipo de datos son también muy conocidas:
 - ♦ Su objetivo principal es medir la eficacia clínica en una población con atención limitada.
 - ♦ Suelen realizarse durante un periodo de tiempo más corto, que el necesario para determinar el resultado clínico de interés y el impacto económico global de una intervención.
 - ♦ El cálculo de uso de los recursos se suele basar en estimaciones a partir de un protocolo.
- **Ensayos clínicos largos, pragmáticos o prácticos²:** grandes ensayos clínicos simples, también llamados ensayos clínicos prácticos o pragmáticos, con diseño prospectivo y asignación aleatoria de una población más grande y diversa. La presencia de aleatorización es importante porque minimiza el riesgo de sesgo en la estimación de los efectos del tratamiento. El gran tamaño de su muestra aumenta el coste de la recogida de datos y plantea algunas dudas sobre la calidad de los datos recogidos. Los costes

aumentan, no sólo por un mayor número de pacientes inscritos, sino también por un mayor número de ajustes involucrados.

- **Registros²**: los registros son estudios observacionales prospectivos, de cohortes de pacientes que presentan una patología en particular y/o están recibiendo un tratamiento o intervención concreta. Pueden utilizarse para mejorar la comprensión de la historia natural de la enfermedad, para la evaluación o supervisión de la seguridad, de la calidad de la atención y para poder llevar a cabo análisis de coste-efectividad⁹. Los registros implican la recogida de datos de forma prospectiva e incluso en tiempo real de la información clínica, económica y comercial. Habitualmente, incluyen un grupo más grande y más diverso de pacientes que los ECA en fase III, por lo que reflejan mejor los datos reales relacionados con los pacientes, las prácticas de gestión y sus resultados. En ellos, el seguimiento de los pacientes se realiza durante un periodo largo de tiempo, permitiendo una evaluación de los resultados a largo plazo. La mayoría de los registros requieren muy pocas evaluaciones o procedimientos de mantenimiento, lo que abarata sus costes; pero presentan limitaciones en cuanto a la cantidad de datos que pueden recoger y a los intervalos de recogida de los mismos. Requieren recursos que faciliten la exhaustividad y una supervisión adecuada, para que no se ponga en cuestión la validez de sus datos.
- **Datos administrativos²**: son habitualmente retrospectivos o a tiempo real. Pueden contener datos sobre diagnóstico, procedimiento y uso clínico, con información detallada sobre los costes. Las bases de datos de reclamaciones presentadas por los pacientes también se prestan a análisis retrospectivos, de los resultados clínicos y económicos, teniendo en cuenta la percepción del paciente como unidad de análisis, o bien por grupos o por población.
- **Encuestas de salud²**: Están diseñados para recoger las descripciones del estado de salud y el bienestar, la utilización de servicios de salud, los patrones de tratamiento y de atención de la salud. Su principal limitación es la falta de datos pertinentes sobre productos específicos.
- **Registros electrónicos y revisión de historias clínicas²**: La expansión del uso de registros electrónicos reduce el coste generado por la revisión

de las historias médicas, tan ampliamente utilizado en el pasado para obtener información específica basada en RWD, sobre una determinada intervención o un fármaco en unas condiciones muy particulares. Pueden ayudar a aportar evidencia sobre la efectividad, la seguridad y la calidad de la atención médica en el mundo real¹⁰. Kahn *et al.*¹¹ propusieron un marco conceptual para la evaluación de la calidad de los datos de salud provenientes de los registros electrónicos que incluyen varios conceptos fundamentales que hacen referencia a las limitaciones de cada dominio, a la integridad relacional, a los datos históricos y a sus reglas de dependencia.

Objetivos de los estudios basados en RWD

Los objetivos de los proyectos basados en RWD van a variar según el periodo pre- o post-licencia de la tecnología médica que se esté evaluando.

En el periodo de pre-aprobación, los RWD pueden ser utilizados para identificar la existencia de alguna necesidad clínica no satisfecha, describir las vías de atención y el consumo de los recursos. Pueden, por tanto, reducir la incertidumbre mostrada por la nueva tecnología en el momento de puesta en marcha, mediante la mejora de la información sobre los beneficios y riesgos, y el desarrollo de pruebas sobre su eficacia real.

Durante la fase de post-comercialización, se utilizan para demostrar el valor y la seguridad de una tecnología en el mercado, de forma acorde a las prioridades del sistema sanitario, las necesidades del paciente y los requerimientos de los reguladores nacionales. En algunos casos, la recogida de los RWD puede ser esencial para satisfacer requisitos reguladores establecidos durante la aprobación condicional y provisional concedida a la tecnología en evaluación³.

Según la literatura, existen cuatro principales áreas de influencia de los estudios basados en RWD para evaluación de fármacos⁸:

- Caracterización de enfermedades y poblaciones de pacientes: comprender las tendencias epidemiológicas, los patrones de tratamiento, la adherencia del paciente al tratamiento y las oportunidades de manejo de las enfermedades.
- Desarrollo de productos y terapias: evaluar el uso de los productos actuales

en el mercado, los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos, realizar modelos predictivos sobre ensayos virtuales, identificar a los pacientes para el reclutamiento, identificar los usos no deseados e indicaciones inadecuadas.

- Evaluación de productos y terapias en uso: respetar la seguridad del fármaco, comparar la efectividad del producto, evaluación económica de la salud...
- Identificación de los productos y servicios clave: identificar las poblaciones de pacientes desatendidos, identificar las áreas de alto coste para establecer los precios de los productos en función del riesgo, identificar subpoblaciones con respuesta superior al producto...

Existen diferentes tipos de proyectos basados en RWD según el objetivo de su análisis que son factibles en el periodo pre y post-licencia de un medicamento recogidos por la literatura³:

- Periodo pre y post-licencia:

- ◆ Descripción de los patrones actuales de tratamiento de un grupo concreto de paciente con el objetivo de obtener información basal.
- ◆ Medición del uso de la atención médica relacionada con los recursos y la carga de enfermedad (pre-licencia si se relaciona con la enfermedad y post-licencia cuando está relacionado con una nueva intervención).
- ◆ Recopilación de datos sobre la calidad de vida (pre-licencia si está basado en el estado de la enfermedad y post-licencia).
- ◆ Recogida de datos sobre la experiencia de los pacientes o los resultados informados por los pacientes en la práctica clínica real (pre-licencia si aporta información de referencia para la gestión y post-licencia si está relacionado con la nueva intervención).
- ◆ Evaluación de la prestación de servicios y el impacto de las actividades de mejora de servicio.
- ◆ Entender los perfiles de pacientes en el área de la enfermedad.

- Periodo post-licencia:

- ◆ Evaluación de los patrones de prescripción de un nuevo fármaco.
- ◆ Evaluación de los resultados clínicos asociados a un nuevo fármaco (comparativo o no comparativo).
- ◆ Recopilación de datos de seguridad del paciente en el uso del nuevo fármaco (post-licencia o aprobación condicional).

Aspectos clave del desarrollo de estudios RWD

Existen dos puntos clave según la literatura para el desarrollo de los estudios basados en RWD, esto son: ¿cuántos RWD se deben recoger? y ¿quién financia la investigación?¹².

En cuanto a la recolección de datos, es importante que los esfuerzos sigan unas prácticas de investigación bien establecidas. Éstas incluyen preguntas clínicas bien definidas, establecimiento de plazos para la duración de la recopilación de los datos, la realización de un monitoreo periódico para garantizar la calidad y capacidad de respuesta a la pregunta de investigación, y la limitación del tamaño del estudio al mínimo necesario. Estas buenas prácticas también deben asegurarse del uso del consentimiento informado y de la protección de los datos de los sujetos; éstos deben quedar garantizados¹³⁻¹⁵ y los investigadores deben sacar conclusiones a partir de datos observacionales, entendiendo las limitaciones^{2,16}.

Limitaciones y obstáculos de los estudios basados en RWD

Los marcos regulatorios establecidos para la investigación en la actualidad pueden limitar las oportunidades para este tipo de trabajos, antes de la autorización de un nuevo fármaco³.

Entre las limitaciones más ampliamente aceptadas se encuentran: la posibilidad de sesgo debido a la falta de aleatorización, la necesidad de ser evaluados rigurosamente para identificar posibles sesgos y los factores de confusión, el ajuste de sus resultados por los factores de confusión antes de estimar el posible impacto de las intervenciones sobre los resultados en salud, la evaluación de la calidad de los datos en entornos multicéntricos evaluando si existen diferencias en la captura de datos, el uso de diferente terminología para la codificación de las prácticas médicas^{17,18} y la necesidad de un considerable número de recursos en determinadas ocasiones².

Finalmente, el uso de los estudios basados en RWD debe realizarse sólo si la investigación se lleva a cabo siguiendo estrictamente las buenas prácticas de investigación establecidas en la literatura científica¹³⁻¹⁵. En el anexo 1 se recoge una lista de verificación práctica de los estudios basados en RWD⁸.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los altos costes y la complejidad de la realización de ensayos clínicos aleatorizados se pueden contrarrestar con los costes relativamente bajos y la sencillez con la que se pueden elaborar los estudios basados en RWD. Estos estudios además ofrecen datos no accesibles a otros diseños de investigación debido a las restricciones de su metodología. Esto puede maximizar más rápidamente la inversión, añadir valor a la evaluación de un nuevo medicamento y fomentar un acceso más rápido a los fármacos innovadores. Todo esto justifica la necesidad de evaluar el uso potencial del RWD y la realización de la presente revisión.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué potencial uso tienen los *Real World Data* en la mejora de la práctica clínica, de la calidad de vida y en la utilización adecuada de fármacos (basada en su indicación)?

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad de los *Real World Data* en la mejora de la práctica clínica en términos de aumento de la calidad de vida de los pacientes, y en la disminución del consumo de recursos, en términos de utilización de medicamentos, a nivel tanto nacional como internacional, así como determinar el tipo de iniciativas médicas en las que se llevan a cabo estos estudios.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se va a conducir una revisión no sistemática de la literatura. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane.¹

¹ Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [Acceso Febrero 2014]. URL: www.cochrane-handbook.org

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda se centró en localizar informes de evaluación de tecnologías sanitarias, ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios observacionales, tanto longitudinales prospectivos como retrospectivos, encuestas poblacionales, archivos unificados de historias clínicas y registros. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta el 5 de febrero de 2014: *Medline*, *EMBASE*, *Índice Médico Español*, *IBECS* y *Web of Science*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*, en la *Cochrane Library*, en la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS), en la página web del Instituto Nacional de Estadísticaⁱⁱ y del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdadⁱⁱⁱ.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 2.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión:

- Población: Pacientes con un problema de salud atendido en un escenario de práctica clínica habitual y que precise de un medicamento para el tratamiento de dicho problema.
- Intervención: Uso de *Real World Data* definido como los datos que se recogen fuera de las restricciones controladas de los ensayos clínicos aleatorizados convencionales, con el fin de poder evaluar lo que realmente está sucediendo en la práctica clínica normal.
- Comparación: No se establecen.
- Resultados: Mejora en resultados en salud en situación de práctica clínica habitual en relación a la mejora de dicha práctica, de la calidad de vida de los pacientes y de la utilización adecuada de fármacos.

ⁱⁱ <http://www.ine.es/>

ⁱⁱⁱ <http://www.msssi.gob.es/>

Criterios de exclusión:

Estudios publicados antes de 2009.

Idioma de publicación diferente a español, inglés o francés.

Abstracts de congresos.

Revisiones narrativas, cartas a editor.

Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por un solo revisor. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como, las características de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de efectividad, seguridad, utilización de los recursos, modelos de tratamiento, calidad de vida y resultados recogidos de los propios pacientes.

Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la presente revisión. Para ello se utilizaron las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)^{iv} para estudios primarios y la herramienta AMSTAR^{vi} para evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y meta-análisis. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN^{vii}.

^{iv} Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [Acceso febrero 2014]. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>

^v Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, *et al.* AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.

^{vi} Shea B y col. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One.* 2007;2(12):e1350.

^{vii} Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' hand book (Section 6: Forming guideline recommendations), SIGN publication nº 50, 2001.

RESULTADOS

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 523 referencias, se localizaron 401 documentos sin duplicados procedentes de todas las fuentes consultadas (Anexo 3). Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose 292 documentos (34 eran revisiones narrativas, 97 tenían otro objetivo diferente al considerado, 140 no evaluaban ningún tratamiento, 15 no usaban *real world data* y 6 fueron en idiomas no incluidos en la selección). De los 109 estudios que fueron identificados para ser leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 54 de ellos para su análisis (34 a texto completo y 20 sólo *abstract* por tratarse de artículos sin acceso libre). Se excluyeron 55 estudios: 34 no eran estudios sobre tratamientos, 14 no usaban *real world data*, 5 tenían un objetivo diferente al considerado y 2 no presentaban datos sobre la variable de interés.

Descripción de los artículos

De los 54 artículos identificados, 6 fueron evaluaciones económicas¹⁹⁻²⁴ y el resto se repartieron entre 12 registros, todos ellos prospectivos²⁵⁻³⁶, y 36 estudios observacionales, tanto prospectivos³⁷⁻⁴⁴ como retrospectivos⁴⁵⁻⁶⁹, quedando dos de ellos sin definir en este aspecto⁷⁰⁻⁷². Entre los estudios observacionales retrospectivos, 6 establecieron algún tipo de comparación con otra alternativa terapéutica^{45-48,52,55}.

Los estudios se realizaron en numerosos países como EEUU^{21,27,32,33,45,47,49,50,52,59-62,66,69}, China^{25,40,48}, Italia^{19,46}, Suecia^{26,65}, Canadá^{20,22,34-36,51}, Japón^{30,71}, Suiza^{38,56,58}, India³⁹, Alemania^{23,24,28,37,41-43,67}, Finlandia²⁹, Dinamarca³¹, Israel^{53,54}, Reino Unido⁵⁵, Hungría^{57,68} y Brasil⁴⁴. Un único estudio⁷⁰ se basó en una colaboración internacional entre Francia y Alemania y en dos no se especificó el país de realización^{63,64}. Destacar que ninguno de los trabajos identificados y analizados se realizó en España.

El número de centros participantes en cada estudio tuvo un amplio rango, oscilando entre la elaboración del estudio por un solo centro hasta la colaboración de 420 centros, con la participación de 661 especialistas en uno de ellos³⁷.

Las fuentes de datos para la elaboración de los estudios variaron desde registros nacionales^{25-31,33-36,56} a bases de datos nacionales^{20,24,41,43-45,50,51,53,54,57,62,64-66,69}, hos-

pitalarias^{19,32,39,40,46,48,55,67,71}, comerciales^{49,52,59-61} y consulta de historias clínicas^{47,58,63}. En uno de los estudios³⁷ la información se obtuvo de cuestionarios completados por los clínicos.

La financiación de los proyectos de investigación se obtuvo principalmente de compañías farmacéuticas^{21,25,27,29,39,41,45,46,50-52,55,57,58}, siendo pocos los casos de financiación pública^{20,26,48}.

La duración de los estudios osciló entre las 12 semanas y los 11 años.

Descripción de la población

El tamaño muestral de los estudios resultó muy variable, con un rango entre 23 y 171.535 pacientes. Tan solo un trabajo realizó el estudio sobre población pediátrica⁵¹ (entre 2 y 12 años), siendo el resto sobre adultos, con una media de edad que varió entre los 30 y los 75,7 años.

En cuanto al sexo de los pacientes incluidos, el porcentaje de varones incluidos osciló entre el 0 y 100 % de los participantes, debido al tipo de patología estudiada (restringida a población femenina o restringida a población masculina). Para los estudios que incluyeron indistintamente hombres y mujeres, el porcentaje de hombres tuvo un rango que osciló entre el 27 y el 92,9 %.

Las patologías estudiadas abarcaron muchos campos de la medicina, siendo los más estudiados la patología cardiovascular,^{19,21,24,28,30,31,39-41,48,50,58,60,64,65} la patología pulmonar^{29,57,66,68,70,71}, la diabetes^{61,69,43,41,45} y la psoriasis³⁴⁻³⁶.

En la tabla 2 se muestran las principales características de los estudios analizados en relación a su descripción general y a su población de interés.

Tabla 2. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Población.

Autor, año	Diseño	País	Nº de centros participantes	Fuente de datos	Financiación	Duración	Población			Patología
							N	Sexo (Hombres, %)	Edad, a M (DE)	
Goeree, 2009 ²²	Evaluación económica	Canadá	SDD	SDD	SDD	1 año	SDD	SDD	SDD	SDD
Haahitela, 2009 ²³	Registro prospectivo	Finlandia	ND	Registro nacional de prescripción y Registro nacional de pacientes con tratamiento de coste especial	Helsinki University Central Hospital, AstraZeneca, Finlandia y AstraZeneca R&D, Lund, Suecia.	ND	90	ND	ND	Asma
Landeliss, 2009 ³⁶	Registro prospectivo	Canadá	SDD	Registro Anevive Wisdom Acquired real-world evidence, AWARE	SDD	SDD	SDD	SDD	SDD	Psoriasis
Searles, 2009 ³⁴	Registro prospectivo	Canadá	SDD	Registro Anevive Wisdom Acquired real-world evidence, AWARE	SDD	SDD	SDD	SDD	SDD	Psoriasis
Sorensen, 2009 ²¹	Evaluación económica	EEUU	ND	ND	Boehringer Ingelheim International GmbH (BI)	ND	1.000	ND	70	Fibrilación auricular
Wexler, 2009 ³⁵	Registro prospectivo	Canadá	SDD	Registro Anevive Wisdom Acquired real-world evidence, AWARE	SDD	SDD	SDD	SDD	SDD	Psoriasis
N°: número; N: tamaño muestral, M: media; DE: desviación estándar: a: años; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract); ND: no descrito.										

Tabla 2. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Población (cont.).

Autor, año	Diseño	País	Nº de centros participantes	Fuente de datos	Financiación	Duración	Población			Patología
							N	Sexo (Hombres, %)	Edad, a M (DE)	
Baser, 2010 ⁶¹	Observacional retrospectivo	EEUU	SDD	Base de datos comercial del sistema sanitario	SDD	5 años 2003-2009	1.064	SDD	SDD	Diabetes Mellitus
Gülfe, 2010 ⁶⁶	Registro prospectivo	Suecia	ND	Registro South Swedish Arthritis Treatment Group (SSATG)	Osterlund and Kock Foundations, King Gustav V 80 year fund, Lund University Hospital, Region Skane, Facultad de Medicina, Lund y Reumatikerforbundet.	7 a 2002-2008	3.522	39,7 %	49,8 (r: 41,7-59,4)	Artritis reumatoide, artritis psoriásica y otras espondiloartritis
Mathes, 2010 ⁶⁴	Observacional retrospectivo	SDD	SDD	Base de datos IMS Disease Analyzer	SDD	SDD	7.661	SDD	SDD	Hipertensión
Molimard 2010 ⁰	Observacional ND	Francia y Alemania	ND	ND	ND	ND	346	54,8 %	46,1 ± 13,92	Asma alérgico
Schütt, 2010 ⁴³	Observacional prospectivo	Alemania	103	Base de datos DPV-Wiss	SDD	SDD	9.294	SDD	SDD	Diabetes mellitus tipo 2
Nº: número; N: tamaño muestral, M: media; DE: desviación estándar; a: años; ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract); r: rango										

Tabla 2. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Población (cont.).

Autor, año	Diseño	País	Nº de centros participantes	Fuente de datos	Financiación	Duración	Población		Edad, a M (DE)	Patología
							N	Sexo (Hombres, %)		
Shammas, 2010 ³²	Registro prospectivo	EEUU	2	Base de datos del servicio hospitalario	ND	2 años	398	48,9 %	69,4 ± 11,3	Sometidos a una intervención periférica percutánea
Thompson, 2010 ²³	Evaluación económica	Alemania	SDD	SDD	SDD	SDD	SDD	0 %	≥ 65	Osteoporosis
Yuan, 2010 ⁴⁰	Observacional prospectivo	China	1	Casos del centro sanitario.	ND	ND	956	86 %	55,4 a 68,9	Lesión coronaria calcificada
Akin, 2010 ²⁸	Registro prospectivo	Alemania	98	Registro Alemán DES.DE (Drug- Eluting- Stent.Deutschland)	ND	1 año	1.526	Sirolimus 75,3 %	Sirolimus 66,6 (9,5)	Síndrome coronario agudo 30 % Enfermedad multivaso
								Placitaxel 68,9 %	Pacitaxel 66,8 (9,5)	70 % 100 % diabéticos (34,2 % insulinodependientes)
Basel, 2011 ⁶⁰	Observacional retrospectivo	EEUU	SDD	Base de datos comercial del sistema sanitario	SDD	2 años 2007-2009	12.628	SDD	SDD	Hipertensión
Castro- Pastrana, 2011 ⁵¹	Observacional retrospectivo	Canadá	ND	Base de datos de Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety	Eli Lilly Canadá, Pfizer y Merck Frosst	4 años	326	46,6 %	2-12 años	Reacciones adversas cutáneas medicamentosas
Clark, 2011 ⁴⁴	Observacional prospectivo	Brasil	SDD	Base de datos Evidencias	SDD	2 años	35	SDD	SDD	Mieloma múltiple
Nº: número; N: tamaño muestral, M: media; DE: desviación estándar: a: años; ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract).										

Tabla 2. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Población (cont.).

Autor, año	Diseño	País	Nº de centros participantes	Fuente de datos	Financiación	Duración	Población		Patología
							N	Sexo Hombres, M (DE) %	
Erb, 2011 ³⁷	Observacional prospectivo	Alemania	ND (661 oftalmólogos)	Cuestionario rellenado por los clínicos	ND	1 año	2.123	38,1 %	Glaucoma y/o hipertensión ocular
Fraser, 2011 ⁵⁵	Observacional retrospectivo con comparación	Reino Unido	2	Base de datos hospitalaria y del centro Beatson West of Scotland Cancer	Sanofi-Aventis	1 año	101	0 %	Cáncer de mama
McCombs, 2011 ⁵²	Observacional retrospectivo con comparación	EEUU	ND	Base de datos comercial	Bristol-Myers Squibb (BMS)	4 años 2003-2006	105.440 episodios	Inicio tratamiento 38 %	Episodio bipolar
								Cambio tratamiento: 32,8 %	
								Aumento de tratamiento: 31,2 %	
Tamási, 2011 ⁶⁸	Observacional retrospectivo	Hungría	SDD	SDD	SDD	1 año 2008	482	44,6 %	Cáncer de pulmón
Xie, 2011 ⁴⁵	Observacional retrospectivo con comparación	EEUU	40	Base de datos Innovus IMPACT managed care	Sanofi-Aventis	4 a 2006-2010	1.682	GLA-P 358 (55,9 %)	DM2
								DET-P 371 (58 %)	
Alemayehu, 2012 ⁵⁹	Observacional retrospectivo	EEUU	SDD	Base de datos Ingenix LabRx	SDD	2 años 2005-2007	SDD	SDD	Patología digestiva
Nº: número; N: tamaño muestral, M: media; DE: desviación estándar: a: años; ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract); DM: diabetes mellitus; GLA-P: insulina glargina administrada con bolígrafo; DET-P: insulina detemir administrada con bolígrafo.									

Tabla 2. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Población (cont.).

Autor, año	Diseño	País	Nº de centros participantes	Fuente de datos	Financiación	Duración	Población N	Sexo (Hombres, M (DE) %)	Edad, a	Patología
Banerjee, 2012 ³¹	Registro prospectivo	Dinamarca	ND	Registro Nacional Danés	ND	11 años 1997-2008	ND	ND	ND	Fibrilación auricular no valvular
Bäumler, 2012 ²⁴	Observacional retrospectivo (evaluación económica)	Alemania	SDD	Base de datos administrativos alemana	SDD	1 año	1.438	SDD	SDD	Infarto agudo de miocardio
Gustavsson, 2012 ⁵⁶	Observacional retrospectivo	Suiza	ND	Registro nacional de prescripciones y registro regional	ND	1 año	16.257	40 %	71	Dolor crónico de origen canceroso o no canceroso.
Hedden, 2012 ²⁰	Observacional retrospectivo (evaluación económica)	Canadá	ND	Base de datos del Colorectal Cancer Outcomes Unit	Canadian Institutes of Health Research	2003/2004 y 2006	943	62 %	65	Cáncer colo-rectal metastásico.
Ho, 2012 ⁴⁸	Observacional retrospectivo con comparación	China	1	Base de datos hospitalaria	Escuela de Farmacia de la Universidad China de Hong Kong	1 año	244	54,1 %	70,1	Fibrilación auricular
Kalo, 2012 ²⁷	Observacional retrospectivo	Hungría	ND	Base de datos Hungarian National Health Insurance Fund	AstraZeneca Hungría	1 año 2008	27.779	ND	ND	Asma
Kallweit, 2012 ³⁸	Observacional prospectivo	Suiza	1	Casos del centro sanitario.	Sin financiación	3 años	23	27 %	40 ± 10	Esclerosis múltiple
Khara, 2011 ²⁷	Registro prospectivo	EEUU	ND	Testim Registry (TRIUS)	Auxilium Pharmaceuticals	1 año	271	100 %	51 ± 11,9	Hipogonadismo
Rabinowich, 2012 ³³	Observacional retrospectivo	Israel	ND	Base de datos del servicio de salud de Macabi.	ND	8 años 2003-2010	127.822	58 %	≥ 30	ND
N°: número; N: tamaño muestral, M: media; DE: desviación estándar: a: años; ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract).										

Tabla 2. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Población (cont.).

Autor, año	Diseño	País	Nº de centros participantes	Fuente de datos	Financiación	Duración	Población N	Sexo (Hombres, M (DE) %)	Edad, a M (DE)	Patología
Rubin, 2012⁴⁹	Observacional retrospectivo	EEUU	ND	Base de datos de PharMetrics	Sin financiación	ND	3.750	40 %	Entre 20-60 el 75 % de la muestra	Enfermedad de Crohn
Schabert, 2012⁶²	Observacional retrospectivo	EEUU	SDD	Base de datos IMS LifeLink™ Health Plan	SDD	4 años 2005-2009	27.704	SDD	SDD	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondilitis anquilosa
Shalev, 2012⁵⁴	Observacional retrospectivo	Israel	ND	Base de datos del servicio de salud de Macabi.	ND	11 años 1998-2010	171.535	42,3 %	45-75	ND
Solem, 2012⁶⁶	Observacional retrospectivo	EEUU	SDD	Base de datos Veterans Affairs Health Care System	SDD	4 años 1999-2003	133.737	SDD	SDD	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Wade, 2012⁶³	Observacional retrospectivo	SDD	SDD	Historia clínica hospitalaria	SDD	5 años 2005-2010	647	SDD	SDD	Candidemia
Zideck, 2012⁴¹	Observacional prospectivo	Alemania	150	Base de datos del estudio ADaPT	Sanofi-Aventis Germany, Berlín	4 años	1.507	48,4 %	69,1 ± 10,3	Hipertensión y diabetes
Andreas, 2013⁴²	Observacional prospectivo	Alemania	SDD	SDD	SDD	12 semanas	1.177	SDD	SDD	Hábito tabáquico
Chambost, 2013⁴⁷	Registro prospectivo	Francia	ND	ONE Registry	ND	ND	102	ND	23 (16,4)	Hemofilia A/B
Foglia, 2013⁴⁶	Observacional retrospectivo con comparación	Italia	1	Base de datos del departamento de enfermedades infecciosas del Hospital L. Sacco de Milán	Abbott Italy	ND	5.000	75,9 %	39,2 ± 9,5	VIH
Nº: número; N: tamaño muestral, M: media; DE: desviación estándar; a: años; ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract).										

Tabla 2. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Población (cont.).

Autor, año	Diseño	País	Nº de centros participantes	Fuente de datos	Financiación	Duración	Población		Patología
							N	Sexo (Hombres, M (DE) %)	
Gradman, 2013⁶⁸	Observacional retrospectivo	Suiza	ND	Historias clínicas electrónicas	Novartis Pharma AG, Basel, Suiza	5 años	1.762	45 %	Hipertensión
Gussoni, 2013¹⁹	Observacional retrospectivo (evaluación económica)	Italia	26	ND, solo pacientes de Unidades de Medicina Interna	ND	ND	320	TV: 33,8 %	Tromboembolismo venoso
								No-TV: 40,6 %	
Hadji, 2013⁶⁷	Observacional retrospectivo	Alemania	SDD	Base de datos del sistema sanitario	SDD	4 años 2006-2009	SDD	≥ 50	Osteoporosis
Ho, 2013³⁰	Registro prospectivo	Japón	1	Registro de balones recubiertos de fármaco	ND	2 años 2010-2012	320	76 %	Enfermedad cardíaca
Maddury, 2013³⁹	Observacional prospectivo	India	420	Casos registrados en cada centro	Novartis Pharma AG.	1 año	4.826	65,9 %	Hipertensión
Navgren, 2013⁶⁵	Observacional retrospectivo	Suecia	SDD	Base de datos Journalla AVK	SDD	3 años 2007-2010	4.400	SDD	Infarto isquémico
Peimer, 2013⁷²	Observacional retrospectivo	EEUU	10	Historias clínicas de pacientes comparadas con resultados obtenidos de 2 ECA	ND	1 año	463	74 %	Contractura de Dupuytren
Nº: número; N: tamaño muestral, M: media; DE: desviación estándar; a: años; ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract).									

Tabla 2. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Población (cont.).

Autor, año	Diseño	País	Nº de centros participantes	Fuente de datos	Financiación	Duración	Población		Patología
							N	Sexo (Hombres, %)	
Tripathy, 2013³³	Registro prospectivo	EEUU	ND	Registro registerHER	ND	ND	530	0 %	Cáncer de mama metastásico con HER2 positivo.
Xie, 2013⁶⁹	Observacional retrospectivo	EEUU	SDD	Base de datos IMPACT (Ingenix Inc., Salt Lake City, EEUU)	SDD	SDD	3.893	SDD	Diabetes Mellitus tipo 2
Xu, 2013²⁵	Registro prospectivo	China	132	Registro Nacional Chino de Infarto	Beijing Noartis Pharma Co., Ltd.	ND	8.409	60 %	IM
Ohno, 2014⁷¹	Observacional ND	Japón	1	Casos registrados en el centro	ND	ND	28	92,9 %	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Toth, 2014²⁰	Observacional retrospectivo	EEUU	ND	Base de datos nacional	Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, EEUU	4 años 2004-2008	27.919	60 %	Enfermedad coronaria o alto riesgo de padecerla
Nº: número; N: tamaño muestral, M: media; DE: desviación estándar: a: años; ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract).									

Descripción de la intervención

Los estudios incluidos en la presente revisión tuvieron como objetivos principales la evaluación de productos y terapias en uso, y la identificación de los productos y servicios clave. Para ello, el periodo de seguimiento tuvo una duración que osciló desde las 8 semanas a los 13 años.

Para la evaluación de productos y terapias en uso emplearon el análisis de la efectividad, seguridad y resultados informados por los propios pacientes.

- En el caso de la efectividad, las variables más estudiadas fueron supervivencia^{20,24,33,46}, control de la presión sanguínea conseguido por el tratamiento a estudio^{39,41,58} y control de la glucemia por el fármaco evaluado^{43,45,69}. El resto de estudios que estudiaron la efectividad lo hicieron mediante otras variables no acumulables por su heterogeneidad^{27,29,32,33,36-38,41,42,47-50,53,65,70-72} y que pueden verse detalladamente en la Tabla 3.
- Aquellos estudios que evaluaron la seguridad de la intervención a estudio lo hicieron mediante la determinación de aparición de complicaciones y eventos adversos muy dispares^{21,25,28,30-32,35,37,40,42,45,47-49,51,52,55,58,63-65,67,68,71}.
- Entre los resultados informados por los pacientes se encontraron la calidad de vida^{26,27} y el nivel de respuesta al tratamiento según la impresión de los pacientes³⁶.

Para la identificación de los productos y servicios clave se trataron de definir la utilización de recursos, las pautas de tratamiento con preferencia en su prescripción, y la preferencia, experiencia y cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

- En la evaluación de la utilización de recursos destacaron las siguientes variables:
 - ♦ Costes relacionados con la enfermedad^{19,22,24,45,59,60-62,69}.
 - ♦ Coste por paciente²⁴.
 - ♦ Coste y estancia media hospitalaria^{29,63}.
 - ♦ Posibilidad de ahorro con ajuste de dosis o modificación de tratamiento⁴⁴.

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia.

Autor, año	Intervención Objetivo	Tratamiento	Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
Goeree, 2009²²	Determinar el coste-efectividad y coste-utilidad de los stents recubiertos de fármacos comparados con los metálicos y determinando lo que los subgrupos de riesgo pueden modificar dichos resultados	Stents recubiertos de fármacos Stents metálicos	1 año	Coste-efectividad Coste-utilidad	SDD
Haathela, 2009²⁹	Comparar los efectos del tratamiento temprano y retardado con budesonida, 13 años después del inicio del mismo mediante el empleo de RWD	Budesonida	13 años	Función pulmonar Respuesta bronquial Uso de medicación Necesidad de hospitalización	- 3
Landells, 2009³⁶	Evaluar la eficacia y seguridad del alefacept, solo o en combinación con otras terapias antipsoriásicas, en pacientes con psoriasis.	Alefacept	18 semanas	Tratamiento prescrito Tiempo medio para administración Efectividad Compromiso de la piel	- 3
Searles, 2009³⁴	Evaluar la eficacia y seguridad del alefacept, solo o en combinación con otras terapias antipsoriásicas, en pacientes con psoriasis.	Alefacept	24 semanas	Tratamiento prescrito al comienzo del estudio Tratamiento a las 24 semanas	- 3
Sorensen, 2009²¹	Estimar el coste-efectividad en 4 escenarios diferentes de la warfarina y otras alternativas terapéuticas para la prevención de infarto en fibrilación auricular. Los 4 escenarios fueron: perfecto control de warfarina, control de warfarina en ensayo, control de warfarina en la práctica real y prescripción real de warfarina, aspirina o ambas.	Warfarina Aspirina	ND	Aparición de eventos adversos (infarto) Calidad de vida ajustada por años Coste por paciente	Moderada 3
Wexler, 2009³⁵	Evaluar la eficacia y seguridad del alefacept, solo o en combinación con otras terapias antipsoriásicas, en pacientes con psoriasis.	Alefacept	60 semanas	Eventos adversos Supresión del tratamiento Motivos de la supresión	- 3
ND: no descrito.					

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia (cont).

Autor, año	Intervención Objetivo	Tratamiento	Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
Basler, 2010⁶¹	Examinar las diferencias en la adherencia y en los costes entre pacientes diabéticos con administración de insulina mediante FlexPen o vía tradicional (jeringa)	Insulina FlexPen (Novo Nordisk Inc, Princeton, NJ, EEUU)	SDD	Adherencia Costes sanitarios totales y relacionados con la diabetes	- 3
Gülfe, 2010⁶⁶	Estudiar las tendencias de actuación de los servicios públicos de salud en pacientes que comienzan con anti-TNF, los cambios de los servicios públicos durante el tratamiento, la influencia de los ciclos de tratamiento previos y estudiar la validez de las medidas de utilidad, comparándolas entre diagnósticos.	Infliximab, etanercept o adalimumab (anti-TNF)	7 años	Calidad de vida (EQ-5D) - Ganancia en utilidades de los estados de salud - Comparación de ganancia entre diferentes diagnósticos	- 3
Mathes, 2010⁶⁴	Analizar la relación de la medicación y persistencia de la misma con el riesgo de padecer un primer evento asociado a hipertensión en pacientes tras iniciar monoterapia con cualquier clase de antihipertensivo de primera línea	Cualquier antihipertensivo	2 años	Efectividad del tratamiento Persistencia con el tratamiento Riesgo de presentación de primer evento adverso asociado a hipertensión	- 3
Molimard 2010⁷⁰	Explorar el mantenimiento del tratamiento con corticoides orales en el asma alérgico con el uso de omalizumab en la práctica clínica.	Omalizumab	Más de 16 semanas	Uso de corticoides orales Crisis de exacerbación asmática Hospitalizaciones relacionadas con el asma	- 3
SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract); anti-TNF: inhibidores de los factores antitumorales.					

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia (cont).

Autor, año	Intervención Objetivo	Tratamiento	Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
Schütt, 2010⁴³	Evaluar la información que aportan los centros de control de diabetes sobre el control de la glucemia y del peso corporal en el tratamiento de la diabetes	Antidiabéticos orales Insulina	1,07 años ± 0,3 años	Efectividad del tratamiento	- 3
Shammas, 2010³²	Presentar datos de la práctica real para evaluar la seguridad y efectividad del bivalirudín en un grupo de pacientes sometidos a una intervención periférica percutánea	Bivalirudín Heparina	ND	Éxito de la intervención (< 30% de estrechamiento residual) Eventos adversos	- 3
Thompson, 2010²³	Analizar el coste-efectividad del risedronato comparado con el alendronato genérico en Alemania aplicando datos de efectividad real.	Tratamiento con bifosfonatos: Risedronato Alendronato	4 años	Ahorro de costes en relación a fracturas de cadera evitadas y QALYs	SDD
Yuan, 2010⁶⁰	Evaluar la efectividad de los stent recubiertos de sirolimus en el tratamiento de lesiones coronarias calcificadas en una cohorte real china.	Stent recubierto de sirolimus	8 meses	Reestenosis del stent Reestenosis del segmento del stent Expansión tardía del stent Revascularización de la arteria diana Trombosis del stent	- 3
Akin, 2010²⁸	Evaluar los resultados terapéuticos de dos stents recubiertos de fármacos diferentes en población diabética en el contexto del sistema sanitario alemán.	Stents recubiertos de fármacos Sirolimus y paclitaxel	1 año	Mortalidad Eventos adversos (MACCE y revascularización del vaso diana)	- 3
Baser, 2011⁶⁰	Comparar la adherencia, los costes sanitarios y la utilización del valsartan/amlodipino en combinación en una sólo pastilla y los bloqueantes de receptores de angiotensina/bloqueadores de los canales de calcio en combinación en múltiples pastillas.	Valsartan/amlodipino en combinación en una sólo pastilla Bloqueantes de receptores de angiotensina/bloqueadores de los canales de calcio en combinación en múltiples pastillas.	1 año	Adherencia al tratamiento Persistencia/discontinuidad Uso y costes sanitarios	- 3
ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract).					

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia (cont).

Autor, año	Intervención Objetivo	Tratamiento	Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
Castro-Pastrana, 2011⁵¹	Describir las características de los casos pediátricos con reacciones adversas cutáneas provocadas por fármacos.	Cualquier fármaco	ND	Tipo de reacción adversa (grave o no grave) Fármaco responsable	- 3
Clark, 2011⁴⁴	Demostrar a través de datos de la práctica clínica real cual es la presentación óptima para el vial de bortezomib en Brasil y cuantificar la cantidad que se puede ahorrar de lo que se tira con esta nueva opción	Bortezomib	SDD	Prescripción Dosis desperdiciada por vial Dosis desperdiciada por paciente/día según el tipo de vial	- 3
Erb, 2011³⁷	Evaluar la eficacia, la tolerabilidad y seguridad del tafuprost 0,0015 % en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular	Tafuprost 0,0015 % (Tafiotan®, Tafiotan® sine, Tapros®, Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japón, Safiutan® Merck & Co. Inc., EEUU)	1 año	Cambios en tensión intraocular Satisfacción con el tratamiento Eventos adversos	- 3
Fraser, 2011⁵⁵	Auditare la experiencia con FE ₁₀₀ C-D en el centro Beatson West of Scotland Cancer y en un hospital general como tratamiento quimioterápico del cáncer de mama comparándolo con los resultados obtenidos en un ensayo clínico.	FE ₁₀₀ C-D en régimen FE ₁₀₀ C x 3=docetaxel 100 mg/m ² x 3	ND	Neutropenia Muerte Interrupción del tratamiento Reducción de la dosis de tratamiento Aumento de la dosis de tratamiento	- 3
Khera, 2011²⁷	Determinar la efectividad de la testosterona en gel a los 12 meses de tratamiento en la mejora de la función sexual en pacientes con hipogonadismo.	Testim (testosterona al 1 % tópica en gel)	1 año	Total de testosterona Testosterona libre Función sexual (brief male sexual function inventory, BMSFI)	- 3
McCombs, 2011⁵²	Demostrar que los estudios observacionales con comparaciones pueden aportar información importante para rellenar las lagunas que quedan con los ensayos clínicos mediante un ejemplo basado en desórdenes bipolares.	Cualquier fármaco	ND	Tratamiento administrado ante la aparición del episodio bipolar Causa de la aparición del episodio bipolar	- 3
ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract); MACCE: eventos adversos mayores cerebro-cardiovasculares.					

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia (cont).

Autor, año	Intervención		Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
	Objetivo				
Tamási, 2011⁶⁸	Estudiar la prevalencia y gravedad de la anemia inducida por la quimioterapia, junto a la frecuencia y eficacia del tratamiento con eritropoyetina para la anemia en pacientes húngaros con cáncer de pulmón	Eritropoyetina	SDD	Aparición de anemia inducida por el tratamiento quimioterápico Tratamiento prescrito contra la anemia Retraso de la quimioterapia por aparición de anemia	- 3
Xie, 2011⁴⁵	Diferencias en manejo de pacientes con diferente régimen insulínico	GLA-P: SoloSTAR®; Sanofi-Aventis, París, Francia DET-P: FlexPen®; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca	1 año	Permanencia con el tratamiento Adherencia al tratamiento Cambio en los niveles de Hb A1c Hipoglucemias Utilización de los recursos sanitarios	- 3
Alemayehu, 2012⁶⁹	Evaluar los efectos de la exclusión del esomeprazol en el uso de los servicios sanitarios y los costes generados en la práctica clínica real.	Esomeprazol ≥ 1 prescripción ≥ 2 prescripciones sin cambio a otro inhibidor de la bomba de protones.	6 meses	Medicación a los 6 de la exclusión Uso de servicios sanitarios Costes de prescripción Costes totales de los servicios sanitarios	- 3
Banerjee, 2012³¹	Calcular los beneficios clínicos en relación a infarto isquémico y hemorragia intracraneal del dabigatran, rivaroxaban y apixaban, como tratamiento de la fibrilación auricular no valvular.	Dabigatran, rivaroxaban y apixaban	ND	Riesgo de hemorragia según la escala CHADS ₂ y CHA ₂ DS ₂ -VASc Riesgo de infarto según la escala CHADS ₂ y CHA ₂ DS ₂ -VASc	- 3
Bäumler, 2012⁴	Medir el coste-efectividad de los stent recubiertos de fármacos comparados con los metálicos en la práctica clínica diaria	Stents recubiertos de fármacos Stents metálicos	1 año	Costes totales Supervivencia Análisis de coste-efectividad incremental	SDD
Gustavsson, 2012⁶⁶	Explorar las pautas de prescripción de los opioides de liberación lenta en pacientes con diagnóstico relacionado con dolor crónico	Opioides de liberación lenta	3 años	Secuencia de prescripción Cambios en la medicación Co-medicación	- 3
SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract); ND: no descrito; GLA-P: insulina glargina; DET-P: insulina detemir; Hb A1c: hemoglobina A1c.					

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia (cont).

Autor, año	Intervención Objetivo	Tratamiento	Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
Hedden, 2012²⁰	Evaluar el coste-efectividad del tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico antes y después de la introducción del bevacizumab	Bevacizumab	3 años	Supervivencia Años de vida ganados ajustados por calidad Coste-utilidad	Alta 2+
Ho, 2012¹⁸	Evaluar los resultados clínicos y humanísticos del tratamiento profiláctico de infarto con dabigatrán en fibrilación auricular comparados con warfarina	Dabigatrán Warfarina	310 días	Muerte Infarto Hemorragia Calidad de vida (HRQoL)	- 3
Kalo, 2012²⁷	Comparar el uso de fármacos en la práctica clínica real con la dosis diaria definida por la OMS y evaluar si el precio de referencia basado en esa dosis diaria puede dar lugar a un ahorro en el mantenimiento de la medicación y en los gastos de salud directos del asma en pacientes tratados con Symbicort y Seretide en Hungría.	Symbicort Turbuhaler (SYT) Seretide Diskus (SED)	1 año	Dosis real prescrita Aproximación del posible ahorro basado en la dosis diaria	- 3
Kallweit, 2012²⁸	Evaluar la efectividad del natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple en términos de disfunción.	Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec)	3 años	Disfunción	- 3
Rabinowich, 2012²³	Investigar la asociación entre el uso de estatinas y la incidencia de un primer episodio de tromboembolismo idiopático.	Estatinas	18 meses	Riesgo de desarrollo de un tromboembolismo venoso	- 3
Rubin, 2012⁴⁹	Determinar qué tipo de pauta de tratamiento (temprana o tardía) con anti-TNF se asocia con mejoras en los resultados de pacientes con Enfermedad de Crohn activa.	anti-TNF	2 años	Uso concomitante de corticoides Cirugía Necesidad de aumento de la dosis Abandono del tratamiento	- 3
Schabert, 2012⁴²	Calcular los costes anuales por paciente tratado con inhibidores de los factores de necrosis tumoral etanercept, adalimumab e infliximab para sus indicaciones aprobadas, basándose en el uso actual en la práctica clínica.	Etanercept Adalimumab Infliximab	SDD	Tratamiento prescrito Costes anuales por paciente Costes anuales por tratamiento	- 3
SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract).					

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia (cont).

Autor, año	Intervención Objetivo	Tratamiento	Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
Shalev, 2012 ⁴	Evaluar la asociación existente entre la persistencia del uso de estatinas y el riesgo de padecer un evento cardiovascular no fatal como prevención primaria.	Estatinas	ND	Incidencia de eventos cardiovasculares Riesgo de evento cardiovascular.	- 3
Solem, 2012 ⁶	Caracterizar las pautas de medicación, incluyendo el uso de diferentes medicaciones combinadas y las modificaciones de las mismas	Beta-agonistas de corta duración Beta-agonistas de larga duración Anticolinérgicos Corticoides inhalados	1 año	Tratamiento prescrito Cambios en la medicación Co-medicaciones	- 3
Wade, 2012 ³	Examinar los efectos de tres regímenes de tratamiento para la infección con candidas	Echinocandín Fluconazol + echinocandín Echinocandín + fluconazol	SDD	Eventos adversos Estancia media	- 3
Zideck, 2012 ¹	Documentar la primera manifestación de diabetes tipo II en pacientes hipertensos con tratamiento basado en administración de ramipril frente a diuréticos.	Ramipril Diuréticos	4 años	Desarrollo de diabetes tipo II Disminución de presión sanguínea Morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular Nivel de glucosa en ayunas Eventos adversos	- 3
Andreas, 2013 ²	Evaluar la eficacia y seguridad de la vareniclina en pacientes que quieren abandonar el hábito tabáquico.	Vareniclina	12 semanas	Abandono tabáquico Eventos adversos	- 3
Chambost, 2013 ⁷	Comparar resultados de efectividad y seguridad con el uso de una o múltiples dosis de rFVIIa en pacientes hemofílicos con hemorragias moderadas.	Inhibidores del rFVIIa a diferentes dosis Baja: ≤ 120 µgkg ⁻¹ Intermedia: > 120 µgkg ⁻¹ Alta: < 250 µgkg ⁻¹	2 años	Efectividad Seguridad	- 3
ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract); rFVIIa: factor recombinante VIIa					

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia (cont).

Autor, año	Intervención Objetivo	Tratamiento	Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
Foglia, 2013⁶	Estimación del coste-utilidad de dos regímenes terapéuticos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	ATV+r: Atazanavir más ritonavir una vez al día. LPV/r: Lopinavir más ritonavir dos veces al día.	2 años	Supervivencia Años de vida ganados ajustado por calidad Coste-utilidad	Alta 2+
Gradman, 2013⁸	Evaluar los efectos del tratamiento temprano y del retrasado con combinación de fármacos en el control de la presión sanguínea y en el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos.	Antihipertensivos	6 meses	Eventos cardiovasculares Causas de muerte	- 3
Gussoni, 2013¹⁹	Evaluar el coste del manejo de la TV y de la profilaxis antitrombótica en pacientes hospitalizados en Unidades de Medicina Interna	Antitrombóticos	ND	Costes globales por patología Costes por consumo de cada recurso	Moderada 3
Hadji, 2013²⁷	Analizar la frecuencia de aparición de fracturas debidas a osteoporosis y de múltiple fracturas, la prevalencia del tratamiento y la persistencia de la medicación para osteoporosis en Alemania	Tratamiento para la osteoporosis	360 días	Fracturas Re-fracturas Persistencia del tratamiento	- 3
Ho, 2013³⁰	Evaluación de la seguridad del balón recubierto de paclitaxel (SeQuent Please en pacientes del sudeste asiático.	Balón recubierto de paclitaxel SeQuent Please	9 meses	MACE Revascularización de la arteria diana	- 3
Maddury, 2013³⁹	Evaluar la efectividad del tratamiento de la hipertensión con aliskerin en población multiétnica bajo condiciones reales.	Aliskerin	26 ± 8 semanas	Proporción de pacientes con valores de presión sanguínea normales Cambios en la presión sanguínea Media de los cambios de presión sanguínea desde el inicio hasta el final del estudio	- 3
Navgren, 2013⁶⁵	Investigar la calidad del tratamiento y la incidencia de hemorragias en pacientes con tratamiento de warfarina como anticoagulante en Helsingborg.	Warfarina	SDD	Tiempo en rango terapéutico Eventos adversos	- 3
ND: no descrito; SDD: sin disponibilidad de datos (artículos analizados a título y abstract); TV: trombosis venosa; MACE: eventos cardiovasculares mayores.					

Tabla 3. Descripción de las principales características de los estudios incluidos. Intervención, calidad y nivel de evidencia (cont).

Autor, año	Intervención Objetivo	Tratamiento	Seguimiento	Variables de estudio	Calidad Nivel de evidencia
Peimer, 2013⁷²	Comparar los resultados de la práctica clínica real sobre el tratamiento no quirúrgico de la contractura de Dupuytren con colagenasa de clostridium histolyticum inyectable y los obtenidos en 2 ensayos clínicos.	Colagenasa de Clostridium Histolyticum inyectable	1 año	Número de dosis necesario Efectividad en términos de disminución de la contractura, grado de movilidad y corrección absoluta	- 3
Tripathy, 2013⁸³	Examinar la prescripción de la primera línea de tratamiento y los resultados clínicos en pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2 positivo en la práctica clínica habitual.	Trastuzumab y terapia hormonal	27 meses	Primera línea de tratamiento prescrito Resultados clínicos Tiempo de progresión Supervivencia global	- 3
Xie, 2013⁶⁹	Evaluar los resultados clínicos y económicos entre pacientes con diabetes tipo 2 y tratamiento con insulina vía jeringa o administración con bolígrafo.	Insulina jeringa Insulina mediante SoloSTAR, Sanofi-aventis, US Bridgewater, NJ	1 año	Persistencia del tratamiento Control de la glucemia Uso y costes sanitarios	- 3
Xu, 2013²⁵	Impacto de la persistencia con tratamiento AH tras infarto	Antihipertensivos	1 año	Permanencia con el tratamiento Reurrencia de infarto Eventos vasculares Muerte	- 3
Ohno, 2014⁷¹	Evaluar la eficacia del indacaterol en términos de función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su satisfacción con el dispositivo inhalador.	Indacaterol inhalado con dispositivo Breezhaier, Novartis Pharma	8 semanas	Disnea Test de evaluación del EPOC Capacidad vital Volumen espiratorio Cambios en medicación Satisfacción del paciente con el dispositivo inhalador Aparición de eventos adversos	- 3
Toth, 2014⁵⁰	Evaluar los patrones de administración de tratamiento con estatinas y los niveles de LDL en pacientes con cardiopatía coronaria o alto riesgo de padecerla	Estatinas en monoterapia Ezetimibe/simvastatina	1 año	Aumento de dosis de estatinas Cambio de estatinas en monoterapia a ezetimibe/simvastatina Mantenimiento con la misma pauta de administración	- 3

- 14 estudios trataron de describir las pautas de tratamiento que en la práctica real se prescribían de los fármacos a estudio^{34-36,44,49,50,52,55-57,59,62,66,68}.
- Para la evaluación de las preferencias, experiencias y cumplimiento del tratamiento por parte del paciente se emplearon:
 - ♦ Persistencia y adherencia al tratamiento^{25,45,60,61,67,69}.
 - ♦ Años de vida ajustados por calidad de vida^{20,21,46}.
 - ♦ Satisfacción de los pacientes^{37,71}.
 - ♦ Preferencias en la actuación o realización de determinadas actuaciones sanitarias²⁶.

En cuanto a los tratamientos empleados en cada uno de los estudios, al tratarse de uno de los criterios de inclusión de la población (pacientes tratados con algún fármaco), el número y tipo de tratamiento fueron de una gran heterogeneidad, no resultando acumulables (para mayor información consultar la Tabla 3).

Descripción de la calidad

Salvo por la identificación de 4 evaluaciones económicas^{19-21,26} que pudieron ser evaluadas utilizando la escala de calidad CASPe para evaluaciones económicas, el resto fueron estudios observacionales descriptivos que no permitieron su análisis de calidad.

El análisis específico de la calidad de cada uno de esos estudios se encuentra disponible en el Anexo 4 del presente trabajo. En él se pueden apreciar los motivos por los que las evaluaciones realizadas por Gussoni *et al.*¹⁹ y Sorensen *et al.*²¹ fueron consideradas como de calidad moderada por no ofrecer análisis de sensibilidad, coste incremental entre opciones comparadas, ni costes asociados a años de vida ganados, así como cualquier otro tipo de ajuste, lo cual podría haber afectado su validez externa. Los estudios de coste-efectividad elaborados por Foglia *et al.*⁴⁶ y Hedden *et al.*²⁰ en cambio no presentaron este tipo de riesgo de sesgo y, por ello, ambos se consideraron de calidad alta.

En cuanto al nivel de evidencia presentado por los estudios incluidos, se utilizó la escala propuesta por SIGN para su análisis. De tal modo, todos los estudios observacionales se clasificaron como nivel de evidencia 3 y las evaluaciones económicas como nivel 2+.

Principales resultados internacionales

- Efectividad

En relación a la supervivencia^{20,24,33,46}, los cuatro estudios que analizaron este dato obtuvieron:

- Hedden *et al.*²⁰:
 - ♦ Supervivencia: la supervivencia con la introducción de bevacizumab aumentó de 15,6 a 19,5 meses ($p=0,03$).
- Bäumlér *et al.*²⁴:
 - ♦ Supervivencia: la supervivencia no resultó estadísticamente significativa al año de seguimiento entre los pacientes con stent recubierto de fármaco y los pacientes con stent metálico (700 frente a 701 pacientes).
- Tripathy *et al.*³³:
 - ♦ Supervivencia global: las pacientes con trastuzumab más terapia hormonal como primera línea de tratamiento del cáncer de mama no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global frente a las pacientes tratadas sólo con terapia hormonal (HR 0,55; IC 95 % 0,27-1,14).
- Foglia *et al.*⁴⁶:
 - ♦ Supervivencia: los pacientes con tratamiento de lopinavir más ritonavir (LPV/r) dos veces al día frente al VIH presentaron una supervivencia similar a los que recibieron atazanavir más ritonavir (ATV+r) una vez al día (24,061 vs. 24,081, respectivamente).

El control de la presión sanguínea se estudió en tres estudios^{39,41,58}:

- Maddury *et al.*³⁹:
 - ♦ Porcentaje de pacientes con valores de presión sanguínea normales al final del estudio: 49,2 %.
 - ♦ Respuesta de la presión sanguínea: El 84,4 % de los pacientes presentaron una buena respuesta de la presión sanguínea al finalizar el estudio.
 - ♦ Cambios de presión sanguínea desde el inicio hasta la finalización del estudio: Cambios con un rango de 24,1 a 12,2 milímetros de mercurio (mmHg).
- Zideck *et al.*⁴¹:
 - ♦ Disminución de presión sanguínea: no mostraron diferencias en su

capacidad de disminuir los valores de presión sanguínea, con valores de $14,7 \pm 18,5 \pm 8,2$ mmHg para el grupo con ramipril y $12,7 \pm 18,1/7 \pm 8,3$ mmHg para el grupo con diuréticos.

- Gradman *et al.*⁵⁸:
 - ♦ Control de la presión sanguínea: a los 6 meses de seguimiento, el 40,3 % de los pacientes con combinación de tratamiento temprana obtuvo un adecuado control de la presión sanguínea frente al 32,6 % del grupo con combinación terapéutica tardía.

El control de la glucemia fue también estudiado por otros tres estudios^{43,45,69}, siendo los resultados obtenidos los siguientes:

- Schütt *et al.*⁴³:
 - ♦ El control de estilo de vida y la administración de metformina o sulfonilurea proporcionan valores de hemoglobina glicosilada AC1 (HbA1c) por debajo del 7 % junto a una reducción significativa del peso corporal.
 - ♦ El tratamiento con insulina se asocia a una ligera disminución de HbA1c por debajo del 7 % sin cambios en el peso corporal.
- Xie *et al.*⁴⁵:
 - ♦ Niveles de HbA1c: cohorte con insulina glargina en bolígrafo (GLA-P) al año de seguimiento de $8,1 \pm 1,6$ % comparada con $8,4 \pm 1,8$ % para la cohorte con insulina detemir en bolígrafo, (DET-P) ($p=0,0260$).
 - ♦ Cambio de los niveles basales de HbA1c: Media de cambio en pacientes con GLA-P de -1.23 (IC 95 %: $-1,39$ a $-1,06$ %) frente a $-1,0$ de la cohorte DET-P (IC 95 %: $-1,16$ a $-0,84$ %; $p=0,0467$).
- Xie *et al.*⁶⁹:
 - ♦ Control de la glucemia: se obtuvieron resultados similares de control de glucemia entre los pacientes con insulina inyectable por jeringa y los pacientes que utilizaban SoloSTAR.

El resto de variables relacionadas con la efectividad se obtuvieron de forma independiente en cada uno de los estudios (1 variable por estudio). Dichos resultados se exponen a continuación.

- Chambost *et al.*⁴⁷:
 - ♦ Hemostasia a las 9 horas: la tasa de hemostasia según el tipo de dosis de factor recombinante VIIa (rFVIIa) en hemorragias espontáneas fue de:
 - ✓ Baja dosis: 63 %.
 - ✓ Dosis intermedia: 60 %.

- ✓ Alta dosis: 56 %.
- ◆ Número medio de dosis necesarias para conseguir la hemostasia:
 - ✓ Baja dosis: 2 administraciones con un rango osciló entre 1 y 17.
 - ✓ Dosis intermedia: 2 administraciones con rango entre 1 y 23.
 - ✓ Alta dosis: 1 única administración con un rango que entre 1 y 7.
- Peimer *et al.*⁷²:
 - ◆ Número de dosis necesario por articulación: 1,08 inyecciones en la práctica clínica real frente a las 1,7 de los ensayos clínicos.
 - ◆ Reducción de la contractura: Disminución en un 75 % de los casos de la práctica clínica real de una media de 49° (desviación estándar, DE, 21) a unos 12° (DE 17) similar al 71-79 % de los ensayos clínicos.
 - ◆ Mejoría del ángulo de movilidad: En la práctica clínica se mejoró de unos 37°-40° (DE 20) a nivel basal a unos 81° (DE 14) tras la inyección, resultados similares a los obtenidos en los ensayos clínicos (35-37°).
 - ◆ Corrección absoluta con una primera inyección: La práctica clínica obtuvo una corrección absoluta con la primera inyección en el 67 % de los casos frente al 39 % obtenido por los ensayos clínicos.
- Erb *et al.*³⁷:
 - ◆ Disminución de presión intraocular: La presión intraocular disminuyó en todos los pacientes entre las semanas 6 y 12 de tratamiento con tafluprost al 0,0015 %, desde una presión inicial de 19,5 ± 4,4 milímetros de mercurio (mmHg) a 16,4 ± 2,9 mmHg.
- Haahtela *et al.*²⁹:
 - ◆ Función pulmonar: todos los pacientes tratados con budesonida de forma temprana y tardía presentaron una función normal a los 13 años de seguimiento.
 - ◆ Respuesta bronquial: todos los pacientes presentaron una mejora significativa de la respuesta bronquial a los 13 años de seguimiento en ambos grupos.
- Kallweit *et al.*³⁸:
 - ◆ Disfunción en pacientes con esclerosis múltiple: decreció en 0,47 puntos al año de tratamiento con natalizumab, a los 2 años mantuvo el patrón de reducción a 0,28 y a los 3 años a 0,26, no resultando estadísticamente significativa ninguna de estas medidas.
- Khera *et al.*²⁷:
 - ◆ Niveles de testosterona y testosterona libre en pacientes con hipogonadismo: los pacientes presentaron un aumento de ambas variables al año

de tratamiento con Testim, con valores medios de testosterona de $17,37 \pm 8,61$ nanomoles/litro (nmol/L) y de testosterona libre de $240,1 \pm 296$ picomoles/litro (pmol/L).

- ♦ Función sexual: la función sexual presentó un aumento significativo en comparación con los valores basales obtenidos con la escala brief male sexual function inventory, BMSFI ($27,4 \pm 10,3$ a $33,8 \pm 9,8$; $p < 0,001$).
- Molimard *et al.*⁷⁰:
 - ♦ Uso de corticoides orales en asma alérgico: tras la administración de omalizumab, el 50,6 % de los pacientes redujeron o eliminaron la administración de corticoides orales en el momento de la recogida de datos. El 20,5 % la disminuyeron y el 30,1 % la interrumpieron por completo. La media de reducción de corticoides orales al día fue de 74,3 % ($15,4$ miligramos de prednisona al día).
- Ohno *et al.*⁷¹:
 - ♦ Evolución de la disnea: todos los pacientes presentaron una evolución favorable de la disnea a las 8 semanas de tratamiento con indacaterol en comparación con su situación al inicio del mismo ($1,96 \pm 1,04$ al inicio y $1,57 \pm 1,07$ al finalizar el seguimiento, $p < 0,05$).
 - ♦ Test de evaluación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): también se obtuvieron mejoras estadísticamente significativas a las 8 semanas de tratamiento ($17,39 \pm 8,23$ al comienzo y $12,82 \pm 8,42$ al finalizar el seguimiento, $p < 0,05$).
 - ♦ Capacidad vital y volumen espiratorio en 1 segundo: ambas variables obtuvieron mejoras significativas a las 8 semanas de tratamiento (de $2,91 \pm 0,66$ a $3,07 \pm 0,65$ litros y de $1,46 \pm 0,60$ a $1,85 \pm 0,59$, respectivamente; $p < 0,05$).
- Toth *et al.*⁵⁰:
 - ♦ Disminución de los valores de LDL-colesterol:
 - ♦ Pacientes con ezetimibe/simvastatina: reducción del 24%.
 - ♦ Pacientes con aumento de dosis de estatinas: reducción de 9,6 %.
 - ♦ Pacientes con mantenimiento de dosis inicial de estatinas: +23,7 %.
- Zideck *et al.*⁴¹:
 - ♦ Desarrollo de diabetes: los pacientes hipertensos tratados con ramipril desarrollaron menos diabetes que los pacientes tratados con diuréticos a los 4 años de seguimiento. Sólo existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a los 3 años de seguimiento, con el 24,4 % y 29,5 %, respectivamente; $p > 0,05$.

- ♦ Disminución de morbilidad: el grupo tratado con ramipril presentó una disminución de la morbilidad estadísticamente significativa frente al grupo tratado con diuréticos ($p=0,033$)
- ♦ Nivel de glucosa en ayunas: No existieron diferencias entre ambos tipos de tratamiento en el nivel de glucosa en ayunas obtenido a los 4 años de tratamiento.
- Rabinowich *et al.*⁵³:
 - ♦ Efectividad de las estatinas en disminuir el riesgo de desarrollo de un tromboembolismo venoso: el riesgo se vio significativamente disminuido en aquellos pacientes con una alta adherencia al tratamiento durante todo el seguimiento en comparación con los pacientes de baja adherencia (19 % y 22 %, respectivamente).
- Shammas *et al.*³²:
 - ♦ Éxito de la intervención con bivalirudin: el 97,3 % de los pacientes (359/398) consiguieron un estrechamiento residual menor del 30 %, lo que se consideró como éxito de la intervención.
- Tripathy *et al.*³³:
 - ♦ Tiempo de progresión del cáncer de mama:
 - ✓ Las pacientes con trastuzumab más terapia hormonal como primera línea de tratamiento obtuvieron mayor tiempo de progresión que las pacientes con terapia hormonal únicamente (13,8 meses vs. 4,8 meses; HR 0,37; IC 95% 0,22-0,60).
 - ✓ Las pacientes tratadas con trastuzumab más quimioterapia y terapia hormonal como primera línea de tratamiento tuvieron un mayor tiempo hasta progresión de la enfermedad que aquellas pacientes tratadas con trastuzumab y quimioterapia (20,4 meses vs. 9,5 meses; HR 0,53; IC 95% 0,42-0,68) También presentaron una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa en este grupo de tratamiento de primera línea (HR 0,5; IC 95% 0,36-0,7).
 - ✓ El uso secuencial de quimioterapia y terapia hormonal se asoció con mejores tiempos de progresión que el uso concurrente de ambos tratamientos (HR 0,81; IC 95% 0,54-1,21 vs. HR 0,48; IC 95% 0,26-0,89).
- Andreas *et al.*⁴²:
 - ♦ Abandono del hábito tabáquico: a las 12 semanas de seguimiento, el 71,1 % de la población estudiada (IC 95%, 68,5-73,7) habían abandonado el hábito.

- Landells *et al.*³⁶:
 - ♦ Nivel de respuesta al tratamiento de la psoriasis con alefacept según clínicos: el 42 % de pacientes, según los clínicos a las 18 semanas de tratamiento con alefacept, obtuvieron una clara respuesta al tratamiento y otro 42 % una respuesta moderada.
 - ♦ Compromiso de la piel: la afectación de la piel tuvo una mejoría importante, pasando del 20 % de pacientes con un compromiso de la piel <10 % al comienzo del tratamiento hasta un 55 % de pacientes a las 18 semanas de seguimiento.
- Navgren *et al.*⁶⁵:
 - ♦ Tiempo en rango terapéutico de control de hemorragia con warfarina: fue del 73,3 % para toda la población estudiada en tratamiento con warfarina.

- Seguridad

Los estudios analizados presentaron gran cantidad de resultados sobre la seguridad de la intervención estudiada en términos de eventos adversos y complicaciones, no acumulables entre sí debido a la gran heterogeneidad que existió entre ellos. A continuación se muestran detalladamente cada uno de ellos.

- Xie *et al.*⁴⁵:
 - ♦ Hipoglucemias: menor porcentaje de pacientes que sufrieron hipoglucemias durante un año de seguimiento similar en ambas cohortes (7,9 % en la cohorte con GLA-P y 5,9 % en la cohorte con DET-P; $p=0,1531$). El número de crisis hipoglucémicas por paciente también fue similar para ambas cohortes ($0,23 \pm 1,26$ vs $0,13 \pm 0,87$; $p=0,09$).
- Xu *et al.*²⁵:
 - ♦ Riesgo de recurrencia del infarto: decrece con la permanencia en la administración del tratamiento mayor al 75 % con antihipertensivos (odds ratio, OR: 0,78; IC 95%, 0,68-0,89).
 - ♦ Riesgo de aparición de eventos cardíacos: menor con alta permanencia en el tratamiento (OR: 0,71; IC 95%, 0,63–0,81).
 - ♦ Riesgo de muerte: disminuye con la alta permanencia en el tratamiento (OR: 0,44; IC 95%, 0,36–0,53).
- Sorensen *et al.*²¹:
 - ♦ Riesgo de infarto o recurrencia de infarto: Según el escenario de análisis, la aparición de infartos primarios o recurrencia de infartos fue:

- ✓ Control perfecto de warfarina: 626.
- ✓ Control de warfarina mediante ensayo: 832
- ✓ Control de warfarina según práctica clínica real: 984
- ✓ Prescripción real de warfarina, aspirina o ambas: 1.171
- ◆ Disminución del riesgo de infarto en adherencia perfecta al tratamiento:
 - ✓ Control perfecto de warfarina: 503
 - ✓ Control de warfarina mediante ensayo: 737
 - ✓ Control de warfarina según práctica clínica real: 909
 - ✓ Prescripción real de warfarina, heparina o ambas: 1.120
- Akin *et al.*²⁸:
 - ◆ Sin aparición de diferencias significativas tras un año de seguimiento entre pacientes diabéticos tratados con stent recubierto de sirolimus o paclitaxel para:
 - ✓ Mortalidad: 5,8% y 5,4%, respectivamente.
 - ✓ Revascularización de la arteria diana: 12% y 11,3%, respectivamente.
 - ✓ Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores: 11,4% y 10,3%, respectivamente.
- Erb *et al.*³⁷:
 - ◆ Necesidad de cambiar de tratamiento en los pacientes hemofílicos tratados con factor recombinante VIIa: tuvieron que abandonar el tratamiento 24 pacientes, de los cuales:
 - ✓ Debido a tolerancia: 41,1%.
 - ✓ Debido a insuficiente efectividad: 25,6%.
 - ◆ Aparición de eventos adversos: 4 pacientes refirieron efectos secundarios sistémicos (0,2%).
- Chambost *et al.*⁴⁷:
 - ◆ Eventos tromboembólicos tras administración de rFVIIa: No se registró ningún tromboembolismo tras la administración del tratamiento con ninguna de las tres pautas de dosis administradas, en un total de 1.145 administraciones totales.
- Ho *et al.*³⁰:
 - ◆ Aparición de eventos cardíacos mayores (MACE) con el uso de balón recubierto de paclitaxel: a los 9 meses de seguimiento se presentaron eventos cardíacos mayores en el 5,3% de la población a estudio.
 - ◆ Revascularización de la arteria diana: se produjo en el 4% de la población.

- ♦ Otros eventos adversos: un 2,6% presentó infarto agudo de miocardio y un 1 % muerte de origen cardiaco.
- Ho *et al.*⁴⁸:
 - ♦ Infarto: se presentaron 6 casos de infarto (2 en pacientes con dabigatrán, 1,64%, y 4 con warfarina, 3,28%), con un HR 0,53; $p=0,47$.
 - ♦ Hemorragia: 28 con dabigatrán y 38 con warfarina tuvieron hemorragias de cualquier grado, presentando un HR 0,76, $p=0,28$.
 - ♦ Dispepsia: fue el evento adverso más frecuente, con un 19,7% de aparición entre los pacientes tratados con dabigatrán y un 8,2% entre los pacientes con warfarina, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$). Constituyó el motivo más frecuente de abandono del tratamiento, responsable del 4,92% de los mismos.
- Ohno *et al.*⁷¹:
 - ♦ No se presentaron eventos adversos en las 8 semanas de seguimiento de pacientes con indacaterol inhalado como tratamiento para EPOC.
- Rubin *et al.*⁴⁹:
 - ♦ Necesidad de cirugía:
 - ✓ Grupo 1: 12% de los pacientes de este grupo se sometieron a cirugía como tratamiento de la enfermedad de Crohn durante el seguimiento del estudio, presentando un riesgo relativo de 1,43 frente a los pacientes del grupo 3, $p<0,05$.
 - ✓ Grupo 2: 14% de los pacientes de este grupo, con un riesgo relativo de 1,68 frente a los del grupo 3, $p<0,05$.
- Yuan *et al.*⁴⁰:
 - ♦ Reestenosis:
 - ✓ Del stent: los pacientes con lesiones coronarias calcificadas tuvieron una tasa de reestenosis del stent similar a los pacientes con lesiones coronarias no calcificadas (3,8% vs. 4%, $p>0,05$).
 - ✓ Del segmento del stent: las tasas de reestenosis del segmento del stent fueron similares tanto en pacientes con lesiones calcificadas como no calcificadas (8,5% vs. 9,7%, $p>0,05$).
 - ♦ Revascularización de la arteria diana: no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con lesiones coronarias calcificadas frente a los pacientes con lesiones no calcificadas en relación a la tasa de revascularización del vaso diana (5,2% vs. 6,8%, $p>0,05$).
 - ♦ Expansión tardía del stent: No existieron diferencias entre ambos grupos ($0,17 \pm 0,41$ milímetros en pacientes con lesiones coronarias calcificadas

y $0,18 \pm 0,35$ milímetros en pacientes con lesiones no calcificadas; $p > 0,05$).

- ♦ Trombosis: tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la tasa de trombosis del stent entre pacientes con lesiones coronarias calcificadas y no calcificadas (1,8% en ambos casos, $p > 0,05$).
- Banerjee *et al.*³¹:
 - ♦ Pacientes con puntuación en la escala CHADS2=0 y alto riesgo de hemorragia: beneficio neto clínico positivo con apixabán y dabigatrán a 110 miligramos (mg).
 - ♦ Pacientes con puntuación en la escala CHA2DS2-VASc=1: apixabán y dabigatrán a dosis de 110 y 150 mg con beneficio neto positivo.
 - ♦ Pacientes con puntuación en la escala CHADS2 ≥ 1 o CHA2DS2-VASc ≥ 2 : dabigatrán, rivaroxabán y apixabán tienen un beneficio neto superior a la administración de warfarina, a pesar del riesgo de hemorragia.
 - ♦ Riesgo de hemorragia e infarto elevados: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán muestran un mayor beneficio neto que la warfarina.
- Castro-Pastrana *et al.*⁵¹:
 - ♦ Tipo de reacción cutánea en población pediátrica tratada con fármacos: el 65,6% de los pacientes presentaron una reacción adversa grave mientras que el 34,4% lo hizo no grave.
 - ♦ Fármacos responsables de la reacción cutánea: el 40% de los medicamentos sospechosos de originar la reacción cutánea adversa fueron en un 16% L-asparaginasa, 8,3% amoxicilina, 7,2% cotrimoxazol, 4,9% carbamazepina y el 3,7% lamotrigina.
- McCombs *et al.*⁵²:
 - ♦ Causa detectada como desencadenante del episodio bipolar: alrededor del 59% de los pacientes sufrieron el episodio a causa de un aumento de la terapia farmacéutica, el 25 % por cambios en la medicación y el 16% por reagudización de un anterior episodio.
- Shalev *et al.*⁵⁴:
 - ♦ Incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas: fue de 10,22 por 1.000 persona-año. La persistencia con el tratamiento basado en estatinas se asoció a una disminución del riesgo de aparición de estos eventos adversos de forma significativa ($p < 0,01$, HR 0,58, IC 95%, 0,55-0,62).

- Shammas *et al.*³²:
 - ◆ Eventos adversos en pacientes tratados con bivalirudin: se dieron 20 eventos adversos, entre los que se identificaron 1 infarto (0,3%), 1 fallo renal agudo (0,3%), 3 hemorragias mayores (0,8%), 11 embolizaciones distales (3%), 2 complicaciones en el acceso vascular (0,5%) y 2 casos de amputación menor (0,5%).
- Fraser *et al.*⁵⁵:
 - ◆ Neutropenia originada por el tratamiento oncológico: tras la administración del tratamiento, el 26% de la población presentó uno o más episodios de neutropenia febril, pero sólo un caso resultó en éxitus.
- Gradman *et al.*⁵⁸:
 - ◆ Eventos cardiovasculares en pacientes tratados con antihipertensivos:
 - ✓ El riesgo de padecer eventos cardiovasculares se vio reducido en pacientes en los que la combinación de fármacos se hizo de forma temprana (HR 0,66; IC 95%, 0,52-0,84; p=0,0008).
 - ✓ Los pacientes que alcanzaron un correcto control de la presión sanguínea consiguieron una reducción significativa del riesgo de evento cardiovascular en un 23% (HR 0,77; IC 95 %, 0,61-0,96; p=0,0223)
- Wade *et al.*⁶³:
 - ◆ Aparición de eventos adversos según tratamiento recibido para la candidemia: los pacientes tratados únicamente con echinocandin tuvieron una enfermedad más aguda, con más disfunción orgánica y sepsis.
- Andreas *et al.*⁴²:
 - ◆ Eventos adversos en pacientes recibiendo vareniclina para abandono del hábito tabáquico: tras 12 semanas de seguimiento, se presentaron 205 eventos adversos, de los que el 2,2% se clasificó como serio o grave.
- Mathes *et al.*⁶⁴:
 - ◆ Riesgo de aparición del primer evento adverso asociado a hipertensión: de forma general, el riesgo fue elevado.
 - ✓ Diuréticos: HR ajustada 0,68; p<0,05.
 - ✓ Beta-bloqueantes: HR ajustada 0,79; p<0,05.
 - ✓ Bloqueantes de receptores de angiotensina II: HR ajustada 0,81; p<0,05.
 - ✓ Inhibidores de ACE: HR ajustada 0,93; p=0,37.
- Navgren *et al.*⁶⁵:
 - ◆ Hemorragias en pacientes tratados con warfarina: se dio en 421 pacientes. La frecuencia de hemorragias mayores, fatales o intracraneales fue

de 1,6%, 0,2% y 0,5% por paciente/año, respectivamente. Se identificó correlación significativa entre hemorragia severa, ya fuese mayor, fatal o intracraneal y la edad ($p=0,003$) pero no con el sexo ($p=0,27$).

- Wexler *et al.*³⁵:
 - ♦ Eventos adversos graves en pacientes tratados con alefacept para la psoriasis: se dieron 12 casos en pacientes tratados con al menos un ciclo de alefacept.
- Hadji *et al.*⁶⁷:
 - ♦ Aparición de fracturas en pacientes con osteoporosis: el 27% de la población estudiada presentó fracturas. De dichas fracturas, el 69% fueron múltiples.
 - ♦ Re-fracturas: En los pacientes con múltiples fracturas, la tasa de re-fractura fue del 69% para pacientes con tratamiento hormonal paratiroideo y del 85% para los que no recibían tratamiento contra la osteoporosis.
- Tomás *et al.*⁶⁸:
 - ♦ Aparición de anemia inducida por quimioterapia: el 17% de los pacientes presentaron anemia moderada o grave (valores de hemoglobina menores a 10 gramos/decilitro).

- Resultados informados por el propio paciente

- Gülfe *et al.*²⁶:
 - ♦ Ganancia máxima en calidad de vida medida con EQ-5D: obtenida después de 2 semanas para todos los diagnósticos. Posteriormente se mantiene esa ganancia estable, para todos los pacientes que continúan con el tratamiento.
- Ho *et al.*²⁷:
 - ♦ Calidad de vida: No existieron diferencias significativas entre los pacientes tratados con dabigatrán y los tratados con warfarina al año de seguimiento en relación a los resultados obtenidos con el HRQoL (0,77 dabigatrán vs 0,74 warfarina; $p=0,28$).
- Landells *et al.*³⁶:
 - ♦ Nivel de respuesta al tratamiento según los pacientes: el 41 % de la muestra estudiada, según los propios pacientes a las 18 semanas de tratamiento con alefacept, obtuvieron una clara respuesta al tratamiento y el 42 % una respuesta moderada.

- Utilización de recursos

Los resultados se muestran a continuación de forma detallada para cada uno de los estudios.

- Costes relacionados con la enfermedad

- Gussoni *et al.*¹⁹:
 - ♦ Coste por manejo de patología: El manejo de la TV resultó 4 veces más alto que el de la profilaxis de TV en pacientes sin tromboembolismo (1.346,68 vs 373,03 €).
 - ♦ Recursos empleados: los que más gasto supusieron fueron los recursos humanos con un 55,5% en pacientes con TV y un 65,7% en los pacientes No-TV. Le siguieron los costes en instrumental (24,6% en TV y 15,5% en No-TV) y los generados por la realización de pruebas hematológicas (12,6% en TV y 13,3% en No-TV).
- Goeree *et al.*²²:
 - ♦ Coste-efectividad y coste-utilidad: Datos específicos no disponibles, sólo se informa de que tanto el coste-efectividad como el coste-utilidad de los stents recubiertos de fármacos se mantuvieron elevados a pesar de las diferencias significativas encontradas en las tasas de revascularización de los pacientes con 2 o más factores de riesgo.
- Bäumlér *et al.*²⁴:
 - ♦ Costes totales: para los pacientes tratados con stents recubiertos de fármacos, los costes totales fueron de 12.714 € vs. 11.714 € de los stent metálicos.
 - ♦ El análisis de coste-efectividad incremental para stents recubiertos de fármacos frente a stent metálicos resultó en 718.709 € por AVAC.
- Xie *et al.*⁴⁵:
 - ♦ Costes relacionados con la diabetes: el cuidado sanitario generó costes similares para ambas cohortes, al igual que el gasto farmacéutico (1.066 ± 773 vs 1.016 ± 907 \$; $p=0,2878$).
- Alemayehu *et al.*⁵⁹:
 - ♦ Uso de los servicios médicos: a los 6 meses de la exclusión del esomeprazol, el uso de los servicios médicos aumentó, incluyendo un aumento de las visitas hospitalarias del 4,2% y de un 2,7% del resto de servicios médicos como pruebas de laboratorio y procedimientos ambulatorios.

- ♦ Costes de prescripción: a los 6 meses de la retirada, los costes por fármacos disminuyeron en 177 \$ por paciente (IC 95%, 160-194 \$/paciente).
- ♦ Costes de servicios totales: a los 6 meses de la retirada, los costes sanitarios totales aumentaron en 450 \$ por paciente (IC 95%, 259-640 \$/paciente); resultando en un aumento neto de 273 \$/paciente (IC 95%, 137-408 \$/paciente). Los gastos totales y los relacionados con los servicios médicos gastrointestinales resultaron más elevados en aquellos pacientes con cambio de medicación a otro inhibidor de la bomba de protones que en los pacientes que se mantuvieron con esomeprazol.
- Baser *et al.*⁶⁰:
 - ♦ Costes sanitarios: el grupo con administración de valsartán/amlodipino generó entre un 16-20% menos de gasto total sanitario que el grupo con administración de bloqueantes de los receptores de angiotensina/bloqueantes de los canales de calcio ($p < 0,0001$).
- Baser *et al.*⁶¹:
 - ♦ Costes relacionados con la diabetes: no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los costes generados cuando los pacientes pasaban a utilizar insulina FlexPen y los generados por los que permanecían con las vías tradicionales de administración (3.970 \$ vs. 4.838 \$, respectivamente; $p = 0,9368$).
 - ♦ Costes sanitarios totales: no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los costes generados cuando los pacientes pasaban a utilizar insulina FlexPen y los generados por los que permanecían con las vías tradicionales de administración (13.214 \$ frente a 13.212 \$, respectivamente; $p = 0,9473$).
- Schabert *et al.*⁶²:
 - ♦ Costes anuales por tratamiento para todas las patologías incluidas en el estudio:
 - ✓ Etanercept: 14.873 \$.
 - ✓ Adalimumab: 17.766 \$.
 - ✓ Infliximab: 21.256 \$.
 - ♦ Costes anuales por cada una de las patologías incluidas en el estudio:
 - ✓ Artritis reumatoide:
 - ♦ Etanercept: 14.318 \$.
 - ♦ Adalimumab: 17.700 \$.
 - ♦ Infliximab: 20.390 \$.

- ✓ Psoriasis:
 - ✦ Etanercept: 15.030 \$.
 - ✦ Adalimumab: 18.483 \$.
 - ✦ Infliximab: 24.974 \$.
- ✓ Espondilitis anquilosante:
 - ✦ Etanercept: 14.254 \$.
 - ✦ Adalimumab: 16.925 \$.
 - ✦ Infliximab: 23.056 \$.
- Xie *et al.*⁶⁹:
 - ♦ Uso y costes del sistema sanitario: tanto el uso como los costes totales fueron similares entre los pacientes con insulina inyectable mediante jeringa y los pacientes que utilizaban SoloSTAR. Sí se identificaron costes de prescripción más altos entre los pacientes con el sistema SoloSTAR.

- Coste por paciente

- Sorensen *et al.*²¹:
 - ♦ Coste por paciente: Según el escenario de análisis, el coste por paciente fue:
 - ✓ Control perfecto de warfarina: 68.039 \$.
 - ✓ Control de warfarina mediante ensayo: 77.764 \$.
 - ✓ Control de warfarina según práctica clínica real: 84.518 \$
 - ✓ Prescripción real de warfarina, aspirina o ambas: 87.248 \$.

- Coste y estancia media hospitalaria

- Haahtela *et al.*²⁹:
 - ♦ Necesidad de medicación: los pacientes con tratamiento retardado con budesonida consumieron más medicación que aquellos tratados de forma temprana.
 - ♦ Consumo de recursos hospitalarios: los pacientes con tratamiento de budesonida retardada consumieron más recursos hospitalarios, bien por necesidad de ingreso o bien por mayor número de visitas médicas.
- Wade *et al.*⁶³:
 - ♦ Estancia media hospitalaria en pacientes con candidemia:
 - ✓ Sin ajustar: fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron fluconazol + echinocandin y echinocandin + fluconazol, con

una estancia media de 25,5 y 21,2 días respectivamente, frente a los 13,1 día de los que sólo recibieron echinocandín, $p < 0,001$.

- ✓ Ajustada por análisis multivariante: comparada con el tratamiento de echinocandín, resultó mayor para los regímenes de fluconazol-echinocandín (7,2 días, $p < 0,001$) y de echinocandín-fluconazol (9,3 días, $p < 0,001$).

- Posibilidad de ahorro con ajuste de dosis o modificación de tratamiento mediante cambio de fármaco

- Thompson *et al.*²³:
 - ♦ Ahorro de los costes: el tratamiento con risedronato podría resultar en menos fracturas de cadera y más QALYs con una reducción de costes, ahorrando unos 278 € por mujer tratada, comparado con el tratamiento genérico de alendronato.
- Kalo *et al.*⁵⁷:
 - ♦ Posibilidad de ahorro en función a la dosis diaria recomendada por la OMS: no se encontraron diferencias entre el supuesto gasto de la dosis diaria recomendada y el de la prescripción real realizada en la práctica clínica.

- Pautas de tratamiento

- Rubin *et al.*⁴⁹: estudio de distintas pautas de tratamiento para evaluar su efectividad en relación a necesidad de aumento de dosis, discontinuidad con el tratamiento, necesidad de cambio de fármaco y dependencia corticoidea para tres grupos de pacientes:
 - ♦ Grupo 1: empleo de 5 aminosalicilato y/o corticoides antes de la administración de anti-TNF.
 - ♦ Grupo 2: utilización de inmunosupresores antes de anti-TNF.
 - ♦ Grupo 3: inicio del tratamiento con anti-TNF antes de los 30 días después del diagnóstico de Enfermedad de Crohn.
 - ✓ Uso de corticoides (dependencia corticoidea): $p < 0,05$ para grupos 1 y 2 frente a grupo 3.
 - ✓ Porcentaje de pacientes con exposición a corticoides entre los meses 6 y 24 de tratamiento: $p < 0,05$ para grupos 1 y 2 frente a grupo 3 (71% grupo 1, 64% grupo 2 y 24% grupo 3).

- ✓ Aumento de dosis: $p < 0,05$ para grupos 2 y 3 frente a grupo 1 (38% grupo 1, 32% grupos 2 y 3).
- ✓ Discontinuidad en el tratamiento: $p < 0,05$ para grupos 1 y 2 frente a grupo 3 (77% grupo 1, 71% grupo 2 y 53% grupo 3).
- Toth *et al.*⁵⁰:
 - ◆ Cambios de tratamiento:
 - ✓ 2.761 pacientes (9,6% de la muestra) cambiaron de estatinas en monoterapia a ezetimibe/simvastatina.
 - ✓ 11.035 pacientes aumentaron la dosis de estatinas en monoterapia que les venía siendo administrada (39,5% de la población).
 - ✓ 14.213 pacientes mantuvieron la misma pauta de administración (50,9%).
- McCombs *et al.*⁵²:
 - ✓ Tratamiento administrado ante el episodio bipolar: en la mayoría de los casos, los fármacos administrados fueron estabilizadores del estado de ánimo (40%) y antidepresivos (40%).
- Fraser *et al.*⁵⁵:
 - ✓ Interrupción del tratamiento: el 29% de la población necesitó interrupción del tratamiento al menos durante 1 semana.
 - ✓ Disminución de dosis: el 13% de la muestra requirió la reducción de la dosis de administración de quimioterapia durante el seguimiento, recibiendo menos del 90% de la dosis de docetaxel.
- Gustavsson *et al.*⁵⁶:
 - ✓ Secuencia de prescripción: los fármacos más comunes prescritos como primer tratamiento fueron oxicodona (54%), fentanilo (19%), buprenorfina (14%) y morfina (14%).
 - ✓ Cambios de la medicación: el 63% de la muestra necesitó redefinir su tratamiento médico a los 6 meses de seguimiento y un 12% cambió a otro opioide, generalmente al uso de fentanilo.
 - ✓ Co-medicación: el 35% de los pacientes, todos ellos sin patología cancerosa, tenía una medicación psiquiátrica concomitante, generalmente benzodiacepinas o inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS).
- Kalo *et al.*⁵⁷:
 - ✓ Dosis real prescrita: la dosis prescrita resultó ser menor que la dosis diaria recomendada por la OMS.
 - ◆ Pacientes con Seretide Diskus: 1,38-1,95 inhalaciones, tanto el grupo de dosis intermedia como de alta dosis.

- ♦ Pacientes con Symbicort Turbuhaler: 1,28-1,97 inhalaciones en el grupo de dosis intermedia y 1,74-2,49 inhalaciones en el grupo de alta dosis.
- Alemayehu *et al.*⁵⁹:
 - ♦ Medicación a los 6 meses de la retirada del esomeprazol:
 - ✓ 19,5% de pacientes seguían su tratamiento con esomeprazol.
 - ✓ 43% de pacientes habían cambiado a otro inhibidor de la bomba de protones.
 - ✓ 37,5% de los pacientes no estaba tomando ningún fármaco relacionado.
- Schabert *et al.*⁶²:
 - ♦ Tratamiento prescrito:
 - ✓ Etanercept: en el 53% de la población estudiada (14.777 pacientes).
 - ✓ Adalimumab: en el 25% de la población estudiada (6.862 pacientes).
 - ✓ Infliximab: en el 22% de la población estudiada (6.065 pacientes).
- Landells *et al.*³⁶:
 - ♦ Tiempo medio transcurrido entre primer y segundo ciclo de medicación: el 60% de los pacientes estudiados con tratamiento para la psoriasis mediante alefacept necesitó un segundo ciclo de medicación. El tiempo medio transcurrido entre ambos ciclos fue de 19,3 semanas (rango 2-47 semanas).
- Searles *et al.*³⁴:
 - ♦ Tratamiento al comienzo del estudio: la mayoría de los pacientes al comienzo estaban recibiendo otros tratamientos contra la psoriasis, generalmente terapia tópica, agentes sistémicos o fototerapia.
 - ♦ Tratamiento a las 24 semanas de seguimiento: pocos cambios en las terapias tópicas con alefacept, con una sustancial proporción de población estudiada con capacidad para reducir o interrumpir los tratamientos concomitantes sistémicos y/o la fototerapia.
- Wexler *et al.*³⁵:
 - ♦ Pérdidas de dosis: aproximadamente ¼ de los pacientes perdieron al menos una dosis de alefacept durante el seguimiento. Se perdieron un total de 291 dosis, representando el 4 % del total de dosis administradas en este grupo de pacientes.
 - ♦ Motivos de las pérdidas de dosis: el más frecuente fue un bajo recuento de linfocitos CD4+, aunque no se trató de una causa persistente en el tiempo y los pacientes pudieron volver al tratamiento.

- Clark *et al.*⁴⁴:
 - ♦ Prescripción: los pacientes recibieron un total de 509 infusiones en 131 ciclos de tratamiento (media de 3,77 ciclos por paciente). La dosis media prescrita fue de 2,1 mg por infusión (IC 95%, 1,97-2,26).
 - ♦ Dosis desperdiciada por vial: según la dosis media prescrita de 2,1 mg por infusión (IC 95%, 1,97-2,26), se desperdician unos 1,38 mg (IC 95%, 1,24-1,52).
 - ♦ Dosis desperdiciada por paciente/día según el tipo de vial:
 - ✓ Viales de 3 mg: 0,88 mg (IC 95%, 0,74-1,03).
 - ✓ Viales de 2,5 mg: 1,05 mg (IC 95%, 0,81-1,29).
- Solem *et al.*⁶⁶:
 - ♦ Tratamiento prescrito al comienzo del estudio: al 80% de los pacientes se les prescribió beta-agonistas de corta duración, al 40% anticolinérgicos, al 33,2% corticoides inhalados y al 16% beta-agonistas de larga duración.
 - ♦ Cambios en la medicación: fueron frecuentes, con un 57,7% de los pacientes que necesitaron añadir más medicación y un 48,6% interrumpirla.
 - ♦ Co-medicación: en un 29% de pacientes se necesitó medicación respiratoria múltiple, con dispensación de hasta 3 y 4 clases diferentes de fármacos en 1 año.
- Tomás *et al.*⁶⁸:
 - ♦ Prescripción de eritropoyetina en anemia: el 50% de los pacientes que sufrieron anemia ocasionada por la quimioterapia no recibieron tratamiento con eritropoyetina.
 - ♦ Retraso de la administración de quimioterapia por presencia de anemia: hubo que posponer los ciclos de quimioterapia en el 32,26% de pacientes con tratamiento con eritropoyetina y en el 41,94% de los pacientes sin suplemento.

- Preferencia/experiencia/cumplimiento del tratamiento por el paciente

En relación a la persistencia y adherencia al tratamiento de los pacientes, encontramos los siguientes resultados:

- Xie *et al.*⁴⁵:
 - ♦ Persistencia del tratamiento: significativamente mayor en paciente con GLA-P que en DET-P (64,8% vs. 50,9%, $p < 0,0001$).

- ♦ Número de días con el tratamiento: media significativamente mayor en pacientes con GLA-P que con DET-P ($236,3 \pm 118,8$ vs. $212,8 \pm 114,9$ días; $p=0,0003$).
- ♦ Adherencia: mayor en la cohorte con GLA-P ($0,48 \pm 0,26$ vs. $0,44 \pm 0,28$; $p=0,0049$).
- ♦ Dosis utilizada: menor en la cohorte con GLA-P que en la cohorte con DET-P ($29 \pm 19,1$ vs. $31,8 \pm 2,3$ unidades/días, respectivamente; $p=0,03$).
- Xu *et al.*²⁵:
 - ♦ Permanencia con tratamiento al año de seguimiento: 31,6% de los pacientes con más del 75% de permanencia en el tratamiento tras un año de seguimiento.
- Baser *et al.*⁶⁰:
 - ♦ Adherencia al tratamiento: la adherencia resultó más elevada en los pacientes con administración de valsartan/amlodipino que con bloqueantes de receptores de angiotensina/bloqueantes de los canales de calcio (odds ratio, OR 1,38; IC 95%, 1,24-1,53).
 - ♦ Persistencia/discontinuidad del tratamiento: los pacientes con administración de valsartan/amlodipino tuvieron menor tendencia a la discontinuidad del tratamiento, obteniendo resultados estadísticamente significativos en relación al otro grupo (HR 0,87; $p<0,001$).
- Baser *et al.*⁶¹:
 - ♦ Adherencia al tratamiento: se incrementó en un 22% en los pacientes con insulina FlexPen.
- Hadji *et al.*⁶⁷:
 - ♦ Persistencia en el tratamiento contra la osteoporosis: fue del 58% para los pacientes con tratamiento hormonal paratiroideo y del 2% para otros fármacos específicos contra la osteoporosis como alfacalcidol, nandrolona y calcitonina.
- Xie *et al.*⁶⁹:
 - ♦ Persistencia en el tratamiento: después de un año de tratamiento existió una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con el sistema SoloSTAR y los usuarios de insulina inyectable con jeringa ($65,3\%$ vs. $49,8\%$, $p<0,0001$).

En relación a años de vida ganados ajustados por calidad de vida (QALYs):

- Foglia *et al.*⁴⁶:

- ♦ Años de vida ganados ajustados por calidad de vida: valor medio de QALYs mayor en pacientes con LPV/R que en pacientes con ATV+r (13,322 vs. 13,06).
- ♦ Coste-utildad: 15.310,56 € para LPV/r y de 15.902,99 € para ATV+r por QALY.
- Hedden *et al.*²⁰:
 - ♦ Años de vida ganados ajustados por calidad de vida: con bevacizumab se consiguió un aumento de 0,06 QALY con un incremento de 3.791 \$ por paciente.
 - ♦ El coste-efectividad incremental obtuvo un valor de 62.469 \$/QALY, valor que se reducía a 43.058 \$/QALY cuando el análisis se restringía sólo a pacientes que fueran a beneficiarse potencialmente del tratamiento con bevacizumab.
- Sorensen *et al.*²¹:
 - ♦ Años de vida ganados ajustados por calidad de vida: según el escenario de análisis, los QALYs ganados fueron:
 - ✓ Control perfecto de warfarina: 7,21.
 - ✓ Control de warfarina mediante ensayo: 6,92.
 - ✓ Control de warfarina según práctica clínica real: 6,75.
 - ✓ Prescripción real de warfarina, asparina o ambas: 6,67.

Resultados relacionados con la satisfacción de los pacientes:

- Erb *et al.*³⁷:
 - ♦ Satisfacción con el tratamiento: los pacientes informaron de estar muy satisfechos y satisfechos en el 85,6% de los casos durante la última visita médica.
- Ohno *et al.*⁷¹:
 - ♦ Los pacientes se mostraron satisfechos con el dispositivo inhalador de indacaterol, encontrando su mecanismo fácil de utilizar.

Según las tendencias de actuación descritas en los estudios:

- Gülfe *et al.*²⁶:
 - ♦ Tendencias de actuación de los servicios públicos de salud en pacientes que comienzan con anti-TNF medidas con EQ-5D: sin diferencias significativas en el aumento basal de la utilidad ($p=0,23$ en artritis reumatoide; $p=0,37$ en artritis psoriásica y $p=0,29$ en espondiloartritis).

Principales resultados nacionales

De los documentos incluidos en la presente revisión, ninguno de ellos fue un estudio primario basado en RWD en España. Las razones que pueden justificar este resultado son: la alta especificidad de la estrategia de búsqueda, el uso de términos como *real world data* y parcialmente, la limitación temporal de la búsqueda, puesto que se seleccionaron sólo aquellos publicados a partir de 2009. Las limitaciones reguladoras han podido disminuir el número de estudios realizados en los últimos años. En España, estos estudios observacionales basados en la práctica clínica real han sido denominados de muy diferentes maneras: estudios post-autorización, naturalistas, etc... La discusión actual generada para identificar los sesgos ligados al uso de los *real world data* y cómo evitarlos, podemos encontrarla en la literatura científica en España a finales de los años 90; en esos estudios se reflexionaba sobre las potenciales aplicaciones de los estudios naturalistas, las vías para identificar sus sesgos y para controlarlos. En ellos se proponía la aleatorización como una potencial herramienta de mejora de la validez y control de sesgos en esos estudios naturalistas⁷³⁻⁷⁵; hecho considerado recientemente como disruptivo en la literatura científica⁷⁶.

Como se ha indicado anteriormente, estos estudios observacionales en la práctica clínica real, actualmente *real world data*, se han realizado en España durante muchos años, pero no fueron objeto de regulación legal hasta 2002. La inducción de la prescripción, percibida con la realización de este tipo de estudios, condicionó una regulación más estricta; estudios realizados desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la calidad de aquellos realizados en 2001, antes de la entrada en vigor de la nueva regulación, pusieron de manifiesto los problemas de calidad de los estudios realizados⁷⁷. En 2009 se desarrollaron las condiciones legales necesarias, actualmente en vigor, para realizar estos estudios, considerando aspectos administrativos, éticos, metodológicos, de formato, etc⁷⁸...

Otro de los aspectos no claramente detectados en la revisión es la tradición de registros que existe en España, enfocados a enfermedades concretas, tratamientos, etc... De hecho, en la revisión se identificó un informe preliminar⁷⁹ publicado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en 2010, sin ninguna actualización publicada, en el que se recogían los resultados de la primera fase del proyecto “Análisis y elaboración de los procedimientos de reconocimiento de registros, encuestas y sistemas de información de utilidad para el Sistema Nacional de Salud”. Con dicho proyecto se pretendía conocer y facilitar la utilización de la información dispersa en

diferentes registros y sistemas de información del ámbito profesional y científico de acuerdo a lo establecido en la Ley 16/2003 del 28 de Mayo de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, en su artículo 58, apartado 5, dentro de las funciones del Instituto de Información Sanitaria.

Para ello, los autores realizaron una búsqueda activa de registros y sistemas de información de instituciones públicas o privadas, no incluidos en el Sistema de Información Sanitaria. Concluyeron que era posible el inicio de un procedimiento de valoración de cara a su uso potencial en el ámbito correspondiente de información del SNS.

Los datos contenidos en cada registro que consideraron para su valoración fueron los siguientes:

- Población y sus características:
 - ◆ Aspectos demográficos.
 - ◆ Factores socioculturales.
 - ◆ Otros factores.
- Estado de salud:
 - ◆ Indicadores generales.
 - ◆ Análisis de mortalidad.
 - ◆ Aspectos relevantes de la morbilidad.
- Determinantes de la salud:
 - ◆ Factores biológicos y personales.
 - ◆ Comportamientos relacionados con la salud.
 - ◆ Condiciones de vida y trabajo.
- Sistema sanitario:
 - ◆ Acciones de promoción y prevención.
 - ◆ Recursos sanitarios disponibles.
 - ◆ Oferta de servicios y accesibilidad al Sistema.
- Utilización de la oferta por parte de la población:
 - ◆ Utilización declarada por los usuarios.
 - ◆ Utilización registrada por el propio Sistema.
 - ◆ Obtención de estándares comparativos.
- Gasto sanitario generado:
 - ◆ Total y por habitante con diferentes ajustes.
 - ◆ Por funciones asistenciales.

- ◆ Según clasificación económico presupuestaria.
- ◆ Por procesos.
- Calidad y resultados de la atención sanitaria:
 - ◆ Calidad de la provisión y variabilidad de la práctica clínica.
 - ◆ Seguridad del paciente y las complicaciones potencialmente iatrogénicas.
 - ◆ Resultados asociados a la acción sanitaria, tanto desde el punto de vista de impacto en salud, como de percepción (satisfacción) de los ciudadanos con el funcionamiento.

Los registros identificados e incluidos se clasificaron en función al tipo de información relevante que podían aportar.

- Morbilidad y estado de salud:
 - ◆ Registro de glomerulonefritis.
 - ◆ Registro de aplasia pura de células rojas.
 - ◆ Registro de enfermedades renales hereditarias.
 - ◆ Registro de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina.
 - ◆ Registro español de inmunodeficiencias.
 - ◆ Registro Nacional de la Enfermedad de Gaucher.
 - ◆ Mapa de enfermedades metabólicas.
 - ◆ REGISTROLESAF (Registro español de pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido primario).
 - ◆ RENEM: Registro Nacional de enfermedades neuromusculares.
 - ◆ Registro Nacional de Síndrome de Sjögren.
 - ◆ Registro Nacional de espondiloartritis.
 - ◆ Estudio colaborativo español de malformaciones congénitas.
 - ◆ Registro de pacientes con hipercolesterolemia familiar.
- Calidad y resultados de la asistencia sanitaria:
 - ◆ Estudio de prevalencia de infección nosocomial.
 - ◆ Estudio Nacional de vigilancia de infección nosocomial en medicina intensiva.
 - ◆ Indicadores clínicos de mejora continua de calidad.
 - ◆ Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.
 - ◆ Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas.

- Utilización:
 - ◆ Registro de diálisis y trasplantes.
 - ◆ Registro Nacional de perfusión.
 - ◆ Registro español de ablación con catéter.
 - ◆ Registro Nacional de desfibriladores automáticos implantables.
 - ◆ Registro español de hemodinámica y cardiología.
 - ◆ Banco Nacional de datos de marcapasos.
 - ◆ Atlas de variaciones de la práctica médica.
 - ◆ Grupo español de linfoma/trasplante autólogo de médula ósea.
 - ◆ NADYA. Grupo de trabajo en nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria.

DISCUSIÓN

Tras haber justificado la necesidad de analizar la aportación de los estudios basados en *real world data* en la mejora de la práctica clínica, la realización del presente trabajo aporta datos que avalan los ya obtenidos por otros documentos publicados anteriormente.

Como ya se comentó al comienzo de este trabajo, los estudios basados en RWD no pueden sustituir los datos de eficacia y sensibilidad obtenidos a través de ensayos clínicos aleatorizados pero sí pueden contribuir en el refuerzo de dichos datos mediante evaluación de efectividad, en periodos de seguimiento mucho más largos y lo más importante, en un entorno clínico real.

No se identificaron estudios primarios basados en RWD en el ámbito nacional. Todos los estudios seleccionados para su análisis procedieron de estudios realizados fuera de España y en población no nacional, hecho que pudo afectar a la posibilidad de transferencia de los resultados y conclusiones a nuestro ámbito.

Los datos obtenidos procedieron en su mayoría de registros y bases datos, aportando información importante sobre población, tanto general como específica, con rapidez y probablemente con menor coste que otros tipos de diseños primarios.

Hay que destacar la financiación eminentemente privada de los estudios analizados, procedente de compañías farmacéuticas, para potenciar el conocimiento de las propiedades de sus productos, y la escasez de ayudas por parte de los sistemas sa-

nitarios nacionales a la elaboración de este tipo de investigación. Esto refuerza lo que se venía discutiendo sobre la necesidad de implicar a los decisores en este tipo de evaluaciones, para que su financiación se convierta en una prioridad junto al apoyo económico de otro tipo de estudios como los ensayos clínicos.

Todos los estudios incluidos se realizaron durante la fase de post-comercialización, con el objetivo de demostrar el valor y la seguridad de la tecnología evaluada.

Lamentablemente no se obtuvieron resultados que permitiesen comparar las tendencias en la realización de los estudios sobre el momento de evaluación de los fármacos (pre-licencia o post-licencia), que habría ayudado a la comprensión de las motivaciones existentes a la hora de abordar proyectos basados en RWD.

Sí se pudo determinar que los estudios incluidos siguieron algunos de los objetivos propuestos por otros documentos, como fueron la evaluación de productos y terapias en uso, y la identificación de los productos y servicios clave. Para ello se evaluaron resultados clínicos y otros reportados por el propio paciente; se evaluó también la utilización de los recursos, concretamente de los relacionados con los servicios sanitarios y con los costes generados por los tratamientos, las pautas de administración realmente prescritas por los clínicos y las preferencias, experiencias y cumplimiento de los mismos.

En relación al tipo de variables empleadas en los estudios, hay que destacar que la mayoría de ellos utilizaron variables robustas o finales para determinar efectividad y seguridad. Entre ellas la supervivencia, mortalidad y otras relacionadas con la morbilidad de las enfermedades.

Pocos estudios utilizaron variables compuestas o subrogadas para ello, aunque los que lo hicieron lo llevaron a cabo con rigor metodológico ya que explicaban claramente la necesidad de su uso y se aportaban datos claros de sus componentes. Entre los que emplearon variables subrogadas (biomarcadores) destacan los estudios de Toth *et al.*⁵⁰ (niveles de LDL), Schütt *et al.*⁴³ y Xie *et al.*⁴⁵ (niveles de HbA1c). Entre los que utilizaron variables compuestas se encontraron Ho *et al.*³⁰ (eventos mayores cardiovasculares, MACE) y Akin *et al.*²⁸ (eventos mayores cerebro-cardiovasculares, MACCE).

Tan sólo 6 estudios observacionales retrospectivos añadieron algún tipo de comparación con otra alternativa terapéutica^{45-48, 52, 55}. La incorporación de datos obtenidos

a través de estudios comparativos basados en RWD constituye otra opción de investigación que aporta datos comparativos de efectividad y podría resultar de gran utilidad en la estimación relativa de la efectividad real de un fármaco. Se necesita más investigación en este campo, sobretodo en forma de estudios observacionales comparativos prospectivos.

En la literatura previa se señalaba que los aspectos menos transferibles, por ser específicos de contextos concretos, eran los recursos y costes¹ y, de hecho, se identificaron estudios donde los objetivos principales trataban de determinar el uso de recursos y los costes generados por ellos. De este modo, con el uso del RWD hemos visto como se han demostrado los costes relacionados con la enfermedad^{19,22,24,45,59-62,69}, en patologías tan diversas como enfermedades autoinmunes⁶², diabetes^{60,61,45}, enfermedad coronaria^{22,24} y tromboembolismo venoso¹⁹, entre otras.

En este sentido, y como ejemplo de las conclusiones que se pueden llegar a obtener con el uso RWD dentro de este campo, Gussoni *et al.*¹⁹ concluyeron que los RWD confirmaban la carga económica generada por los ingresos debidos a tromboembolismo venoso y demostraron que los costes de la profilaxis de esta patología eran relativamente bajos en comparación, señalando la necesidad de mejorar la adherencia a los protocolos de prevención de la misma, con el fin de reducir de forma eficaz la carga financiera que supone para el sistema sanitario su tratamiento.

La realización de estudios sobre el valor de los medicamentos maximiza el uso de los recursos y así se ha podido comprobar en otro ejemplo relacionado con los costes, pero esta vez orientado hacia la determinación de los generados por la exclusión de un fármaco. El estudio de Alemayehu *et al.*⁵⁹ aportó evidencia procedente del mundo real, demostrando un aumento no intencionado de los costes globales del sistema sanitario y de su utilización, al intentar disminuirlos mediante la eliminación de la prescripción de esomeprazol.

Cabe destacar la identificación de algunos estudios cuyo objetivo trataba de verificar el empleo de la dosis aconsejada por algún organismo internacional y si el empleo de la misma conllevaba algún tipo de beneficio económico. Así, Kalo *et al.*⁵⁷ compararon el uso de la dosis diaria recomendada por la OMS frente a la utilizada en la práctica clínica real de corticoides en pacientes con asma, concluyendo que la iniciativa de ahorro basada en los precios de referencia establecidos, no resultaba en reducciones de los gastos del sistema sanitario.

Otro ejemplo sobre el tema fue el estudio de Clark *et al.*⁴⁴ que trató de demostrar el ahorro que se podía conseguir con el ajuste del contenido de los viales de un fármaco a la dosis real administrada en la práctica clínica habitual.

El estudio del cumplimiento de las pautas de administración de los tratamientos es otro punto muy incluido entre los objetivos de los estudios analizados, que no sólo contribuye en la valoración de la adherencia y persistencia de los tratamientos, sino que también aporta información sobre costes tratando de identificar las barreras que ocasionan la discontinuidad o el abandono de los mismos. Los tratamientos que consiguieron una mayor adherencia fueron aquellos que de forma general supusieron una mejora clínica rápida o facilitaron la administración del fármaco en estudio. Como ejemplos de este hecho, los estudios de Xie *et al.*⁶⁹ y Baser *et al.*⁶¹ demostraron que el cambio de insulina inyectable mediante jeringa al empleo de insulina con aplicación a través de bolígrafo, resultó en una mejora de la adherencia al tratamiento, con obtención de resultados clínicos y económicos comparables. Baser *et al.*⁶⁰ también comprobaron que la administración en monodosis de un tratamiento obtenía mayor adherencia que la administración de múltiples dosis diarias o varias pastillas en una sola toma.

Otro punto de estudio identificado por la literatura como esencial fue la evaluación de los resultados de salud percibidos por los propios pacientes^{3, 4}, datos que también fueron hallados durante la presente revisión y con los que se puede demostrar que la inclusión de este tipo de variables dentro de los estudios basados en RWD es ya una realidad. Como ejemplos se pueden citar los estudios de Gulfe *et al.*²⁶, Ho *et al.*²⁷ y Landells *et al.*³⁶, aunque se debe señalar que el número de estudios encontrado sobre el tema ha sido pequeño y que se debe continuar con el esfuerzo de desarrollar mayor investigación en este campo.

Todos estos resultados apoyan la necesidad de completar las conclusiones obtenidas a través de ensayos clínicos aleatorizados mediante el desarrollo de otro tipo de estudios, en los que se empleen y exploten los RWD. Con ese fin, resultará necesario tomar las medidas ya propuestas en otros documentos³ en relación a:

- Medir la actividad actual en la obtención de datos basados en RWD en el país, como el intento ya propuesto por el Ministerio de Sanidad⁷³, para definir una línea de base como referencia a seguir ante cualquier cambio en el entorno de datos en un futuro.

- Ejercer presión a nivel nacional con la ayuda de todas las partes interesadas para conseguir los cambios necesarios en los procesos de aprobación, entendiendo las utilidades de los RWD y su aceptación para permitir optimizar la inversión en ellos.
- Desarrollar un conjunto de herramientas para facilitar la recopilación, análisis y utilización de los RWD.
- Participar en el ámbito nacional y europeo para determinar el marco regulador de la realización de estudios con RWD.
- Fomentar una modificación de la orientación regulatoria actual que permita maximizar las oportunidades de recopilación de RWD en todo su ciclo de vida.
- Fomentar la asociación entre el Sistema Nacional de Salud y la industria farmacéutica en la recogida e interpretación de RWD y participar con la comunidad médica para asegurar que los datos se publiquen junto con los ensayos clínicos más tradicionales.
- Ejercer presión para la inversión nacional en el desarrollo de capacidades de investigación basadas en los registros electrónicos de salud.

LIMITACIONES

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo.

Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión única de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles, así como los estudios con disponibilidad sujetas a pago de tasas. No obstante, para minimizar este sesgo se establecieron limitaciones en cuanto al idioma de publicación y la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

La calidad de la presente revisión sí pudo verse afectada tanto por el número de estudios hallados como por el riesgo de sesgo presente en ellos debido al diseño de los mismos (sin enmascaramiento, sin comparación en su mayoría).

La existencia de distintos tipos de fuentes de datos, diferentes variables de estudio y patologías, imposibilitó la acumulación de datos y esto podría dar lugar a compli-

caciones en la interpretación de resultados. Para tratar de evitarlo se crearon fichas de extracción de datos *ad hoc*, pero dicha extracción sólo fue realizada por una persona (el investigador principal de la presente revisión) y ese hecho pudo generar errores en la transcripción de los mismos.

CONCLUSIONES

Los diferentes diseños de estudio pueden proporcionar información útil en diferentes situaciones. Los ECA siguen siendo el gold standard para demostrar la eficacia clínica en el contexto de un ensayo restringido, pero otros diseños, tales como registros observacionales, bases de datos y los ensayos clínicos pragmáticos pueden contribuir a complementar la evidencia necesaria para las decisiones de cobertura y de pago, así como para la seguridad y la identificación de efectos adversos a largo plazo.

No hay reglas claras para lo que constituye un recurso de datos válido, ni siquiera en relación a qué métricas deben utilizarse para evaluar la validez de sus datos.

Se necesitan más estudios, especialmente en el contexto nacional, para poder llegar a conocer el verdadero potencial del empleo de RWD en la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos.

Es muy importante que los responsables de la toma de decisión en salud y todas las partes interesadas, reconozcan los beneficios, limitaciones y desafíos metodológicos que supone la utilización de los estudios basados en RWD, así como la necesidad de considerar cuidadosamente los costes y beneficios de las diferentes formas de recolección de datos en diferentes situaciones.

Sería necesaria la generación de algún documento guía que sirviese de punto de partida para su aplicación en el ámbito español.

3. ESTUDIO DE LOS REAL WORLD DATA (RWD) EN ESPAÑA, A TRAVÉS DE SUS INSTITUCIONES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La promoción de estudios sobre la práctica clínica real puede estar en mano de las instituciones sanitarias, para dar soporte al proceso de toma de decisiones informadas; del mismo modo, pero también con el objetivo de promover la investigación clínica, las sociedades científicas tanto con las instituciones anteriores como con la industria farmacéutica participan en estudios que se desarrollan en entornos clínicos reales.

Puesto que algunos de esos proyectos tienen más dificultades para ser publicados en revistas con revisión por pares y pueden ser considerados literatura gris, es preciso conocer la implicación en el desarrollo de estudios sobre RWD de estos agentes, y revisar cómo son y en qué condiciones se realizan estos estudios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo de carácter transversal. La metodología de búsqueda de información sobre estudios en la práctica clínica habitual, se ha realizado por medio del envío de un cuestionario cuyo contenido figura en el anexo 5.

En la primera fase del proceso de la encuesta se enviaron un total de 50 cartas. Se recibieron 18 cuestionarios cumplimentados (36% de los destinatarios), aportando información sobre la existencia de estudios de RWD, aunque en algunos casos la información era incompleta.

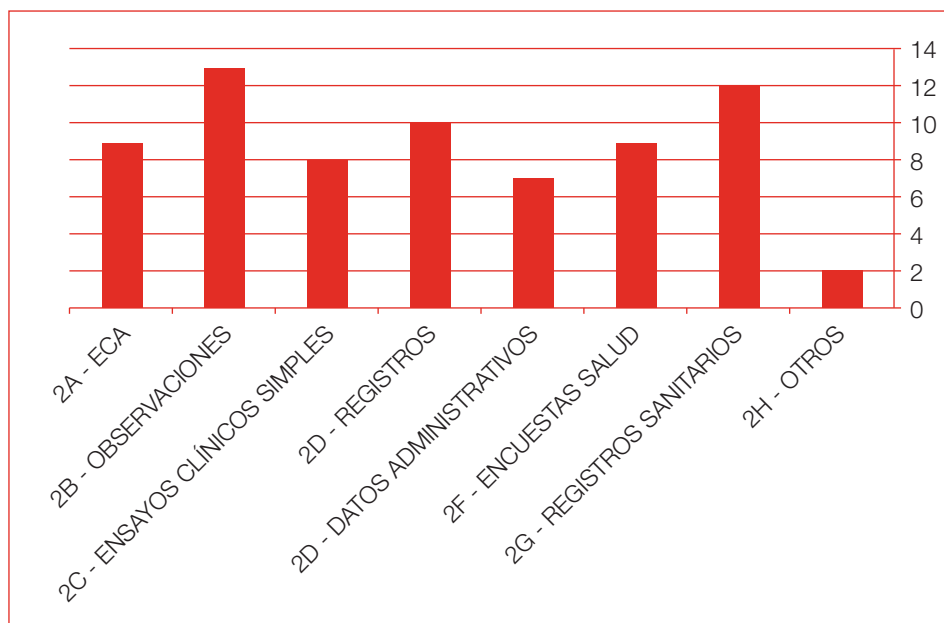
Los destinatarios del cuestionario fueron las sociedades científicas, las consejerías de sanidad y servicios de salud de las diferentes comunidades autónomas y otros organismos de la administración sanitaria central que pudieran realizar o tener información sobre la realización de este tipo de estudios.

RESULTADOS

En cuanto al tipo de investigaciones o estudios que se realizan en nuestro medio, los más frecuentes fueron los estudios observacionales (19,1%), casi al mismo nivel que los registros sanitarios (17,6%) y las revisiones de historias clínicas (14,7%). Los restantes tipos de estudios (suplementos de ensayos clínicos, ensayos clínicos pragmáticos, encuestas, etc.), aunque con menor frecuencia, pero también estaban representados (**Figura 1**).

Figura 1.

Tipos de investigaciones o estudios. Número de respuestas por tipo de estudio.



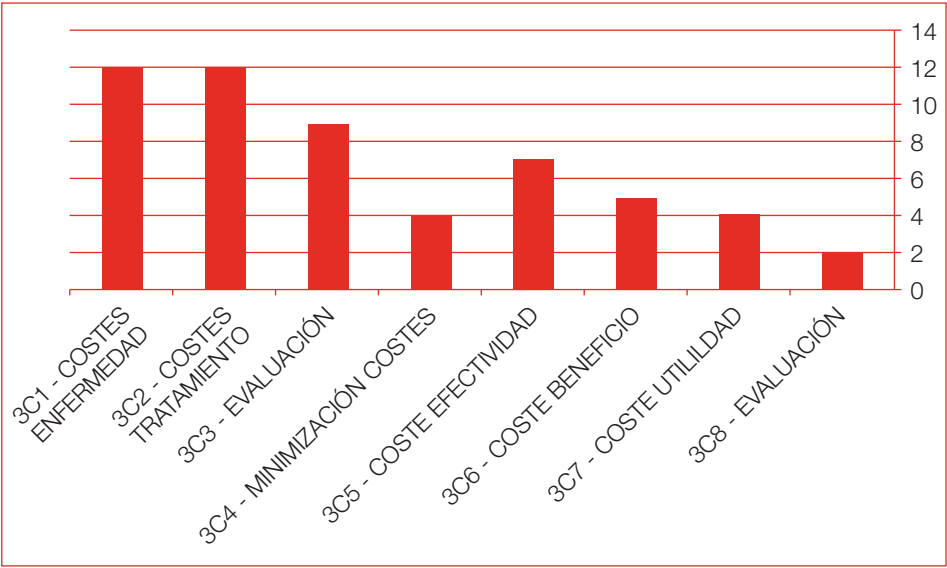
Con relación a la cuestión en la que se planteaban cuáles eran los objetivos de los estudios, la respuesta se estructuró en resultados clínicos (efectividad y seguridad) y resultados económicos, entendiendo por estos los que se orientan a la evaluación de la utilización de recursos.

En el ámbito de la efectividad de los tratamientos, los estudios basados en medidas de morbilidad (presión arterial, glucemia, etc.) fueron los más frecuentes (55,5%), seguidos de los que tenían como objetivo la mortalidad (45,5%). En cuanto a las

investigaciones sobre la seguridad de los tratamientos, las que tenían como objetivo el registro de las reacciones adversas a fármacos eran las más frecuentes (54,1%), casi tan frecuentes como aquellas que se dirigían al registro de incidentes y errores de la medicación (45,9%).

De los 18 cuestionarios recibidos, en doce (66,7%) se informaba sobre la realización de investigaciones o estudios basados en resultados económicos; entre éstos, eran más frecuentes los estudios dirigidos a conocer los costes de los tratamientos y la carga de las enfermedades (20,7%), y la metodología de evaluación económica más frecuentemente aplicada fueron los análisis de coste-efectividad (21,2%) **(Figura 2)**.

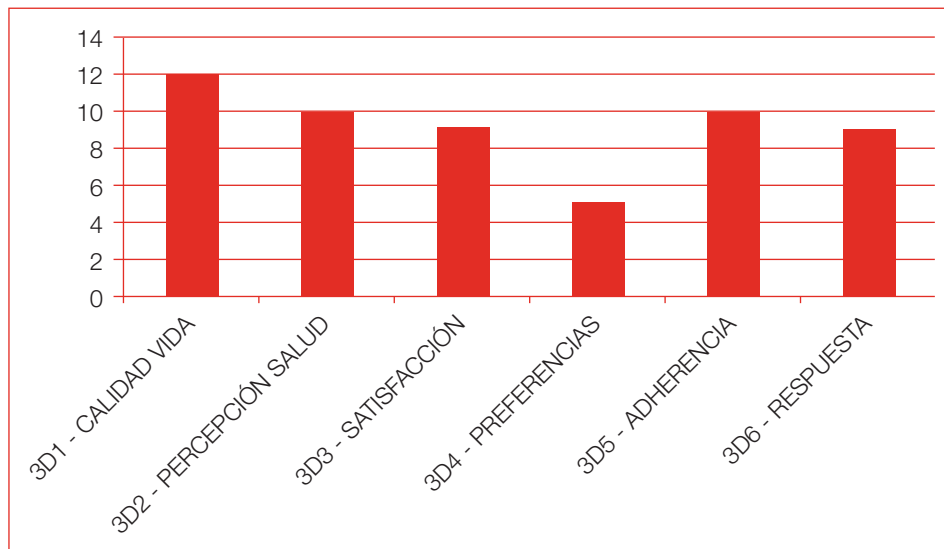
Figura 2.
 Tipo de resultados económicos para la evaluación de la utilización de recursos. Número de respuestas por objetivo de los estudios.



Las investigaciones que tenían como objetivo los resultados en salud informados por los pacientes (68,8%), y en concreto sobre la calidad de vida, ponen de manifiesto el creciente interés por parte de las instituciones sanitarias por incorporar esta información junto a otros resultados sobre la salud de los tratamientos en las poblaciones a las que atienden **(Figura 3)**.

Figura 3.

Tipo de resultados informados por los pacientes en los estudios realizados en nuestro medio. Número de respuestas por resultado.



Los registros como soporte de los estudios e investigaciones de *real world data* (RWD) es una constante en los cuestionarios (83,3%), a la vez que destaca el amplio desarrollo en nuestro medio de registros sanitarios.

El objetivo y cobertura de estos registros es variado, aunque generalmente suele tratarse de registros de base poblacional, siendo la cobertura de los mismos regional, dependiente de la estructura de la organización sanitaria (áreas de salud), o de ámbito local.

Aunque los encuestados señalaban la existencia de diferentes registros en su institución, la mayoría de ellos no cumplimentaron este apartado, por lo que no hay información suficiente para conocer el alcance temporal de estos registros sanitarios.

Los promotores y financiadores de estos estudios se distribuyen entre el ámbito público y privado (55,6%) y la promoción pública (44,4%).

Con relación a la explotación de los resultados, de forma mayoritaria se realiza en la misma institución donde se realizan los estudios (81,3%). El objetivo de la explota-

ción de los resultados se orienta a la generación del conocimiento (88,9%), seguido de las aplicaciones orientadas a los profesionales sanitarios (77,8%) **(Figura 4)**.

Existe un alto grado de colaboración entre las instituciones donde se realizan estudios de RWD (21%), siendo el ámbito de relación regional y nacional.

El cuestionario contenía dos preguntas abiertas: la primera, hacía referencia a las oportunidades del desarrollo de este tipo de estudios en el ámbito de actuación de la institución. Por parte de los encuestados existía un consenso, para considerar que existían muchas posibilidades de aplicación de los RWD; de este modo, los encuestados señalaron su utilidad potencial para la planificación y la provisión de servicios, la mejora de la gestión clínica, la gestión y protocolización del uso de la farmacoterapia, para un mayor conocimiento sobre los resultados en salud obtenidos, para una asignación informada de presupuestos, generación de conocimiento, como medida de la efectividad en la práctica clínica, para la simulación de escenarios de política sanitaria y la validación de hipótesis de seguridad a través de la explotación de los registros de farmacovigilancia.

La segunda cuestión abordaba la perspectiva opuesta, y se dirigía a conocer las posibles barreras u obstáculos que impiden su realización. Un aspecto preocupante que se señalaba por varios encuestados, es el hecho de señalar la falta de motivación e incentivación de los profesionales sanitarios como una de las principales causas que impiden un mayor desarrollo.

Otro aspecto que se señala con frecuencia son las barreras éticas y legales relativas a la protección de datos; en este sentido, la totalidad de los registros de los que se informaba en la encuesta contaban con una política explícita de protección de datos.

Las dificultades técnicas a la hora de integrar la información disponible en distintos sistemas (interoperabilidad) y las organizativas, (dependientes de la necesidad de integrar distintos servicios o organismos), son reconocidas como barreras para un mayor desarrollo en nuestro medio.

Por último la falta de recursos humanos capacitados en cuanto a la aplicación de estas metodologías, junto a la falta de recursos financieros son circunstancias que limitan que se realice una investigación sobre RWD de mayor calidad.

DISCUSIÓN

Aunque la tasa de participación en el estudio pueda parecer baja, sólo se recibió respuesta a uno de cada tres cuestionarios enviados, está en línea con el nivel de participación observado con otras iniciativas similares; éstas tenían como objetivo conocer la información derivada de los registros sanitarios existentes en nuestro país y en las que, al igual que en el presente estudio, se obtuvo una baja participación a pesar de remitirse un cuestionario a 86 sociedades científicas, consejerías de sanidad y servicios de salud de las diferentes comunidades autónomas y a otras unidades de la administración sanitaria central que pudieran albergar registros sanitarios; en esta iniciativa sólo un 36,8% de los destinatarios respondieron aportando información sobre la existencia de registros sanitarios, y además, en algunos casos, la información era incompleta⁸⁰.

En el ámbito internacional, un trabajo identificado que realiza un estudio descriptivo de registros sanitarios y que además valora su utilización en la evaluación de las tecnologías sanitarias a través de una encuesta de la Organización Mundial de la Salud dirigida a 800 instituciones, sólo se obtuvieron respuestas válidas de 30 personas o instituciones⁸¹.

Probablemente, este nivel de participación pueda estar condicionado por diversos factores, como son el desinterés por este tipo de estudio, poca cultura colaborativa, suspicacias y reticencias cuando se hace explícito el promotor, pobre situación de registros existentes, etc. Además, puede existir un sesgo de selección entre los destinatarios que finalmente contestaron; esto se desprende del hecho de que todos aquellos que no tuvieron conocimiento de la realización de este tipo de estudios en su medio, pudieron no contestar a la encuesta, ya que un 100% de los encuestados comunicaron el conocimiento sobre su existencia.

Al tratarse de un estudio transversal y a pesar de que no garantiza un listado exhaustivo de registros sanitarios, los resultados de esta investigación permiten tener una visión general de la situación de los estudios sobre resultados de los tratamientos farmacológicos en la práctica clínica habitual en España, y puede proporcionar información en un área con escasez de estudios generales.

Resulta destacable la variedad en cuanto al tipo de investigaciones o estudios que se realizan en nuestro medio, siendo los más frecuentes los estudios observacionales, los registros sanitarios y las revisiones de historias clínicas.

Los diseños observacionales son estudios, que al ofrecer unos resultados con una validez externa elevada, constituyen la herramienta más utilizada para conocer el valor en la práctica clínica real de los medicamentos tras su comercialización.

El papel de los registros como soporte de los estudios e investigaciones de RWD es una constante en los cuestionarios (75%), de forma coincidente con el amplio desarrollo en nuestro medio de registros sanitarios.

La información sobre los registros sanitarios existentes en nuestro país es poco accesible, escasa y algunos son poco conocidos, pudiendo estar infrutilizados en relación con sus múltiples usos potenciales. En España se han realizado estudios de revisión sobre las utilidades de los registros y se han publicado algunos inventarios, pero no se ha encontrado ningún estudio general que identifique y describa los registros sanitarios españoles con unos criterios claramente definidos.

En el año 2004, se presentó el Proyecto “Análisis y Elaboración de los Procedimientos de Reconocimiento de Registros, Encuestas y Sistemas de Información de utilidad para el Sistema Nacional de Salud”⁷⁹. El proyecto surge con el objetivo de conocer y eventualmente facilitar la utilización de información actualmente dispersa en diferentes registros y sistemas de información del ámbito profesional y científico. De los registros inicialmente identificados se han incluido en un primer inventario un total de 52, los cuales incide sobre una miscelánea de aspectos, con potencial interés para el Sistema Nacional de Salud. Los criterios de exclusión aplicados, en cuanto a la dependencia del Ministerio de Sanidad u otros Ministerios, Institutos oficiales de Estadística y Departamentos de Salud de las Comunidades Autónomas en sus ámbitos territoriales, o ámbito territorial, excluyen fuentes de información valiosa sobre el valor de los medicamentos en la práctica clínica habitual.

El número de registros dependientes de sociedades científicas es creciente, habiéndose incrementado de forma considerable en las dos últimas décadas. Entre los registros orientados a informar sobre incidencia y prevalencia de determinadas patologías; los registros sobre enfermedades de baja prevalencia, o enfermedades raras, pueden aportar información relevante no incluida en otras fuentes de información, de gran interés para el seguimiento de la estrategia de enfermedades raras para el SNS. También hay en este grupo algunos registros orientados a tumores de baja incidencia, que suelen encontrarse también incluidos en los registros poblacionales de cáncer, que se están extendiendo por todas las CCAA.

4. REAL WORLD DATA: ANÁLISIS DEL GRUPO DE DISCUSIÓN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los *Real World Data* son el complemento necesario a los datos provenientes de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, para conocer como las nuevas tecnologías están impactando en los resultados en salud, pero en la práctica clínica real. Esta práctica clínica real depende del medio donde se desarrolla (atención especializada, atención primaria, etc...), del profesional que esté tomando las decisiones (influido en mayor o menor medida por la variabilidad clínica ligada a la incertidumbre y la interpretación de las pruebas científicas), y por supuesto del paciente (diferente o no al de los ensayos clínicos, pero con unos hábitos y unas preferencias determinadas, que influirán en los resultados). Estos factores de confusión que afectan a los datos provenientes de la práctica clínica real, ponen en dificultad la interpretación adecuada de los hallazgos. El conocimiento profundo de los sesgos esperables, los requerimientos para su control y las potenciales preguntas a responder con estos *real world data*, nos pueden permitir centrar más el lugar que deben ocupar en la toma de decisiones de la práctica clínica.

Diferentes agentes pueden intervenir en la generación, evaluación y aplicación de los *real world data* con el objetivo de mejorar los resultados en los pacientes. Estos agentes son los clínicos, investigadores, agencias de evaluación, gestores, financiadores, reguladores, y la industria farmacéutica o de dispositivos.

Este estudio tiene como objetivo primario poner de manifiesto experiencias, opiniones, criterios, requisitos, necesidades, deseos, nivel de satisfacción y otro tipo de información cualitativa sobre los *real world data* (RWD); se llevará a cabo con la metodología del grupo focal, contando con la participación de diferentes profesionales que desempeñan alguno de los roles antes mencionados. El objetivo secundario que se plantea es con las aportaciones recogidas de los agentes en los cuestionarios enviados y enriqueciéndolas con la información derivada de la revisión de la literatura científica disponible, establecer cuál es la “hoja de ruta” para que los RWD puedan ser aplicables y útiles en la práctica clínica.

MÉTODOS Y PARTICIPANTES

Para alcanzar este objetivo se llevó a cabo reuniones estructuradas en mayo de 2014 con el siguiente panel de expertos:

José Luis Poveda, Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Fe.
Presidente SEFH.

Cristina García López, Gerente AQUAS.

Carlos Lens, Subdirector de Farmacia, MSSSI.

Cristóbal Belda, Director de la Escuela Nacional de Sanidad, MINECO.

Cristina Avendaño, Gerente Departamento Ensayos Clínicos en FIB Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Jesús Millán, Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón.

José Antonio Sacristán, Director Médico Lilly.

Jesús Vázquez, Director Asistencial, Dirección General de Atención Primaria y Salud Pública, Comunidad de Madrid.

Pilar Garrido, Jefe de Sección Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Presidenta SEOM.

Francisco de Abajo, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá.

Todos ellos recibieron previamente el informe de la revisión de la literatura: “Aportación del *Real World Data* a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes”, y se les planteó el cuestionario recogido en el anexo 6, que serviría para estructurar la reunión.

RESULTADOS: ANÁLISIS DE LAS APORTACIONES EN EL GRUPO DE DISCUSIÓN

Los participantes, siguiendo el cuestionario aportaron sus experiencias, y su visión sobre la validez y aplicabilidad de los *real world data* (RWD).

¿Tiene experiencia de uso de los *Real World Data* (RWD)? Indiquen en qué ámbito y con qué objetivo

Las experiencias de los participantes eran variables, dependiendo de sus roles y de

sus diferentes ámbitos de actuación: en investigación aplicada a la práctica clínica real, a enfermedades o a intervenciones terapéuticas, promoviendo la investigación, como evaluadores de proyectos de investigación o de la efectividad o seguridad de intervenciones terapéuticas, en la gestión de recursos, en la planificación sanitaria, y por supuesto, en la docencia.

Experiencias en investigación aplicada

Estas experiencias se describen en forma de registros de enfermedad o de tratamientos, en forma de estudios observacionales, y también hay experiencia en la realización de ensayos clínicos pragmáticos.

- Registros clínicos sobre la enfermedad: nacionales e internacionales

“...Mi primer experiencia de finales de los años 70 en Estados Unidos en el NIH y no fue una experiencia porque Estados Unidos -a pesar de ser un país con esa gran población- apenas tenía registros y solamente a finales del siglo pasado se han iniciado. En la época en la que yo colaboraba con la Division of Cancer Treatment, era tremendamente difícil; entonces ya vimos ahí la dificultad de conseguir Real World Data, porque eran lo que ellos llamaban clusters; conjuntos de datos muy fáciles, muy sesgados y además demasiado orientados a las enfermedades infecciosas. Sin embargo, básicamente desde el año 97 en el que he estado muy cerca de la evaluación en el FIS, en el cual la evaluación epidemiológica de los proyectos de investigación era habitual, si bien yo no he participado directamente, esos 15 años estuve en íntima relación con los análisis de datos. Lo que yo veo es que vamos creciendo en posibilidades de acceso al Real World Data. Nada que ver la situación que tenemos ahora con la que teníamos al principio de siglo en la Agencia cuando empezamos a buscar acceso a determinadas bases de datos, en algún caso de patologías limitadas o la situación actual en que ya nos planteamos registros vinculados a las autorizaciones de nuevos medicamento en cooperación con sociedades científicas.” (Carlos Lens)

“...la experiencia de un clínico en bases de datos se centra fundamentalmente en los grandes registros de pacientes y, de forma subsidiaria, en los registros de actividad clínica. Fundamentalmente lo que tiene interés para un clínico es el registro de pacientes porque al fin y al cabo para la investigación en el día a día, para la investigación clínico epidemiológica, estos registros de pacientes son capitales porque

enseñan la historia natural de las enfermedades, contemplada ésta desde la experiencia de cientos o miles de casos, desde una perspectiva nacional o mundial. Personalmente sí tengo experiencia en registros nacionales de distintas situaciones relacionadas con el riesgo cardiovascular (por ejemplo, registro nacional de hipertrigliceridemia, de hipercolesterolemias familiares, etc...) La enorme potencia de un registro de pacientes es aprender cómo se comporta la enfermedad en el contexto natural, "como es" la enfermedad desde el punto de vista práctico, como se comporta, como se trata en la realidad, cuáles son sus resultados,... El gran inconveniente es que a veces aprendemos poco acerca de cuál es el mejor manejo de la enfermedad. Porque aprendemos cómo se ha manejado pero no cómo se debería manejar..." (Jesús Millán)

"...Hay una iniciativa de la sociedad americana de ASCO, que es ASCO Link, que lo que intenta es aprovechar toda la información que está disponible en las bases de datos, bajo el argumento de que en oncología nos movemos con tratamientos que vienen soportados por ensayos clínicos que en realidad han evaluado el 3% de la población. De forma que extrapolamos que el 97% restante van a tener los mismos resultados. Obviamente igual que pasa en cualquier otra especialidad, las condiciones no son las ideales. Ese movimiento de aprovechar la información recogida en las bases de datos, yo creo que está generando mucho movimiento, también de reflexión por un poco en la línea que ibais antes, pero sinceramente creo que es clave, que es importante..." (Pilar Garrido)

"...un grupo de clínicos con mucho interés en una patología en concreto -que era el cáncer de pulmón en la mujer- pusimos en marcha una base de datos, era World 07, que la llamamos así; en la que tenemos recogidas todas las mujeres de muchos hospitales con cáncer de pulmón, más de 2000 mujeres..." (Pilar Garrido)

- Estudios de registro orientados a tratamientos: registros de fármaco-epidemiología o fármaco-vigilancia

"Aunque este nombre (real-world data studies) parece que sugiere un nuevo tipo de estudios, en realidad es lo que tradicionalmente se ha hecho en fármaco-epidemiología: evaluar el uso y los efectos del uso de los medicamentos en condiciones habituales de uso. Lo que sí es distinto es la forma que hemos tenido de aproximarnos a esos datos del mundo real. Hoy día se obtiene esa información, al menos en fármaco-epidemiología, de bases de datos clínicas automatizadas, donde

los investigadores acceden a datos parametrizados de pacientes a partir de sus historias clínicas reales, por ejemplo de médicos de atención primaria... Yo diría que el 90% de los estudios que hoy día se hacen en seguridad de medicamentos, se realizan utilizando estas fuentes de información. No es necesario insistir en que los ensayos clínicos son insuficientes para producir la información que necesitamos sobre seguridad y efectividad de los medicamentos...” (Francisco de Abajo)

“...por ejemplo, el seguimiento de la cohorte de pacientes incluidos en el programa de acceso precoz a los inhibidores de la proteasa para hepatitis C,..., que incluía sobre todo pacientes avanzados y cirróticos que eran precisamente los que no estaban representados en los ensayos,..., y es una cohorte de gran interés porque aporta la tasa tanto de reacciones adversas, que es superior a la de los ensayos clínicos, como la tasa de eficacia, que es inferior a la observada en los ensayos clínicos.” (Cristina Avendaño)

- Estudios sobre efectividad clínica y seguridad de los tratamientos: Estudios observacionales, ensayos clínicos pragmáticos

“...últimamente se identifican los estudios de efectividad con los análisis realizados a partir de bases de datos, pero existen otras formas de evaluar los efectos y el uso de la intervenciones sanitarias en la práctica clínica. No debemos olvidar los estudios observacionales prospectivos o los ensayos clínicos pragmáticos que, aunque más sofisticados metodológicamente, pueden aportar una información mucho más valiosa, especialmente cuando el objetivo es comparar la efectividad de intervenciones. Los registros pueden ser útiles para plantear estudios sencillo, de utilización de medicamentos, pero siempre teniendo en cuenta los problemas de calidad de la información que a menudo presentan.” (José A. Sacristán)

“...este tipo de estudios me parece que son completamente necesarios. Porque entiendo que el seguimiento observacional, es decir una vez que está comercializado un fármaco, esa naturaleza que tienen los ensayos clínicos aleatorizados, teóricos y con grupos muy selectivos, evidentemente en atención primaria, que es luego donde muchísimas veces ese fármaco se va a poner en la calle y se va a poner con grupos por edad muy específicos donde la realidad te dice, y así ha pasado, que hay fármacos que luego no valen para lo que decían que valían o incluso hay fármacos que hay que retirar del mercado porque evidentemente en el seguimiento se ha visto que son nocivos o que tienen efectos secundarios no conocidos

en el manejo real. Y sobre todo en el tema de la efectividad real de los fármacos. Es decir, una cosa es la teoría, la eficacia que tienen estos fármacos, pero otra cosa es el seguimiento, sobre todo en temas de seguridad y en temas de efectividad...” (Jesús Vázquez)

Experiencias como promotores de la investigación en RWD

Tanto la industria como instituciones públicas han participado en proyectos promoviendo la creación y la financiación de registros, así como promoviendo la realización de estudios sobre efectividad y seguridad de determinados tratamientos.

- Promoviendo registros

“Creo que es fundamental empezar identificando y evaluando las bases de datos existentes en España. La cantidad y la calidad de la información son muy variables y es importante saber con qué herramientas contamos. Por ejemplo, para mí son muy diferentes los registros planteados por Sociedades Científicas, diseñados con el objetivo fundamental de investigar, de las bases de datos implantadas con fines administrativos, cuya calidad deja bastante que desear. A partir de ahí, al igual que ya están haciendo otros países, debemos promover la creación y desarrollo de buenos registros...” (José A. Sacristán)

- Promoviendo la explotación de las historias clínicas electrónicas

- **Facilitando la investigación con esos datos y evaluando la calidad de los datos registrados**

“...desde el año 2010 existe una experiencia en el ámbito de Primaria, SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria)... abarca seis millones de pacientes... se ha estado trabajando desde entonces para transformar los datos que se están recogiendo en el ámbito de primaria y transformarlos en datos para la investigación, analizándolos y viendo qué datos tienen mayor calidad, qué profesionales están introduciendo bien datos en determinadas patologías...” (Cristina García)

- **Evaluando efectividad clínica, uso farmacéutico, variabilidad en la práctica clínica y en los resultados**

“...desde la Administración ya se está utilizando esta información, para un uso interno; como por ejemplo para analizar la variabilidad de la práctica clínica en el territorio y comparar resultados entre centros. Se han comunicado estos resultados en determinadas patologías: cómo se tratan diferentes procesos en un centro u otro...” (Cristina García)

“...un trabajo que simplemente era ver y sacar una foto de qué estaban haciendo aleatoriamente profesionales. Nosotros podemos llegar a cada profesional y ver qué está haciendo en el manejo de la diabetes... Yo no voy a juzgar si esto se está haciendo bien o mal. Y además lo hago comparando con todos los de la zona... Pero esa información si yo se la devuelvo al profesional y le digo: Que sepas que a lo mejor estás ocupando la agenda todos los días con determinados pacientes, que ni están en protocolo ni tienen que estar siendo vistos tantas veces. Tú mismo, manejas esos datos y explora qué es lo que estás haciendo, y compárate con el de al lado...” (Jesús Vázquez)

“...fue la implantación de la metodología de trabajo, que habitualmente se utiliza en las unidades de ensayos clínicos de alto valor añadido, a la práctica clínica convencional con el objetivo de ver si realmente lo que estaba modificando los resultados en términos de realidad medida, estaban asociadas al entrenamiento de los propios médicos o si realmente esas diferencias estaban más vinculadas a la situación de cada uno de los pacientes. Por otro lado colaboramos con un grupo de súper computación aplicada a Big Data en colaboración con la Universidad Politécnica de Madrid. Lo que hacemos es intentar aplicar las técnicas de minerías de datos, para la gestión global de la información clínica y biológica de los pacientes” (Cristóbal Belda)

Experiencias como evaluadores de RWD

Los participantes aportan experiencias de evaluación de estos RWD provenientes de estudios de efectividad, de seguridad y de la práctica clínica basada en resultados en salud; como consecuencia de esas evaluaciones, surgen problemas ético-legales en relación con la protección de datos.

- Evaluación de fármacos: evaluando efectividad clínica, seguridad, uso eficiente de recursos y buenas prácticas clínicas

“...mis antecedentes han sido de evaluación de medicamentos, de efectividad,

eficacia y seguridad y por lo tanto sí he analizado datos producidos por otros.”
(Cristina Avendaño)

“...como Secretario de la Comisión de Farmacia Terapéutica llevamos ya un tiempo utilizando el Real World Data, para lo que es el análisis de los propios fármacos y su evaluación también dentro de lo que es la guía del hospital. Ha servido para esa re-evaluación de la propia guía y nos ha servido y nos sigue sirviendo también para el propio posicionamiento de los fármacos en el contexto donde estamos. Y creo que eso es un tema que me parece ya de suficiente calado, es decir, la posibilidad de hacer la reevaluación de los fármacos más allá del proceso de selección que se hace cuando se autoriza por parte de la Agencia o cuando se concede el reembolso en su caso por parte del Ministerio... Por ejemplo en las últimas tres comisiones de farmacia hemos presentado datos de la utilización de los fármacos en hepatitis C, en esclerosis múltiple... Es decir, que nos ha servido para conocer cuáles son los resultados de salud que hemos obtenido con la inversión económica. Yo creo que eso nos da bastante tranquilidad, o por lo menos genera cierta certidumbre si lo que estamos haciendo está bien. Yo creo que sería el papel que nosotros estamos utilizando como comisión de farmacia.” (J. Luis Poveda)

“...desde la Sociedad los estudios de utilización de medicamentos han formado parte de lo que era el core de la propia Sociedad. Pero esto es un paso más que venimos dando y se han generado ya diferentes proyectos de investigación asociados a todo lo que es evaluación de resultados de salud, desde hepatitis hasta enfermedades raras, hasta todo el tema de hepatopatías. Hay muchos grupos de trabajo y dentro de estos grupos de trabajo algún proyecto de investigación están haciendo ahora relacionado con la evaluación.” (J. Luis Poveda)

“...pero también ya hay empresas farmacéuticas que están solicitando los datos al SIDIAP para hacer sus estudios y poder analizar la efectividad de los fármacos una vez en el mercado real...” (Cristina García)

“...hay dos escenarios diferentes: uno es el de los medicamentos innovadores y otro es el de los medicamentos que están bien introducidos y para los que pocas veces se han hecho estudios de efectividad comparada... En fin, qué grado de efectividad somos capaces de producir con esas inversiones y cuál es su coste de oportunidad. Es importante, por otra parte, darnos cuenta que aunque el foco del coste de los medicamentos se suele poner sobre todo en los medicamentos nuevos, que

son obviamente los más caros, perdemos de vista que la mayor parte del dinero se nos va en medicamentos que ya están muy bien introducidos y que a lo mejor no se están utilizando de la manera más eficiente...” (Francisco de Abajo)

“...además hay otra vuelta de tuerca más. Es decir, no estamos midiendo eficiencia; y es una de las grandes cosas que yo hablaba de los costes por proceso. Es decir, la eficiencia de los fármacos y qué queremos conseguir, qué resultados finales queremos conseguir con ellos... Para que os hagáis una idea, nosotros premiamos -por decirlo así- a una persona y le damos una palmada porque está utilizando los omeprazoles más baratos que hay en el mercado, pero yo no sé si los está utilizando adecuadamente. Yo no tengo ni idea de si los está utilizando fuera de indicaciones ¿Qué es lo que tendríamos que hacer? Tenemos unos potentes sistemas de información en primaria y debemos protocolizarlo. Pero podríamos encontrarnos con una resistencia clarísima, y es que al profesional no le gusta trabajar con herramientas donde se puedan sentir observados. Y entonces hasta que no maduremos como organización es difícil poder medir adecuadamente...” (Jesús Vázquez)

Detrás de la extensión de la utilización de los RWD, están los costes de los nuevos fármacos y un intento de uso eficiente

“...realmente una de las sensaciones que uno tiene cuando habla de real world data, es que uno realmente no está hablando de cómo introducimos estas metodologías sino que realmente de lo que estamos hablando es de costes. Es decir, si los nuevos inhibidores de la proteasa costaran un céntimo la pastilla, no estaríamos hablando de esto, ni de recoger un interés específico por parte de tanto de las autoridades sanitarias, de los médicos, como de la industria farmacéutica para llegar a un acuerdo razonable. Estaríamos hablando de guías de práctica clínica y de cómo organizarnos con una serie de productos farmacéuticos que son muy baratos y que, bueno, pues tenemos que ver cómo nos podemos organizar, cuál es el primero, cuál es el segundo o cuál es el tercero...” (Cristóbal Belda)

- Aspectos ético-legales suscitados en la evaluación de los proyectos de investigación basados en RWD: protección de datos

“...viene mucha gente que en su grupo de la sociedad o en su grupo de trabajo quieren realizar un registro de determinada patología y vienen a preguntarme a ver

cómo hacen para cumplir con una carga burocrática que los investigadores ven innecesaria. La protección de datos que chirría con el manejo de datos en el hospital, las tasas que hay que pagar a las comunidades autónomas por dar de alta el estudio porque es un EPA, porque claro se recogen datos sobre el medicamento. En fin ese maremágnum de procedimientos que creo que es algo que al menos en nuestro país puede dificultar...” (Cristina Avendaño)

Experiencias en la gestión de recursos basados en RWD

Un mayor conocimiento sobre la demanda sanitaria, sobre las consecuencias reales de los principales problemas de salud, y sobre los resultados de la atención sanitaria, derivados de la efectividad de las intervenciones y de sus efectos secundarios, permite mejorar la planificación sanitaria y la gestión de los recursos. Ese conocimiento en efectividad clínica permite avanzar hacia nuevas formas de financiación de las intervenciones sanitarias, como son los acuerdos de riesgo compartido entre financiadores y proveedores.

- Experiencias facilitando la planificación sanitaria

“...Desde SIDIAP ya se están haciendo trabajos y hay publicaciones. Muchos son de aspectos epidemiológicos y muchos sirven para la planificación de servicios sanitarios...” (Cristina García)

- Experiencias que permiten nuevas formas de financiación: acuerdos de riesgo compartido

“...como jefe de servicio, ... lo estamos utilizando básicamente para la generación de contratos de riesgo compartido en áreas donde el conocimiento es limitado, por lo menos en nuestro caso, es limitado, como son las enfermedades raras. Lo estamos utilizando básicamente en ese seguimiento de pacientes, para evaluación de la determinación de los objetivos terapéuticos que están fijados en el respectivo contrato...” (J. Luis Poveda)

“...el riesgo compartido, lo veo claramente para un tema de: déjame dar una oportunidad a mi fármaco, a que pueda estar en el mercado y vemos a ver de verdad qué efectividad tiene, qué efectividad tiene en la calle, en el mundo real. Y ahí yo creo que tenemos que buscar puntos de encuentro...” (Jesús Vázquez)

Experiencias con RWD dirigidas hacia la docencia

El conocimiento de la práctica clínica real, los registros de enfermedades que permiten conocer mejor la historia natural de algunas de ellas, su incidencia y prevalencia pueden ser una buena herramienta docente. Todos estos repositorios de información se utilizan cada vez como herramienta docente. Un ejemplo de esto son los grandes bancos de imágenes de los diferentes repositorios de los centros sanitarios.

- Como repositorios de información

“...Estamos participando en un proyecto europeo, gracias a disponer ya del 100% de la imagen médica digitalizada y, de ésta, el 75% en un repositorio central de imágenes accesible desde la Historia Clínica Compartida de Cataluña... El objeto del proyecto es poder componer un cuerpo virtual basado en las imágenes disponibles no sólo en Cataluña sino en los otros países miembros de la UE, para que, en el futuro, sea utilizado durante la formación y en la investigación médica...” (Cristina García)

¿Qué validez interna tienen para usted?

- ¿Se pueden establecer diferentes grados de validez de los RWD en función del riesgo de sesgo?

- ¿Qué les pediría para considerarlos fiables? ¿Qué características deberían cumplir para garantizar y facilitar la aplicabilidad?

Los RWD son diferentes tipos de estudios, cada uno para contestar preguntas diferentes: registros, estudios prospectivos epidemiológicos y ensayos clínicos pragmáticos

“...el concepto de Real World Evidence es muy amplio -quizás nos hemos enfocado excesivamente en los registros-. Como su nombre indica, el concepto de Real World Evidence se refiere a todos aquellos métodos que sirven para proporcionar información sobre resultados sanitarios en la vida real. Debemos utilizar cada tipo de diseño y cada herramienta para contestar a la pregunta que pretendamos contestar. Como siempre ocurre en investigación debemos adaptar el método a la pregunta, y no al revés.” (José A. Sacristán)

Debemos ser más eficientes: debemos aprender de los RWD, debemos evaluar, y esto es un cambio cultural

“...Realmente con este conjunto de preguntas yo creo que lo que se nos está poniendo delante es: ¿queremos seguir como la humanidad ha avanzado hasta ahora?. Porque hemos avanzado gracias al acúmulo de conocimientos. Os recuerdo que los pueblos prehistóricos son aquellos que no tienen escritura. El Real World Data, o la explotación del Real World Data, en general significa: Sigamos generando conocimiento y crezcamos sobre ello. Y entonces, en nuestro trabajo en particular, un buen sistema del Real World Data, va a significar que la curva de aprendizaje se acorte, que el aprendizaje sea más eficiente...” (Carlos Lens)

Algún participante plantea que ese objetivo de aprendizaje con los RWD, no lo hemos conseguido totalmente con la introducción de la historia clínica electrónica

“...Yo creo que quizás ese es el elemento, el paradigma, de lo que va a ser la posibilidad de sacar la explotación real. Es decir, que en estos momentos tenemos herramientas que desde luego estas herramientas -yo estoy contigo- se han gestionado sobre el modelo que teníamos y al final han introducido lo que es el soporte del papel a la herramienta informática, que no ha significado un cambio de la forma de hacer, del procedimiento, de los procesos, y que han significado simplemente la informatización de una práctica que veníamos haciendo. Con lo cual se traduce muchas veces que el elemento de incorporación de la propia herramienta que debería haber mejorado la eficiencia pues se ha convertido en algo ineficiente porque está introduciendo que determinados profesionales que generan mayor valor añadido para determinadas cosas, estén utilizando su tiempo en otras cosas...” (José L. Poveda)

Varios participantes plantean la necesidad de un cambio cultural: no podemos seguir trabajando sin evaluar nuestros resultados en salud

“...es importante que esa cultura vaya generándose en la organización y en los profesionales sanitarios. Pero eso es así, sin una cultura de evaluación y de evaluación de la práctica, difícilmente eso después se va a trasladar. Yo creo que todos tenemos que remar en esa misma dirección, no creo que esto sea un camino como para volver atrás sino para seguir aprendiendo de los errores...” (José L. Poveda)

“...el ser totalmente conscientes de que tenemos que utilizar todo esto para comprometernos a evaluar resultados de salud reales en la práctica y revisar constantemente nuestras decisiones -tanto las clínicas como las de financiación de tecnología y carteras de servicios, etcétera- en función de esos resultados de salud. Y creo que eso va muy ligado a recoger esa percepción de valor por parte de los pacientes, y de necesidades de los pacientes, para que la investigación o la generación de conocimiento se orienten no a la eficacia del medicamento A o B sino realmente a contestar las preguntas que preocupan a los pacientes. Es decir, los problemas de verdad, de manejo de enfermedad y de lo que el paciente considera como no resuelto...” (Cristina Avendaño)

“...un registro concreto sobre los efectos de un medicamento con fines de gestión, motivado porque el medicamento es caro, y que no pensemos que haciendo eso... En fin, de eso no es de lo que estamos hablando. Yo de lo que estaba hablando es de permitir y facilitar esa gran explotación, pero ojo, la libre y generosa de los datos clínicos para generar conocimiento. Yo creo que esa es la diferencia que marca si influye o no en la práctica clínica, es decir, un registro de gestión de un medicamento caro para pagar o no pagar no nos va a afectar la práctica clínica. La otra entiendo que sí. Es decir, una evaluación robusta y rigurosa de los resultados obtenidos en la práctica clínica, pues claro que genera conocimiento válido para modificar., como se decía los responsables de la práctica clínica participan en esa evaluación de sus propios resultados. Y esa es la que me parece que no está suficientemente apoyada o potenciada por nuestras administraciones, y a eso me refería yo con el cambio de cultura...” (Cristina Avendaño)

La validez de los RWD dependerá de su consistencia, del método de recogida, del objetivo del estudio, en definitiva, del control de los sesgos

“...la solidez la aporta la consistencia de los datos, que está directamente relacionada con la pregunta inmediatamente anterior: ¿cómo se obtiene esto? Eso es la validez...” (Jesús Millán)

“...la historia clínica tiene que estar recogida, tienen que estar registrados los datos con suficiente calidad para que luego puedan ser explotados. Lamentablemente la calidad no es algo que se consigue el día cero o el día uno en el que se pone en marcha un sistema informático. Eso es algo que va mejorando y se va adquiriendo con el tiempo... hay médicos que registran la información con una calidad extraor-

dinaria y te dan un riqueza de detalle de lo que hacen que es realmente para quitarse el sombrero, y hay otros que sus registros no pueden ser utilizados para investigación, porque no definen bien el diagnostico o no definen bien las fechas, cosa importantísima, o para determinados tipos de estudios por ejemplo los hábitos de vida no están bien registrados...” (Francisco de Abajo)

Dependiendo del tipo de estudio, la recogida de la información es más controlada (estudios prospectivos) y permite asegurar una calidad y exhaustividad suficiente para proporcionar una información válida. Los estudios observacionales retrospectivos, muestran un mayor riesgo de que una mala calidad en la recogida condicione resultados sesgados.

“...trabajando ya solamente con datos observacionales, hay dos posibilidades: hacer estudios ad hoc -por lo tanto prospectivos- en el cual la información que vas a recoger la defines de antemano y coges aquellos datos que tú realmente quieras recoger, con el detalle que quieras recogerlo, con la calidad que quieras recoger, tantas pruebas analíticas, de imagen, en fin, ahí uno define el estudio como quiera realizarlo sin separarse de lo que es, en cierto modo, que cuanto más pides más te vas separando del mundo real. Eso es un posible escenario. Y ahí uno de alguna manera controla la calidad de lo que quiere recoger. La otra opción es utilizar datos que ya existen,, bien sea porque hay un registro creado, bien sea porque hay una base de datos informatizada o bien sea porque en algún momento las historias clínicas del hospital se integran con las de primaria o empiezan a ser accesibles; en fin, eso es un acceso retrospectivo a los datos; aunque los datos se vayan recogiendo de manera prospectiva, la persona que va a investigar los efectos o la efectividad o la seguridad de aquellos de los medicamentos de las intervenciones, lo hace siempre de una manera retrospectiva. Es decir, que no tiene posibilidad de cambiar el dato o de mejorar la calidad recogida. Por tanto, volvemos un poco al tema anterior, es fundamental para hacer un buen estudio que la información que se recoja sea de buena calidad. Por ejemplo, si uno quiere hacer un estudio en patología cardiovascular y solamente se registra el hábito tabáquico en el 20% de los pacientes tienes una limitación importante en tu estudio.” (Francisco de Abajo)

Hoy en día la existencia de herramientas estadística que identifican los factores de confusión, pueden paliar parcialmente sus efectos sobre los resultados.

“...hay herramientas estadísticas hoy en día para hacer un buen control de la con-

fusión. Además de los modelos de regresión tradicionales, es cada vez más frecuente en farmacoepidemiología el uso de los llamados “propensity scores” que vienen a medir la probabilidad que un paciente tiene de recibir un medicamento en función de sus características demográficas y clínicas. Esas probabilidades se obtienen examinando primero qué variables se asocian al uso de un determinado medicamento. Después, en función de las características de cada paciente se puede calcular la probabilidad “a priori” que tendrían de recibir un determinado tratamiento. A partir de aquí se pueden, por ejemplo, emparejar a los pacientes en función de dicha probabilidad. Con ello se pretende aproximarse al paradigma del ensayo clínico aleatorizado, donde los pacientes son comparables en la línea de partida del estudio. Evidentemente no es un aleatorización, pero se aproxima. ...” (Francisco de Abajo)

“Un sesgo común en farmacoepidemiología es la llamada confusión por indicación, que ocurre cuando la razón por la que se prescribe un medicamento o una determinada dosis de un medicamento, está asociada al resultado que está investigando. Un ejemplo típico es la diabetes y los hipoglucemiantes orales, Es muy frecuente ver en estudios observacionales que el uso de hipoglucemiantes orales se asocia a un incremento de riesgo cardiovascular. La cuestión es si esta asociación se debe toda ella a una confusión por indicación o si también los fármacos contribuyen de alguna manera al aumento de riesgo. A veces se puede controlar esa confusión, pero otras veces es materialmente imposible mediante estudios observacionales. La aleatorización en los ensayos clínicos nos pone a salvo de dicho error y, por tanto, si ese resultado procediera de un ensayo clínico aleatorizado pues estaríamos cuestionándonos la seguridad de los antidiabéticos. Con un estudio observacional te queda la duda. La confusión por indicación es muy difícil de controlar en estudios observacionales, especialmente cuando se estudia la efectividad...” (Francisco de Abajo)

“...Porque por otra parte luego los pacientes son muy diferentes unos de otros y realmente conseguir una buena comparabilidad..., que al final el problema de validez es un problema de comparabilidad...” (Pilar Garrido)

“...El problema de la comparabilidad en oncología es enorme, sobre todo en el mundo de la práctica real, .donde te alejas de las condiciones ideales del ensayo clínico. En esas circunstancias encontrar pacientes que sean similares unos a otros es ciertamente complicado. Solamente ya con las diferentes líneas de tratamientos

que han sido utilizadas hace que la comparabilidad sea difícil de garantizar. Pero bueno, es un reto. Eso no significa que estas herramientas no sirvan. Significa que hay que ser cautos en la aplicación de estas herramientas y recogerlo todo con la mayor precisión y calidad posible...” (Francisco de Abajo)

A pesar de esas herramientas estadísticas, algunos participantes ponen de manifiesto las dificultades para obtener resultados de unos RWD sin la calidad suficiente; esto ocurre sobre todo en algunas especialidades médicas y cuando se intenta dar respuestas a preguntas menos generales y más específicas en relación con la enfermedad o con el paciente.

“...para cosas muy gordas pero de las que tenemos muy poca información puede servir, a pesar de muchos sesgos de confusión. Pero en el momento que empieces a medir algo un poquito más fino o quieras extrapolar más cosas, te vas necesariamente a columpiar mucho, si la calidad de la información que tienes no es buena. Y es vuelta a lo mismo. Creo que es importante hacer esto, creo que es importante consensuar lo que queremos medir y que sea igual en todos los lados...” (Pilar Garrido)

“...En áreas especializadas, a lo mejor como oncología u otras áreas sí se recogen de una manera sistemática, pero en otros escenarios clínicos esta calidad percibida, calidad de vida percibida por el paciente, habitualmente no se recoge. En consecuencia si uno plantea realizar un estudio con estas fuentes de información, es poco realista recoger buena información de ese tipo de variable, salvo que uno lo pueda derivar de una manera indirecta a partir de otros. Si eso no es viable la única opción es realizar estudios prospectivos ad hoc...” (Francisco de Abajo)

Cómo vía para mejorar la validez y las aplicaciones, es posible la aleatorización y debería trabajarse para introducir esta herramienta metodológica; hay limitaciones éticas y regulatorias que hay que solucionar

“...yo no renunciaría a que la aleatorización se pueda incorporar como una técnica dentro de este mundo de los datos reales. No sé por qué hay que renunciar a la aleatorización así de entrada... Es verdad que hay problemas éticos, hay problemas reguladores que habría que solucionar. Hay problemas luego logísticos evidentes, soy plenamente consciente de ello. Pero vamos a tratar de atacar esos problemas y ver hasta qué punto pudiera incorporarse por lo menos en determinadas circunstancias la posibilidad de una aleatorización...” (Francisco de Abajo)

A pesar de la utilidad que pudieran tener en el futuro, para algunos participantes, los RWD todavía requieren mejorar en calidad, para ser empleados en la toma de decisiones

“...Yo creo que tenemos que empezar a trabajar con datos de real world. Pero de momento, dada la complejidad, la poca cultura y las deficiencias que vemos, lo que a más corto plazo vamos a tener en cuanto a calidad de los datos, colgar de ahí otras decisiones me parece un poco, como tú decías antes, no vale con implementar un programa de calidad y que al día siguiente todo se vea con calidad. Hay un recorrido de madurez... Ligar a esos datos, vincularlos a decisiones. Pero sinceramente, hacerlo a la vez, me parece que sería probablemente un experimento fallido que acabaría antes de empezar con esta iniciativa...” (Pilar Garrido)

Para facilitar la aplicabilidad se plantea en primer lugar disponibilidad, en segundo lugar mejorar la accesibilidad a los datos y cambiar el marco regulatorio

“...primero lo que deberían es ser accesibles... cuando estaba en la Agencia, una cosa que lamentaba muchísimo es no tener datos de uso hospitalario de medicamentos por ejemplo. Los datos de uso comunitario se vienen utilizando en España desde hace muchos años. Se hacen un montón de estudios de utilización. Pero por ejemplo, en fármaco-vigilancia es fundamental saber si un medicamento se utiliza mucho o poco, si ha ido creciendo, ha ido descendiendo, cuál es el consumo relativo de uno respecto a otro. Esto es básico para tomar decisiones. Saber si el impacto que puede tener una decisión en función de lo que se utilice o no un medicamento. El uso hospitalario de medicamentos que yo sepa, salvo en el ámbito específico del hospital concreto, sigue siendo un gran desconocido. Yo no sé si alguna Comunidad Autónoma ha conseguido reunir información de uso hospitalario. A nivel nacional no existe, desde luego. Esa es una tarea pendiente. Y eso que no estamos hablando, como decía antes Pilar, de los datos clínicos, que es fundamental. Solamente de cuanto se utilizan los medicamentos... Para que se puedan utilizar estas herramientas tienen que existir por un lado datos de calidad y luego que sean accesibles...” (Francisco de Abajo)

“Este tipo de estudios ahora le llamamos real world data studies, y en fin, le estamos dando vueltas a lo mismo con diferentes nombres; antiguamente se llamaban de “estudios de fase IV”, y más modernamente “estudios post-autorización”. Uno de

los problemas que ha tenido la realización de este tipo de estudios es que con frecuencia se han utilizado como herramienta para inducir a los médicos a la prescripción. En los últimos años, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con las CC.AA., ha hecho un esfuerzo enorme para lograr que estos estudios se realicen con finalidad científica y no con finalidad promocional. Pero para ello se han tenido que instaurar procedimientos administrativos que pueden resultar complejos. Una vez que parece que ese problema de la inducción a la prescripción esté más o menos controlado o acotado., se están dando pasos para simplificar dichos procedimientos, armonizar criterios de evaluación, facilitar en suma la realización de dichos estudios... Sabéis que en Estados Unidos esto de la efectividad comparada es un tema de enorme actualidad. Se han hecho grandes esfuerzos para apoyar la realización de este tipo de estudios. Y a propósito de ello se están empezando a cuestionar, por ejemplo, la exigencia ética de solicitar el consentimiento informado para determinados tipos de estudios, especialmente cuando el riesgo de la investigación es nulo y se pueden instaurar medidas que garanticen la protección de los datos de carácter personal. Parece evidente que si el medicamento se utiliza en condiciones de práctica clínica habitual, y no se realizan pruebas diferentes a las de la práctica, el exceso de riesgo derivado de la investigación es nulo o mínimo. Si además la identificación del paciente no es necesaria y se pueden anonimizar sus datos, la exigencia de un consentimiento informado es cuando menos cuestionable. Por otra parte, a todos nos importa conocer mejor la efectividad y eficiencia de los medicamentos en condiciones reales de uso y podríamos derivar de aquí una cierta obligación de todos los individuos de participar en este tipo de investigaciones. Podríamos concebir la participación como una obligación social más. Insisto, siempre que el riesgo derivado de la investigación sea inexistente y se garantice la protección de los datos de carácter personal. Estos temas se han de poner en la agenda y tienen que ser tratados..." (Francisco de Abajo)

Se plantea como amenaza la nueva regulación que vendrá desde Europa buscando la protección de los datos

"...Entonces, la historia que subyace es que han metido en el mismo saco la regulación de la telefonía móvil, de la información disponible y la biosanitaria... Pero al parecer hay países que no lo ven o que al menos los representantes, que son los que tienen que votar, no les ha quedado tan claro el mensaje de que la investigación biomédica debería ser una excepción regulada, que de todo hay mucha regulación específica, pero que no puede quedar amparada de esa misma forma,

de la forma que tengas que tener el consentimiento explícito individual de cada ciudadano...” (Pilar Garrido)

“...muchos de estos estudios, en realidad, lo que trabajan es con datos agregados. Normalmente importa poco la identidad del paciente, lo que el investigador necesita solamente es un registro longitudinal del paciente, saber lo que le ocurre cuando está expuesto o no a un medicamento, es decir si ha tenido un infarto o un ictus, o le han hospitalizado por una hepatitis etc... Por tanto, si hay modos de garantizar que la información pertenece al paciente, y los hay, es innecesario que el investigador tenga que manejar dato alguno que identifique al paciente. Y es por tanto, un problema ético que desaparece, lo cual facilitaría la investigación...” (Francisco de Abajo)

“...pero el ámbito de la investigación biomédica, yo creo que es importantísimo que haya un tratamiento diferenciado respecto a los usos de otras áreas, porque obviamente está más que demostrado que esto es una información que es utilísima para la sociedad...” (Jesús Vázquez)

Barreras para la implementación

Falta de visión desde la administración y de nosotros mismos para la explotación de los RWD con las herramientas actuales

“...estamos todos hablando de la importancia que le damos a esta generación de los real world data, la necesidad que tenemos de ellos para cambiar nuestra práctica clínica y nuestras decisiones, y creo que eso lo estamos diciendo en esta mesa pero colectivamente o nuestras administraciones o en general la sociedad no les presta la atención debida. Porque la realidad es que no podemos. O sea, con un sistema nacional de salud como el que tenemos y los datos que tenemos,.. y resulta que hacer uso secundario con fines de investigación o de evaluación de servicios de la información asistencial es muy difícil..., un hospital digital, sin papeles, pensé: esto es ideal para explotar la información asistencial tanto para evaluación de servicios como para fines de investigación. Y la verdad es que la información es de difícil explotación. Y parte de eso es porque realmente nosotros mismos... En fin, no está muy bonito echarle la culpa a los gestores y a la administración, nosotros mismos no hemos hecho el cambio de cultura necesario para darle el valor debido a la evaluación de servicios, a asumir los resultados y publicarlos. Pero tampoco hay una inversión y unas ganas de facilitarlo por parte de las autoridades...” (Cristina Avendaño)

Algún participante plantea que los RWD son una herramienta de la administración, pero no es ciencia tal y como entendemos la generada por el método científico

“...Es que en términos de evidencia creo que hay dos cosas que son completamente distintas. Es decir, la ciencia es una cosa, y nos ha costado décadas construir el sistema de ciencia que en estos momentos tenemos, y concretamente a este país le ha costado muchísimo tiempo, muchísimo dinero situarse entre las 10 primeras potencias del mundo a nivel científico. Y otra cosa es intentar medir los resultados para que con los resultados que podemos o hemos intentado medir, intentar que las administraciones sean capaces de competir en las condiciones que realmente tiene que competir la administración, que son las condiciones de la empresa más grande que existe en este país. Pero la ciencia es otra cosa completamente distinta. Y los que hemos modificado muchos genes, los que hemos ganado muchas dioptrías con ratoncitos, y los que hemos diseñados muchos ensayos clínicos en los cuarteles generales de las compañías, sabemos que la ciencia es otra cosa. Por el contrario, los Real World Data son producto de una recogida de información con fines descriptivos, que en ocasiones estarán muy influenciadas por el síndrome del rescate, que afecta a muchos pacientes, , que afecta también a muchos médicos, y que depende finalmente del conocimiento que uno puede tener acerca de lo que es evidencia y lo que no es evidencia. Concretamente, si preguntamos a todos los médicos de este país: ¿Sabe usted cuáles son las jerarquías de evidencia científica que existen? ¿y su fundamento metodológico? Probablemente nos llevaríamos una sorpresa. Es decir, también tenemos un problema formativo.” (Cristóbal Belda)

Se discute de quien debe depender; se sugiere que con la regulación pública, la tecnología puede ser privada

“...detrás de la tecnología hay siempre una empresa privada con su propia política de lanzamiento de nuevos productos, fármacos, nuevas tecnologías... Nosotros abogamos por un modelo de gobierno público pero con colaboración privada para que desde donde se produce la tecnología, se vayan adaptando los sistemas de recogida de información en tiempo real. Pero este modelo debe contar con el control público de su implantación.” (Cristina García)

Necesidad de coordinar esfuerzos entre administraciones para ser más eficiente en la implementación

“...no soy muy positiva, muy optimista, en cuanto a si somos realmente capaces de llevarlo a cabo, en cuanto a lo que es la fragmentación, la duplicidad a veces de esfuerzos. Que en paralelo el Ministerio cuenta con la Sociedad, pero hay iniciativas de la Comunidad; yo de la mía me entero hoy, y asumo que hay otras de otras comunidades, que no necesariamente ponen en común que vayan a analizar los mismos datos. Con lo cual incluso puedo ver un escenario en un tiempo razonable que se haya hecho un esfuerzo que no sea ni compatible y que al final todos vayamos a ver acabado midiendo lo mismo. Y me parece un derroche que no nos deberíamos permitir, pero yo ya no sé cómo decirlo más...” (Pilar Garrido)

Necesidad de establecer unos procedimientos explícitos a priori donde puedan usarse los RWD como herramienta, allí donde se crea que aportan información relevante para la toma de decisiones: por ejemplo en la aprobación o en la financiación de nuevos tratamientos

“...Yo creo que lo que se necesita también es convergencia entre dos mundos que siguen estando muy separados: el mundo regulatorio y el mundo de la financiación. En ese sentido, creo que sería muy interesante, y de hecho ya existen ejemplos en Europa de trabajo conjunto entre la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitaria, para definir las reglas de juego desde el principio. Cuando desde una compañía se pregunta a un regulador la respuesta nos orienta sobre los criterios para la autorización de comercialización. Pero en la actualidad esos criterios son diferentes a los que utilizan los financiadores. Por ello, creo que es imprescindible que las empresas que se dedican a investigar y desarrollar fármacos conozcamos de antemano reglas de juego: los criterios de innovación y los criterios de eficiencia...” (José A. Sacristán)

Si se quieren usar para financiar por diferentes criterios como los de riesgo compartido, es necesario homogeneizar la práctica clínica y estudiar las razones que condicionan su variabilidad

“...Yo veo dos escenarios. Uno es, por ejemplo, para un nuevo medicamento en el que por ejemplo el Ministerio o cualquier administración tiene mucho interés en saber si realmente eso que dice en base a ensayos clínicos se cumple ... Porque ahí lo que quieres es -para un riesgo compartido- es decir: ... si en realidad tú me dices que tu eficacia es del 50% y que vas a tratar 100% pacientes, para evaluar eso los clínicos tenemos que medir igual, porque o si no va a ser muy difícil saber si la efi-

cacia es del 50% si yo hago el TAC a los dos ciclos, o tú lo haces a los cuatro porque te tardan mucho ... Entonces ahí a mí parece que es muy importante... la homogeneidad y definir los ítems, y una vez más que sean iguales. Creo que ahí, de verdad tanto las sociedades científicas, como clínicos,... tienen mucho que decir... Si tú lo que quieres saber es si un fármaco que lleva 10 años incorporado,... te puede interesar qué grado variabilidad hay,... Y ahí mides otra cosa, también es importante pero es diferente. Pero en relación al riesgo compartido, solamente tiene sentido si homogenizas y no hay demasiada variabilidad clínica,...” (Pilar Garrido)

Necesidad de involucrar al clínico, para que los datos recogidos sean rigurosos y consistentes, y sea compatible la recogida con la práctica asistencial: debe ver un retorno para su práctica clínica

“...Pero quiero advertir que si el interés fundamental de este tipo de estudios y de registros es la economía, podemos perder la complicitad del clínico cuyo interés primordial es la asistencia a los pacientes. La perderíamos desde el momento en que se delatara que el único objetivo es económico. Si al Ministerio, que me parece legítimo, le interesa saber que un fármaco no es –efectivamente– tan eficaz como se decía, no hay problema en que lo estudie y analice. Si al farmacéutico o al laboratorio le interesa conocer cualquier otro aspecto, lo debe de hacer. Pero, ¿de qué manera eso influye en la práctica clínica y para mejorar la práctica clínica?. Porque este aspecto es el que, supuestamente y de una manera muy idealista, mueve al clínico, aunque sea de una forma muy idealista. En esas circunstancias, el clínico lo va a tener; lógicamente lo va a tener muy alejado” (Jesús Millán)

“...Pero si la vuelta de esa información realmente también es útil para el clínico en cuanto a evaluar su práctica, en cuanto a organizar su actividad y en cuanto a generar conocimiento, como decía, sirve para aquello que le preocupa, el clínico ve suficiente retorno como para compensar ese pequeño esfuerzo de más que supone alimentar una real historia clínica digital que pueda ser explotada...” (Cristina Avendaño)

“...lo más fácil, lo más directo es que efectivamente la recogida de la información directa e inmediata sirva para ambos fines, tanto para la práctica clínica diaria, como para los estudios derivados de esas grandes bases de datos ...” (Jesús Millán)

“...lo que he vivido yo en el desarrollo de la historia clínica electrónica... empezó con un modelo, efectivamente, de recogida de la máxima información, con cuestio-

narios lo más cerrados posible, cada especialidad fue introduciendo sus documentos que pensaba que después le servirían para la investigación y al final se tuvo que parar y echar para atrás porque habíamos creado tal monstruo que nadie era capaz de manejarlo... el ámbito asistencial es el que tiene que proteger la historia clínica, es decir, tiene que servir para que el profesional pueda trabajar en el entorno que tiene que hacerlo y no inventar otras cosas que en definitiva estarían muy bien pero lo alejan de lo que es su práctica y al final acaba saltándose la pantalla o acaba en algunas cosas incluso más graves como es cambiar diagnóstico para poder llegar a determinado resultado...” (José L. Poveda)

“...Y mirando el uso futuro para la investigación y por tanto para el profesional, éste tiene que tener retorno. No sólo tiene que tener acceso a la información que él provee, sino después también debe poder tener acceso a la información que se ha recogido en todo su sistema de salud o en otros sistemas de salud. Esto le va a auto-motivar...” (Cristina García)

“...Es muy importante tener muy claro cuál es la realidad clínica de este país. Y la realidad clínica de este país es que la presión asistencial es tan brutal que la capacidad real, no para llenar cuestionarios, sino para tomarte mínimamente en serio el ir cliqueando una cosa detrás de otra, y transmitir la idea de que cuantas más veces lo hagas al final probablemente vas a ser mucho más eficiente a la hora de contestar los cuestionarios y esto va a funcionar mejor, simplemente es no conocer; no atender a esa posibilidad y a esa situación: es no conocer el sistema. Entonces, es decir, ¿cuándo pudimos nosotros implantar esto? Lo pudimos implantar en un sector privado... Y nos dábamos cuenta que el 95% de la información se perdía. Y fuimos reestructurando las cosas para ver la capacidad. Y de lo que también nos dábamos cuenta es que tú a las 9.00 de la mañana conseguías una información valiosísima y a la 1.00 de la tarde ya la información empezaba a decaer...” (Cristóbal Belda)

“...una cosa es el cajón de la farmacia y otra cosa es el de la clínica. Si no van parejos no podemos hacer nada. ... Vosotros sabéis que de Alemania para abajo prácticamente solamente se mira el coste directo. En cambio en los países nórdicos es justo al revés. Se mira otra serie de cosas. Es decir, los resultados en salud... Ahí es donde tenemos muchísimo que trabajar. No podemos basarnos sólo en si un fármaco tiene un impacto económico y nada más, tenemos que cruzarlo siempre con el impacto clínico; todo el proceso...” (Jesús Vázquez)

“...a los médicos por otro lado les tienes que decir que el uso que se va a hacer de la información, es un uso que va a beneficiar a todos. Si pesa el fantasma del control de la prescripción, no vamos a tener la colaboración de los médicos, ... Es decir que aquí tenemos que saber que esto es una gran empresa en la que tiene que estar todo el mundo involucrado y nadie se pueden sentir controlado por estas herramientas, esto es fundamental...” (Francisco de Abajo)

“...Es devolver al clínico la información que genera. Es decir, que él vea lo que está haciendo... Pero ya hemos avanzado y ya no solamente estamos registrando si tienen analítica, si no que estamos viendo qué estás haciendo con los hipertensos, qué estás haciendo con los diabéticos. Porque tú estás viendo si están bien controlados o no están bien controlados. Tienes tu listado, sabes qué puedes hacer con ellos. Si tienes que avisarles, si tienes que llamarles, si tienes que insistir en alguno...” (Jesús Vázquez)

“...Y en ese sentido también que de eso se derive una actuación diferente... Entonces tienes que hacerle partícipe en la elaboración de las cosas que vas a medir, que sepa que puede trastear, que puede contener información que le es útil. Pero que también que sepa que si él lo hace bien y sabe que si a la larga no lo hace bien, las cosas no van a seguir iguales. Y no se va a desesperar cuando sabe que están diciendo todas las veces que ese paciente debería estar en A y lleva en B dos meses y que no pasa nada. Por lo tanto yo creo que tenemos que medir, pero de verdad que yo creo que cambiará cuando sepamos que dependiendo de los resultados, lo que medimos, pasa algo diferente que de momento no pasa. No en plan punitivo...” (Pilar Garrido)

“...me parece básico, es que el médico tenga una retroalimentación positiva diciendo que: -Lo que yo registro, si lo registro con buena calidad y tengo buena información, me va a permitir tomar mejores decisiones para mis pacientes-. Claro, luego además si lo hace mejor que otros, pues tenemos un incentivo adicional...” (Francisco de Abajo)

“...No solamente tenemos que tener herramientas que sean accesibles, que se registren con calidad, que las puedan utilizar los clínicos. Hay que enseñarles obviamente también a utilizarlas. Que entremos en una cultura diferente. Porque lo que es evidente es que todo dato clínico que no se registra es un dato clínico perdido. Y yo creo que no nos podemos permitir esto...” (Francisco de Abajo)

La recogida debe hacerse de forma eficiente: la organización debe facilitar esa recogida al médico con soluciones participativas: el paciente, otros estamentos, las herramientas informáticas, etc...

“...Cargamos demasiado al médico con obligaciones burocráticas, incluidas la carga de datos. Por supuesto que el médico es el mejor para dar validez o calidad a determinados datos, pero a mí me asusta cuando veo a los médicos en el Sistema Nacional de Salud, en el SERMAS, haciendo funciones que podría perfectamente hacer el auxiliar... Y no estoy exagerando, cualquiera lo puede ver. Lo mismo pasa con los datos. Probablemente hay toda una serie de datos que pueden proceder de la misma tarjeta del paciente; pues el sexo, la edad, una serie de cosas. Probablemente hay otros datos que muchos pacientes ya podrían introducir ellos a la hora por ejemplo de pedir una consulta por vía telemática, no todos ni mucho menos, pero en el mundo que vamos cada vez nos encontraríamos con un mayor porcentaje de pacientes... Los pacientes expertos que llamamos. El sistema para tener servicios horizontales para el clínico. Debería hacer un esfuerzo. Porque es mucho más eficiente que el clínico haga lo suyo,... Calidad pero también eficiencia. Calidad del dato, pero también eficiencia. Y a lo mejor eso sí necesita un cambio cultural. Todos hemos visto en lo que ha derivado la burocratización de la acción médica. No ha significado más orden, ha significado medicina de guerra...” (Carlos Lens)

“...se ha visto que, para determinadas patologías, algunos colectivos de profesionales están recogiendo información mejor que otros. Es importante compartir con cada uno de estos colectivos y determinar dónde hacer foco para llegar después a determinar cuál es la mínima información válida y de calidad que al resto se les debe exigir. Se trata de un trabajo multidisciplinar, que debería ser promovido y dinamizado por las administraciones, ya que es preferible impulsarlo desde arriba. Se deben utilizar los datos y lo que ya sabemos ahora, para promover e implementar los cambios organizativos necesarios para asegurar cambios en la recogida de información.” (Cristina García)

“...A lo mejor es que cuando pase visita directamente alguien puede recoger esas directrices que se dan...” (Cristina Avendaño)

“...hay un modelo que es el Patient Navigator. Es un modelo que razonablemente implantado en centros norteamericanos y en alguno español. El Patient Navigator,

al fin y al cabo, no es otra cosa que coger uno de los administrativos que se pasan la vida detrás de una mesa, lo sacas y lo pones al lado del paciente, para que le ayude por un lado a hacer cierto tipo de gestiones, y luego por otro lado, también es el propio Patient Navigator el que se dedica a incorporar cierto grado, o ciertas cosas de información, cierto tipo de datos dentro de lo que es la propia experiencia clínica. Y no genera más consumo de recursos, sino simplemente la redistribución de los recursos. Eso es una posibilidad.” (Cristóbal Belda)

“...un grupo de clínicos con mucho interés en una patología en concreto..., tenemos recogidas todas las mujeres de muchos hospitales con cáncer de pulmón, más de 2000 mujeres. Pero lo que pasa es que eso ha sido a fuerza de esfuerzo personal; yo tengo 150, con lo cual sé perfectamente que eso no es compatible con pedir un extra- de esa magnitud porque toda la información que realmente es rica, de todos los pacientes que veas en la consulta y que le veas o no le veas, la tienes que actualizar al tiempo x...” (Pilar Garrido)

“...todos tienen grandes mejoras, son muchas veces diseñados de forma muy plana y poco clínica. Y eso que están hechos por sociedades científicas. Pero luego el tiempo, una vez que hechas en marcha algo, te vas dando cuenta de que hay muchísimas áreas de mejora. Y a lo que tenemos que llegar es que sea útil al clínico. No que sirva para medir a un gestor, sino que sea útil al clínico...” (Jesús Vázquez)

Necesidad de uso de historia clínica electrónica y de homogeneizar las soluciones informáticas para un mejor aprovechamiento de la información generada en la práctica clínica

“...Y el salto, ¿cómo lo hacemos?, porque uno pensaría que lo razonable es hacerlo con el mínimo esfuerzo posible, teniendo en cuenta que asumes que al menos si tienes historia física y no electrónica, casi toda la información que es necesaria, está. ¿Cómo eres capaz de capturarla para un modelo?... La que está en papel, no la puedes capturar así como así, pero quitando esa excepción, que poco a poco irá siendo cada vez más anacrónica, asumes que una herramienta informática muy potente, muy cara; sería capaz de extrapolar la información que está absolutamente compartimentalizada en estos momentos, al menos los datos más groseros. Por lo menos sería un primer paso. Cuanto más fino lo quieras hacer, más complejo es el tema. Pero es que yo me voy a la base, que empezamos por no saber cuántos pacientes, por ejemplo en tema de cáncer, no tenemos ni cuánto

viven. A mí ya me valdría con usar datos de real world de cosas tan gordas como esto...” (Pilar Garrido)

“...se ha puesto en una diapositiva los diferentes sistemas informativos sólo de los distintos tipos de historia clínicas, cuando las hay informáticas... Dentro de los mismos hospitales ni siquiera el de prescripción electrónica de quimioterapia era el mismo que el de la historia clínica... Hay herramientas informáticas que cuestan mucho dinero, pero lo primero que tiene que haber desde mi punto de vista es la voluntad de querer compartir la información...” (Pilar Garrido)

“...Tienes razón en que no solamente entre nosotros, dentro de la propia comunidad hablamos lenguajes totalmente distintos. Eso es uno de los grandes hándicaps, sobre todo en los medios hospitalarios. Es decir, es incompatible. Ójala haya una historia. ¿Y por qué lo digo? Porque es que yo creo que el primer paso para poder medir algo, lo primero es tener unos buenos sistemas de información y, en segundo lugar, que todos midamos de la misma manera...” (Jesús Vázquez)

“...Bueno, pues si una industria farmacéutica quiere realizar un estudio con esa base de datos prepara un protocolo, prepara un dossier, ese protocolo lo remite a un comité que evalúa la calidad, la oportunidad, los méritos que pueda tener esa investigación y si da el visto bueno ese comité: ¿que datos necesita usted? Tantos; bueno, puesto esto cuesta tanto. Y por otro lado eso ayuda a sostener las bases de datos sanitarias, a potenciarlas, a incentivar a los médicos de atención primaria por la información que registran y eso retroalimenta el sistema de una manera muy positiva...” (Jesús Vázquez)

“...Pero diría que para la inmensa mayoría de los medicamentos, para evaluar su seguridad y su efectividad, la herramienta fundamental tiene que ser la historia clínica... hoy hay dos escenarios que convendría separar en la discusión. Uno es el escenario de la atención primaria y otro es el escenario del hospital. Porque son dos mundos que deberían de estar superconectados, pero sin embargo son dos mundos completamente separados. Por supuesto que la atención primaria yo la veo con bastante optimismo. Otra cosa son las comunicaciones entre distintas comunidades autónomas en España, que es otra historia. Porque ahí cada comunidad autónoma ha hecho de su capa un sayo, lo cual ha creado barreras interiores injustificadas Pero bueno, la idea es que por lo menos esa información está ahí, está empezando a ser utilizada...” (Francisco de Abajo)

Tenemos dificultades con las herramientas de registro

“...Porque hay muy buenos diccionarios de medicamentos. Pero lo que no tenemos bien son diccionarios apropiados de problemas de salud o de enfermedad en atención primaria, por ejemplo los códigos CIAP son muy flexibles para el entorno de la atención primaria, pero para el investigador ese tipo de códigos, con frecuencia imprecisos y poco granulares, son un verdadero reto...” (Francisco de Abajo)

¿Cómo es la implementación de esta herramienta?

En las Comunidades: A través de las Agencias de Evaluación de tecnologías

“...desde la administración o desde un centro hospitalario, entendemos que es imposible y entonces, lo que ha hecho el Departamento de Salud de la Generalitat, es hacer el encargo a la Agencia para que lidere una colaboración público-privado y así contar con las mejores empresas consultoras y tecnológicas para que éstas ayuden a implementar todas estas bases de datos, orientadas a la investigación, en plataformas especializadas para el análisis de la información, etcétera.” (Cristina García)

• La industria como catalizadora de la implementación de las herramientas:

“...probablemente la industria está polarizando. Yo creo que más que polarizando, catalizando la posibilidad de que estos resultados se empiecen a recoger. Entre otras cosas porque la propia administración va a ser más exigente con esta recogida de datos en la práctica. Y probablemente si los fármacos fueran más baratos no estaríamos hablando de esto. Pero en realidad lo que es la filosofía sigue siendo la misma, la evaluación de los propios resultados. Yo creo que va a favorecer el hecho de que la administración sea cada vez más sensible a conocer en práctica clínica cuáles son los resultados que se están obteniendo. Y probablemente eso haga que las estructuras también, desde el punto de vista de la recogida de información, se empiecen a diseñar...” (José L. Poveda)

¿Qué aplicabilidad deberían tener?

- ¿Deberían ser aplicados en el acceso al mercado de las nuevas tecnologías? ¿Cómo? ¿Consideran que hay “evidencias” de su uso?

- **¿Deberían ser aplicados en la fijación y/o modificación de precios de las tecnologías? ¿Cómo ? ¿Consideran que hay “evidencias” de su uso?**
- **¿Deberían ser aplicados en la práctica clínica? ¿Cómo? ¿Qué aportan para el profesional sanitario? ¿Y al paciente? ¿Y a los gestores? ¿Consideran que hay “evidencias” de su uso?**

Aplicaciones para la administración

- **En la fijación de los precios, en la evaluación de impactos presupuestarios y en la reevaluación de aprobaciones de nuevos fármacos**

“...Pues en la fijación del precio, en sus condiciones de financiación partiendo del gold standard. Evidentemente el gold standard procede de un análisis de real world data o de la aceptación de la práctica clínica en cada especialidad y de los ensayos clínicos. Con la mejor de las opiniones en el resultado del ensayo clínico, no la valoración que hagan en el ensayo clínico la empresa, que es distinta, que suele ser infinitamente superior a lo que nos dicen las conclusiones o de los ensayos clínicos; y últimamente estamos teniendo muchos ejemplos.” (Carlos Lens)

“...La aplicación de los Real World Data puede tener distintos ámbitos, por una lado ya se está utilizando en el NHS y es directamente a las compañías que promueven el uso o autorización de un fármaco y a los cuales se les exige un impacto presupuestario a dos, tres, cinco o 25 años, pues en vez de suministrar que los datos estén suministrados por una empresa privada como puede ser IMS, que me parece fantástico, pues directamente el NHS lo hace es que le vende los datos. ¿Usted quiere saber cuál es la práctica clínica real? Pues, bueno, aquí tiene usted los datos y hágame los cálculos de impacto presupuestario vinculados a los datos que yo le doy que son los reales... Estoy completamente de acuerdo que un ensayo te permite demostrar un 30%, un 40%, un 50% o un 80%, y que se acepta un precio, el que sea, fantástico. Pero también es cierto que hay cierto grado de respuesta que tenemos que darles a los contribuyentes en cuanto a la óptima gestión de sus recursos, y esto es así. Y eso se fundamenta en los resultados, de la misma manera que cualquier compañía tanto farmacéutica como tecnológica, a sus trabajadores, después de realizarle una inversión, les exige un rendimiento de esa inversión. Pues probablemente debemos aplicar los mismos principios sobre nuestros proveedores. Esto es donde yo creo que puede tener aplicaciones tanto en conocimiento como

en gestión como en toma de decisiones, sobre cuál es el impacto presupuestario real que va a tener la incorporación de una tecnología o de un fármaco en el sistema.” (Cristóbal Belda)

“...Pero bueno, a lo que venimos, si hacemos esa enorme contribución de recursos financieros vamos a ver qué es lo que resulta de ellos, a ver si estamos poniendo los recursos en el sitio oportuno. Ya tomamos el riesgo de retribuir la innovación, innovación entre comillas porque cada día menos empresas farmacéuticas investigan con riesgo, se limitan a comprar la investigación, pero en fin ya que el Sistema Nacional de Salud pone recursos, resultado que sale de esos recursos; porque a lo mejor tenemos que revertir las decisiones, las tenemos que revertir antes de haber gastado mucho más de lo que podemos, porque los recursos que ponemos en ese segmento o sub segmento, se quitan de otro. Es tan sencillo como esto, con que los registros únicos aislados quizás no sean la solución, pero para estas demandas brutales acompañadas de presiones mediáticas, de asociaciones de pacientes o de campañas mediáticas; con medicamentos que luego cuando vamos a los datos, no soportan, no sustentan, el beneficio que de ellos se dice que va a obtenerse; no es así, con lo cual... Pero en fin, como los políticos, como nuestros gobernantes son muy sensibles a éstos, tenemos que estar armados, y si tomamos estas decisiones que veamos en tiempos cortos lo que sucede. Ya estamos viendo las diferencias entre las medianas de supervivencia media de determinados antineoplásicos en los ensayos clínicos y los que aparecen en el mundo real, y son inferiores...” (Carlos Lens)

- **En el establecimiento de estándares de tratamiento, como base para el análisis de los ensayos pertinentes con nuevos fármacos o para conocer la práctica clínica habitual**

“...¿Cuál es el estándar de tratamiento a la hora de diseñar ensayos clínicos o de perfilar por dónde hay que abordar un nuevo tratamiento o el tratamiento de una enfermedad rara o de una fase de la enfermedad que tiene un pronóstico muy pobre? Entonces la primera pregunta yo diría que casi siempre es: ¿Cuál es el estándar? Y en el 50% de los casos aparece un análisis del Real World Data, sea de la empresa o de la entidad que esté detrás del proyecto o sea de alguno de los reguladores de los que estamos presentes en el proceso. O sea, yo creo que esto está cambiando porque ya tenemos tratamiento para muchísimas situaciones clínicas, y entonces la primera pregunta es: ¿Cuál es el nivel de conocimiento, cuál es el resultado o conjuntos de resultados de las intervenciones y a partir de aquí que es lo que tenemos que bus-

car como contribución? Y eso en general, pero en concreto en el área que yo llevo ahora, que es de precios y financiación, pues al menos desde hace dos años largos desde luego lo primero es el conocimiento, y no solamente conocimiento, sino analizar las necesidades clínicas, las situaciones exactas...” (Carlos Lens)

Aplicaciones para agencias de evaluación

- **Uso para responder preguntas de las instituciones para la planificación de la atención a los ciudadanos y en el ámbito colaborativo para la investigación con otras instituciones europeas**

“...En la agencia de evaluación utilizamos Real World Data para el análisis y presentación de resultados en salud y para promover la política de datos abiertos. Nos permite realizar comparaciones sobre la gestión de diferentes centros públicos en la atención a los ciudadanos, nos sirve para realizar los encargos de evaluación que solicita el departamento de salud, y también en proyectos europeos, para unir sobre todo fuentes de datos, compartirlas y analizarlas.” (Cristina García)

- **Cómo medio para responder preguntar en el área epidemiológica donde las agencias financian algunos registros y cómo base para la modelización económica:**

“...Desde el punto de vista del Instituto de Salud Carlos III, que es la agencia financiadora de investigación biomédica más importante del país, probablemente dentro de los ámbitos de la epidemiología., se financia cierto número de registros. Por tanto, para el instituto no deja de ser una fuente de investigación interesante y que, en función de las distintas posibilidades, ya se irá viendo qué camino termina recorriendo. Desde el punto de vista investigador propio, para nosotros, en estos momentos, lo que está siendo es una fuente de información tremendamente valiosa para modelización económica, utilizando tecnologías, algoritmos tremendamente complejos.” (Cristóbal Belda)

Aplicaciones para las farmacias hospitalarias: como ayuda a la gestión eficiente de recursos

“...Cuando me pongo el sombrero de jefe de servicio, me sirve básicamente para ayudar a la gestión de recursos eficientes, el conjunto del resto de profesionales de

sanidad clínica, en la Comisión de Farmacias Terapéuticas para reevaluar, generar información... para nosotros mismos, de los procesos de utilización de fármacos en la práctica, para también poner en evidencia que hay muchas veces que los resultados que estamos obteniendo no son los que estimábamos en un principio. Y también para reposicionar desde el punto de vista del posicionamiento terapéutico, frente a diferentes alternativas terapéuticas.” (José L. Poveda)

Aplicaciones para las sociedades científicas y grupos de investigación: como herramienta para conocimiento de la práctica clínica y efectividad y seguridad de algunas intervenciones

“...como sociedad científica, nosotros por lo menos tenemos un compromiso de participación en registros de utilización de fármacos para evaluar eficacia, seguridad o costes o cualquier elemento que pueda ayudar a mejorar la información.” (José L. Poveda)

“... por la parte de los ensayos clínicos pragmáticos, nosotros tanto como hospital como Sociedad Española por la Farmacología Clínica, pues sí que los diseñamos y los utilizamos y los llevamos para contestar preguntas, digamos, relevantes en cuanto a práctica clínica... por ponerlos un ejemplo, nosotros llevamos en el hospital un registro de niños y adolescentes de tratamiento antipsicótico, sabemos que de ahí no van a salir datos de eficacia que nos hacen falta, pero al menos sí que nos van a salir datos de seguridad y de repercusión en el desarrollo y temas que no se pueden contestar de otra manera y que tienen ahí un método adecuado para ello... también como ha planteado José Luis, para conocer el uso real - de un medicamento, pues evaluar los puntos de mejora, intervenir y volver a medir el cambio de práctica que se puede haber derivado de esa intervención.” (Cristina Avendaño)

Aplicaciones para las compañías farmacéuticas:

- **Búsqueda de respuestas a las preguntas que plantean los decisores y que los ensayos clínicos no pueden responder**

“...lo que pretendemos con las bases de datos es poder responder de forma relativamente rápida a preguntas que plantean los financiadores. Como ya he señalado, los registros deben emplearse para evaluar la utilización de medicamentos en la práctica clínica. Su uso para otros fines es mucho más cuestionable. En este sen-

tido, creo que es fundamental que, antes de empezar a generar cientos de informes, establezcamos de antemano qué tipo de resultados pueden generarse y cómo van a utilizarse dichos resultados. Y para ello es esencial la colaboración de todos los implicados en el proceso, muy especialmente entre la Administración y las compañías farmacéuticas” (José A. Sacristán)

“...Muchas veces he pensado que estas bases de datos clínicas que están automatizadas, que se generan desde el sistema público y que obviamente el sistema público se sirve de esa información, siempre me he hecho la pregunta de hasta qué punto esa información no debería ser también compartida con otros sectores, por ejemplo la industria farmacéutica, siempre que se garantizara la protección de los datos de carácter personal. Es llamativo que las agencias reguladoras exijan a las compañías farmacéuticas la realización de estudios post-autorización y que no les demos acceso a información anonimizada que existe en el sistema público. Es evidente que habría que establecer mecanismos de control, pero deberíamos hacer que la información estuviera accesible a todo el que honestamente quisiera contribuir a la generación de conocimiento, venga de donde venga, trabaje donde trabaje...” (Francisco de Abajo)

“...Es decir, el tipo de estudios yo creo que a lo que pueden ayudar es a la toma de decisiones en la práctica clínica para el profesional; porque una vez que tienes estudios, ensayos clínicos etcétera, etcétera, sobre determinadas tecnologías, determinados fármacos, tienes una opinión, pero luego en la realidad de tu práctica clínica no tienes muchas veces el feedback. Y eso es lo que yo creo que aporta claramente conocimiento a la hora de la toma de decisión en tu práctica clínica, y para el propio paciente...” (Jesús Vázquez)

- **Influenciar en la toma de decisiones de los reguladores: registro de indicaciones, modificaciones de ficha técnica, decisiones de reembolso, etc...**

“...en los últimos años hemos llevado a cabo más de 30 estudios observacionales, todos ellos publicados en buenas revistas nacionales e internacionales. Casi todos se han centrado en la utilización del medicamento, en la seguridad, en el análisis de los factores que explican la respuesta al fármaco, el coste-efectividad, etc. Se trata de estudios que han servido para responder a preguntas relevantes para los médicos, aunque el impacto que han tenido en la modificación de las fichas técnicas de

los medicamentos ha sido mínima. Es preciso modificar esa situación y lograr que las decisiones regulatorias y de financiación se basen cada vez más en datos de práctica clínica real” (José A. Sacristán)

Otros participantes también insisten en que deben afectar a las decisiones de reembolso y sugieren cómo implementarlo: planteando acuerdos de riesgo compartido. La interpretación de estos acuerdos es diferente entre los panelistas

“...yo creo al final este tipo de cosas, los Real World Data, realmente lo que nos deberían es orientarnos a algo compartido, en los cuales si el fármaco funciona se paga y si no funciona no se paga,... sería una orientación de compromiso por parte de todo el mundo. Y eso desde el punto de vista de la administración y desde el punto de vista de cualquiera de los actores sería razonable... Entonces a partir de ahí conseguir encontrar un compromiso y un equilibrio en nuestros resultados. Es decir, midámoslos y hagámoslos públicos. Punto uno. Claro, esto nos obliga a un cambio global de pensamiento. Segundo, nuestros proveedores que nos están entregando productos para modificar nuestros resultados, si realmente esos productos modifican los resultados, páguese, por supuesto. Y si no los modifican no hay que pagarlos, pero no el 20%, sino cero, probablemente. Y a partir de ahí la administración, tanto la central como las autoridades autonómicas cada una en sus responsabilidades, tienen que hacer un esfuerzo global para conseguir recoger esos datos de una manera sostenida, de una manera sostenible y sobre todo, lo que es más importante, que sea auditable. Porque al final tampoco el propio hospital, el propio centro de salud puede ser el que decida si la medida da resultado se ha alcanzado o no se ha alcanzado. Y tampoco la propia compañía farmacéutica...” (Cristóbal Belda)

“...se habla de cómo se utilizan los medicamentos en la práctica clínica, de la efectividad, y sin embargo estamos hablando de confirmar los datos del ensayo clínico, de la eficacia. Tenemos que ser cuidadosos, porque ya sabemos que hay muchos factores, tales como el cumplimiento terapéutico, que hacen imposible que los resultados de eficacia y efectividad coincidan. En los contratos de riesgo compartido basados en los resultados clínicos debemos ser realistas y pragmáticos. Realistas porque ya sabemos de antemano que los medicamentos no son efectivos en el 100% de los pacientes, y pragmáticos porque si lo que se pretende financiar el fármaco sólo en los pacientes en los que es eficaz, puede haber fórmulas mucho más

sencillas, que no conlleven el enorme esfuerzo personal y económico de evaluar el resultado en cada paciente. Probablemente, el mayor beneficio de dicho seguimiento es que nos acostumbremos a medir los resultados de lo que hacemos, y no sólo los costes; pero esto debería aplicarse a todos los componentes del sistema y no sólo a los medicamentos” (José A. Sacristán)

Algunos participantes plantean que no es necesario incluir los hallazgos derivados de los RWD en la ficha técnica para cambiar la práctica clínica, porque los requerimientos para incluirlo en la práctica clínica son otros

“...no debemos de focalizarnos en este tema del cambio de las fichas técnicas, porque una cosa son las fichas técnicas y otra la práctica clínica. Las fichas técnicas no regulan la práctica clínica. Hay información útil para modular el criterio y la práctica clínica que sin embargo no entra en los estándares legislativos de cómo se deben mover las fichas técnicas, no permiten que se hagan una incorporación en la ficha técnica; pero insisto que la práctica clínica bebe de muchas otras fuentes, de la experiencia, de datos que no necesariamente tienen que estar en la ficha técnica.” (Cristina Avendaño)

Aplicaciones para el clínico

- **Ampliar los conocimientos sobre la enfermedad y su manejo**

“...Fundamentalmente en el día a día de un servicio clínico. Yo creo que lo empleamos en el ámbito de incrementar nuestros conocimientos sobre las enfermedades y los enfermos desde todos los puntos de vista: etiológico, fisiopatológico, pronóstico, terapéutico, etc. Y fundamentalmente de cara al futuro creando hipótesis diagnósticas y terapéuticas.” (Jesús Millán)

“...creo que tienen mucho sentido este tipo de estudios, en temas de medición de la calidad de vida de los pacientes. Es decir, la percepción de los pacientes. Se trabaja poco en ello y muchas veces no escuchamos y cada vez tenemos que escuchar más al propio paciente. Es decir, nosotros tenemos lo que es el estudio de eficacia o de efectividad pero luego en la práctica a quien va orientado es a preguntar a ese señor si percibe que tiene mejor calidad de vida, si tiene menos dolor. Y eso es hacia donde tenemos que orientar muchos de estos estudios farmacológicos y de calidad de vida...” (Jesús Vázquez)

“...En oncología otra aplicación muy importante que tiene, como se está diciendo, la vida de un fármaco desde un punto de vista comercial con los intereses de la industria de desarrollar nuevas indicaciones, es limitada en el tiempo. Pero tiene muchas cosas fuera de ese entorno, ligado a la vida comercial del fármaco, que tienen interés médico, otras indicaciones, otras posologías, otros tiempos de... Pero entonces toda la información que teóricamente, que es un poco en lo que están más focalizados los americanos con el cáncer, es eso; entonces aprovechemos el 97% de la información de lo que se está haciendo...” (Pilar Garrido)

“...estamos utilizando todos los días esa información. Sea la de datos retrospectivos de bases de datos clínicas, o bien sea la de registros prospectivos... Y en fin, lo que tratamos es de recoger y agregar sobre problemas que no son muy frecuentes y que un solo hospital no acumula experiencia como para poder evaluar, por ejemplo, los trastornos cutáneos graves, o las discrasias sanguíneas o las lesiones hepáticas agudas. Incluso cosas elementales como es el manejo de estos pacientes, es muy llamativo que difieren ostensiblemente de unos hospitales a otros...” (Francisco de Abajo)

• Como herramienta de investigación: aleatorizando prácticas, ensayos clínicos pragmáticos, etc...

“...Imagínate que ya tenemos unas historias clínicas con una calidad de datos clínicos recogidos que permitan una buena explotación, pues el paso siguiente es permitir la aleatorización dentro de la práctica clínica,... aleatorizar a los pacientes a uno u otro sistema de tratamiento o seguimiento.” (Cristina Avendaño)

“Efectivamente, hace años planteé la propuesta de realizar “estudios de bases de datos aleatorizados”. La idea era integrar la investigación en la práctica clínica. Entonces parecía una utopía, pero hoy, algunos expertos señalan que esa puede ser la siguiente revolución en la investigación clínica. ¿Por qué no podemos plantear simultáneamente mejorar los resultados de cada paciente individual y al mismo tiempo sistematizar esa información para generar información válida para futuros pacientes? La integración de investigación y práctica clínica es cuestión de tiempo. Ahora estamos hablando sobre el uso de los registros y sobre cómo mejorar su calidad, pero el potencial de las historias clínicas electrónicas, si se plantean bien, puede ser increíble. Si el médico piensa que la información que está recogiendo no solamente sirve para ese paciente, sino también para los pacientes del futuro, puede tener una motivación extra para mejorar la calidad.” (José A. Sacristán)

- **Como herramienta de evaluación de la práctica clínica y facilitando el cambio en la misma**

“... de la ronda previa se deduce que eso permite investigación pura y dura. Que es una fuente de conocimiento y por lo tanto permite investigar en general. En lo que no tengo ninguna experiencia, pero sí me gustaría saber de la vuestra, es cómo eso modifica la práctica clínica...” (Jesús Millán)

“...Pero sí, alguna aproximación que hemos hecho desde el micro; se ha generado en el hospital La Fe un modelo, digamos, de gestión clínica, con todas las particularidades que tiene y también con el desarrollo en otras áreas que no ha sido tan importante, como en el tema de recursos humanos, etcétera, pero sí ha generado un modelo de vinculación con esos resultados a través de la gestión clínica, y de hecho prácticamente todas las unidades de gestión clínica tienen algún estudio, alguna evaluación específica con un fármaco. Pero no sólo tienen que presentar esos resultados en práctica, que correlacionan la inversión con los resultados, sino también, y es quizá lo más interesante para lo que preguntabas, ha significado cambiar la práctica. Es decir, y conocéis los informes de posicionamiento, pero nosotros estamos más hacia el informe de posicionamiento en práctica clínica...” (José L. Poveda)

“...yo desprendo que este tipo de registros, este de tipo de gran información agrupada, efectivamente puede ofrecer mucha información clínica, y –eventualmente– puede servirnos incluso para establecer cuál es el estándar de la práctica clínica en el día a día; y por lo tanto lo tenemos como un elemento comparador con lo que se hace, con la eficacia que cabe esperar de un nuevo fármaco. Pero yo sigo sin encontrar la respuesta de qué manera eso modifica nuestra práctica clínica...” (Jesús Millán)

“...toda esta información que se ha ido evaluando en determinadas patologías, como por ejemplo el infarto o el ictus, ha dado lugar a cambios en la gestión del sistema. Se ha implantado el código infarto y el código ictus que permite determinar el traslado del paciente u otras actuaciones en función de la información que se está recogiendo en tiempo real. Partiendo de registros específicos y de su análisis se están aplicando cambios y se están evaluando día a día...” (Cristina García)

- **Como herramienta para decidir entre alternativas basados en efectividad clínica e introduciendo argumentos de coste-efectividad**

“... hoy para tratar la misma patología tenemos ya muchas alternativas terapéuticas, entonces es un elemento que nos debe servir a todo el sistema para regularizar o estructurar, cada uno en su ámbito, cuáles son las estrategias más costo-efectivas en términos de resultados de la práctica. Y evidentemente con estos estudios muchas veces -puede ser que tendrán sesgos de diseño, tendrán sesgos de experiencia en el manejo-, pero al final sean por un lado o sean por otro, es lo que tú estás obteniendo. Por tanto es verdad que tú te puedes plantear con esa utilización de esos dos fármacos que uno puedes saber utilizarlo mejor que otro, pero en definitiva no buscas la causa del porqué esos resultados son los que están ocurriendo en tu práctica, y por lo tanto, si vas a obtener mejores resultados con un fármaco que con otro en tu práctica, o lo has estado obteniendo ya, lo lógico es, de alguna forma, priorizar eso.” (José L. Poveda)

“...los contratos de riesgo compartido ya nos están generando un nuevo nivel de información que los propios ensayos clínicos no tienen, y está generando un cambio también de práctica del profesional. Porque cuando tu mides ese... Y estoy contigo, es decir, muchas veces en la práctica no se miden exactamente los mismos resultados que se han medido, o las mismas variables que se han medido en el ensayo pivotal, y a veces eso puede parecer que no es lo correcto, pero es que en la práctica suele ocurrir eso. Por tanto, estamos facilitando la utilización de los fármacos de forma más racional y después puede servirnos, y yo creo que a nosotros por lo menos en el hospital nos sirve, para gestionar de una forma más eficiente los recursos. Por tanto, ya creo que está bien. Pero lo creo también desde el punto de vista de las sociedades. Nosotros firmamos no hace mucho, un documento entre la Sociedad Española de Reumatología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Un documento de consenso que no estaba basado en ensayos clínicos en términos de espaciamiento de dosis, reducción de dosis de los anti-TNF para determinadas patologías. Obviamente si hubiéramos esperado el ensayo clínico de la industria -nos hubiera gustado disponer de él-, pero no parece que sea un interés tampoco de la industria reducir sus dosis para reducir sus costes; bueno sus costes, el coste lo tendremos nosotros; para reducir sus beneficios. Por lo tanto yo creo que las sociedades también tenemos un papel en este sentido, es decir, esa situación se producía en práctica clínica, se estaba produciendo pero en cambio no encontrábamos ensayos clínicos, hemos generado un documento de consenso que nos aproxima después de la recogida de datos y ahora próximamente pues empezaremos a recoger esos datos para confirmar que eso que hemos hecho en la práctica, responde a una necesidad. Por tanto, bueno, una necesidad o por lo menos está generando evidencia oportuna...” (José L. Poveda)

“...Nosotros en la Sociedad Española de Farmacología Clínica, junto con la Sociedad Española de Reumatología, lo que hicimos fue precisamente preparar ese ensayo clínico, pragmático en el sentido que se comentaba, para generar los datos reales en los que basar esta decisión. Ha sido costoso, el ensayo obtuvo financiación del Ministerio para la investigación independiente y por fin hemos finalizado y vamos a tener esos datos en los que en teoría se debería de haber basado esa decisión de reducir la dosis...” (Cristina Avendaño)

“...Por ejemplo en la oncología donde hay muchísimo tratamiento que se está utilizando como uso compasivo o como medicamentos fuera de indicación. Obviamente es explicable porque se acaba la línea de tratamiento y el oncólogo echa mano de lo que considera puede ser útil para su paciente. Esa información a día de hoy se está perdiendo y sin embargo, sería utilísimo para poder decidir el tratamiento en futuros pacientes. Es decir, si se registrara el tratamiento y el resultado de esos medicamentos que se aplican fuera de indicación, y esta información se agregara en una base de datos única a la que tuvieran acceso los clínicos, podrían ser de gran ayuda para decidir si merece la pena tratar nuevos pacientes con un medicamento fuera de indicación porque la evidencia registrada así lo avala o si, por el contrario, la evidencia acumulada indica que el medicamento es probablemente ineficaz en esas condiciones y no se justifica su uso y el coste que ello conlleva. Y ahí se está no solamente desperdiciando una fuente de información importantísima, sino que probablemente también incurriendo en gastos con el sistema nacional de salud, sin saber realmente si lo que estamos haciendo es útil o no...” (Francisco de Abajo)

- **Hay dudas sobre la aplicabilidad de los RWD para comparar la efectividad clínica de dos alternativas; aportan información sobre su uso**

“...debemos ser realistas en cuanto a las expectativas que se están generando y a la información que se puede extraer de los registros. Ya he señalado cuales son, en mi opinión, los usos potenciales de las bases de datos. No deberíamos dejarnos llevar por las modas. Sirven para lo que sirven y debería vigilarse que se emplease correctamente y con sentido común. Podemos llegar a situaciones bastante absurdas. Pensemos que muchas de estas bases de datos pertenece a la Administración (los financiadores) y si esta tiene dudas sobre la utilización de un determinado fármaco, la forma más fácil de conseguir la información es consultar su propia base de datos, en vez de plantear la pregunta a quien no tiene dicha información” (José A. Sacristán)

“...Donde la cosa ya no está tan clara, hasta qué punto estas fuentes de información, que insisto, se han mostrado muy útiles en la evaluación de la seguridad de los medicamentos, es hasta qué punto pueden ser útiles para evaluar la efectividad. Este es un tema que lleva discutiendo desde hace tiempo. Y claro, son tantos los sesgos que hay en el mundo de la práctica clínica real que, salvo uno quiera identificar o descartar grandes diferencias de efecto entre unos medicamentos y otros, la cosa está bastante complicada. Sobre todo porque hay un tipo de sesgo que es intrínseco a este tipo de problema, que es la confusión por indicación, que es muy difícil de ajustar por él en estudios observacionales. Ahí es donde puede tener un gran papel el ensayo clínico aleatorizado, pragmático, que ha tenido poco desarrollo desgraciadamente. Pero la verdad es que aporta ventajas evidentes. Hoy día se está explorando precisamente la posibilidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados utilizando bases de datos clínicas, una idea que propuso hace ya algunos años José Antonio Sacristán. Evidentemente hay una serie de problemas logísticos, metodológicos, éticos y regulatorios que habría que resolver, pero que no deberían ser óbice para no intentarlo” (Francisco de Abajo)

- **Aunque se pudieran valorar las razones de coste-efectividad, el objetivo fundamental de los RWD es la extracción del conocimiento sobre la práctica clínica habitual y sobre la enfermedad**

“...el origen fundamental ha de ser el poner en evidencia cuál es hoy la mejor práctica clínica, ¿no? Y otra cosa distinta es que ese análisis tenga repercusiones económicas (que las tendrá seguro) de coste-efectividad, de coste-utilidad, etcétera... Yo creo que en el fondo, el origen es fundamentalmente el conocimiento de la enfermedad y de cuáles son las mejores circunstancias para ofrecer salud.” (Jesús Millán)

- **Como herramienta de mejora continua en función de los RWD, detectando la variabilidad en la práctica clínica y en los resultados obtenidos**

“...Pero veamos realmente lo que nos ha reunido aquí, utilización del Real World Data, aprovechamiento de esa inmensa masa de conocimiento que está saliendo cada día de cada una de las intervenciones terapéuticas, este es realmente el objetivo. Y esto es lo que en un sistema cerrado y en economía os puedo decir que hay todos los ejemplos del mundo, ... en todos los ejemplos del mundo de que si tú tienes un sistema que está generando datos, el aprovechamiento interno de los datos en ese sistema mejora el output los resultados de ese sistema... Pues evi-

dentemente si tenemos un sistema en España que es de los más avanzados del mundo, me refiero a la historia clínica electrónica, la receta electrónica para mí es una herramienta, es un instrumento, es un elemento adicional, aunque haya estado por delante en la parte histórica, pero si tenemos historia clínica electrónica, si somos capaces de aprovechar eso, con técnicas de súper computación, de determinar que es garbaje y que no es garbaje perfectamente. Eso será dotar de eficiencia al sistema, no solamente para decir cuál es el estándar ahora que voy a lanzar un nuevo fármaco, sino para saber exactamente dónde estamos y cuál puede ser el costo de oportunidad de una intervención o de cambiar de un doctor hacia otro... Entonces realmente ese es el desafío. Podemos tener una enorme cantidad de datos con nuestros sistemas regionales de salud debidamente articulados o con una buena parte de ellos y el aprovechamiento público, privado; hay quien dice que tiene que ser sólo público, yo ahí no voy a entrar. El aprovechamiento de todos estos datos seguro que va a redundar primero en mejora de la práctica pública. Segundo en mejora del PIB del país, que alguno de vosotros me habéis oído hablar muchas veces de él, porque son datos que no están fuera de España, porque los sistemas médicos y de transcripción electrónica no están tan desarrollados.” (Carlos Lens)

- **Mejoras en la transparencia en la comunicación de resultados podrían permitir comparaciones de efectividad clínica entre diferentes instituciones en busca de la mejora continua**

“...El primer aspecto es la transparencia, me parece un aspecto que no por mucho decirlo no deja de ser necesario, es decir, la transparencia de los resultados de consumo de fármacos, la transparencia de los resultados que tú tienes en tu práctica, por hospital, por comunidades autónomas, a nivel nacional, que de eso pues estamos bastante escasos. Es decir, que ni siquiera datos de variables importantes se están comparando entre comunidades autónomas o entre hospitales. Yo creo que eso quizá es el primer ejercicio que ya podemos hacer para comparar las cosas. Por tanto, más allá de generar si en la práctica se están modificando esas variables importantes, hombre, por lo menos podríamos ponerlas públicas para saber si unos están obteniendo mejores variables que otras...” (José L. Poveda)

Aplicaciones para los pacientes específicamente

- **Como herramienta para corresponsabilizar a los pacientes en sus cuidados y en el registro de sus resultados en salud:**

“...No sólo implica al clínico, también implica al paciente. Ahora los mismos pacientes están recogiendo datos reales de la práctica clínica. Un ejemplo se da en ciertos colectivos de pacientes que llamamos complejos, con multipatología. A algunos pacientes los estamos relacionando directamente con el sistema a través de aparatos móviles, con lo cual la recogida de información es en línea, y la evaluación es en línea, y se va adaptando la medicación que se le va prescribiendo, en función de su evolución, su adherencia, sus hábitos de vida, etc...” (Cristina García)

“...otro elemento que has introducido tú, que me parece que va a cambiar también la filosofía, es la participación de los pacientes en este modelo de decisión y en la incorporación de los datos, porque los datos serán del paciente, por lo tanto, no serán del médico que lo trasmite; no, los datos serán del paciente y su aproximación desde la evaluación, como profesional, en términos de cuál es su percepción del resultado de salud que está obteniendo con esos fármacos; que no son simplemente las variables clínicas...” (José L. Poveda)

“...Es evidente que los datos que se están recogiendo tienen que devolverse a los ciudadanos, aunque los tome el médico, son suyos. Existen iniciativas que los implican, pero también debería darse transparencia mostrando qué está pasando en el sistema de salud. El paciente muchas veces no lo sabe. En algún momento se puso en marcha la factura informativa hospitalaria. Ahora está implementada la receta electrónica o plan de medicación. Corresponsabilizar implica saber y tener información a nivel de ciudadano de qué te aporta un tratamiento y qué es importante en el sistema de salud... Los propios pacientes por las redes sociales están divulgando información de cómo les va un fármaco. Si Google es capaz de analizar los datos que intercambiamos o si me he tomado esto, me ha ido mal, quiere decir que hay todo un manejo del mundo social que se tendrá que tener en cuenta, combinar y poder ofrecer información...” (Cristina García)

“...creo que tienen mucho sentido este tipo de estudios, en temas de medición de la calidad de vida de los pacientes. Es decir, la percepción de los pacientes. Se trabaja poco y muchas veces no escuchamos y cada vez tenemos que escuchar más al propio paciente. Es decir, nosotros tenemos lo que es el estudio de eficacia o de efectividad y tal, pero luego en la práctica a quien va orientado es a preguntar a ese señor percibe que tiene mejor calidad de vida, si tiene menos dolor. Y eso es hacia donde tenemos que orientar muchos de estos estudios farmacológicos y de calidad de vida...” (Jesús Vázquez)

CONCLUSIONES DEL ANÁLISIS DEL GRUPO DE DISCUSIÓN

El análisis de las aportaciones muestra que las experiencias de los participantes eran dependientes de sus roles y se desarrollan en diferentes ámbitos. Estos fueron: en investigación aplicada a la práctica clínica real, a enfermedades o intervenciones terapéuticas, en la promoción de la investigación, como evaluadores tanto de proyectos de investigación como de la efectividad o seguridad de intervenciones terapéuticas, en la gestión de recursos, en la planificación sanitaria, y por supuesto, en la docencia.

Experiencias en investigación aplicada

- Registros clínicos sobre la enfermedad: nacionales e internacionales.
- Estudios de registro orientados a tratamientos: registros de fármaco-epidemiología o fármaco-vigilancia.
- Estudios sobre efectividad clínica y seguridad de los tratamientos: Estudios observacionales, ensayos clínicos pragmáticos.

Experiencias como promotores de la investigación en RWD

Tanto la industria como instituciones públicas han participado en proyectos como promotores de la creación y en la financiación de registros, así como promoviendo la realización de estudios sobre esos registros u otras bases de datos de la práctica real, como lo son las historias clínicas electrónicas. Los objetivos de esos estudios eran evaluar la efectividad y la seguridad de determinados tratamientos, estudiar el uso farmacéutico, la variabilidad de la práctica clínica, la calidad de los datos registrados, etc...

Experiencias como evaluadores de RWD

Los participantes aportan experiencias de evaluación de estos RWD, para evaluar la efectividad y la seguridad de determinados tratamientos, el uso eficiente de recursos y los resultados en salud obtenidos con la práctica clínica en el mundo real; como consecuencia de esas evaluaciones, surgen problemas ético-legales en relación con la protección de datos.

Experiencias en la gestión de recursos basados en RWD

Un mayor conocimiento sobre la demanda sanitaria, sobre las consecuencias reales de los principales problemas de salud, y sobre los resultados de la atención sanitaria, derivados de la efectividad de las intervenciones y de sus efectos secundarios, permite mejorar la planificación sanitaria y la gestión de los recursos. Ese conocimiento en efectividad clínica permite avanzar hacia nuevas formas de financiación de las intervenciones sanitarias, como son los acuerdos de riesgo compartido entre financiadores y proveedores.

Experiencias con RWD dirigidas hacia la docencia

El conocimiento de la práctica clínica real, los registros de enfermedades que permiten conocer mejor la historia natural de algunas de ellas, su incidencia y prevalencia pueden ser una buena herramienta docente. Todos estos repositorios de información se utilizan cada vez más como herramienta docente. Un ejemplo de esto son los grandes bancos de imágenes de los diferentes repositorios de los centros sanitarios.

En cuanto a la **validez interna de los estudios basados en RWD y los requerimientos para poder ser aplicables:**

Los RWD pueden ser la base de diferentes tipos de estudios, cada uno para contestar preguntas específicas: registros, estudios prospectivos epidemiológicos y ensayos clínicos pragmáticos.

Debemos ser más eficientes: debemos aprender de los RWD, debemos evaluar, y esto es un cambio cultural. Varios participantes plantean la necesidad de un cambio cultural: no podemos seguir trabajando sin evaluar nuestros resultados en salud; sin el uso de los RWD que estamos generando en la práctica.

Algún participante plantea que ese objetivo de aprendizaje con los RWD, no lo hemos conseguido totalmente con la introducción de la historia clínica electrónica.

La validez de los RWD dependerá de su consistencia, del método de recogida, del objetivo del estudio, en definitiva, del control de los sesgos:

Dependiendo del tipo de estudio, la recogida de la información es más controlada (estudios prospectivos) y permite asegurar una calidad y exhaustividad suficiente para proporcionar una información válida. Los estudios observacionales retrospectivos, muestran un mayor riesgo de que una mala calidad en la recogida condicione resultados sesgados.

Hoy en día la existencia de herramientas estadística que identifican los factores de confusión, pueden paliar parcialmente sus efectos sobre los resultados.

A pesar de esas herramientas estadísticas, algunos participantes ponen de manifiesto las dificultades para obtener resultados de unos RWD sin la calidad suficiente; esto ocurre sobre todo en algunas especialidades médicas y cuando se intenta dar respuestas a preguntas menos generales y más específicas en relación con la enfermedad o con el paciente.

Cómo vía para mejorar la validez y las aplicaciones, es posible la aleatorización y se debería introducir como una herramienta metodológica eficaz; hay limitaciones éticas y regulatorias que hay que solucionar.

A pesar de la utilidad que los RWD pudieran tener en el futuro, para algunos participantes, todavía requieren mejorar en calidad para ser empleados en la toma de decisiones.

Para facilitar la aplicabilidad se plantea en primer lugar disponibilidad, en segundo lugar mejorar la accesibilidad a los datos y cambiar el marco regulatorio: se plantea como amenaza la nueva regulación que vendrá desde Europa buscando la protección de los datos.

Los participantes a lo largo del debate identificaron diferentes factores que condicionan **barreras para la implementación de los RWD en cada uno de sus ámbitos**. Estas barreras descritas fueron:

- Falta de visión desde la administración y de los demás agentes para la explotación de los RWD con las herramientas actuales. De hecho algunos participantes cuestionan su validez: algún participante plantea que los RWD son una herramienta de la administración, pero no es ciencia tal y como entendemos la generada por el método científico.

- Necesidad de coordinar esfuerzos entre administraciones para ser más eficiente en la implementación; se discute de quien debe depender y se sugiere que con una regulación pública, la tecnología pueda ser privada.
- Necesidad de establecer unos procedimientos explícitos a priori donde puedan usarse los RWD como herramienta, allí donde se crea que aportan información relevante para la toma de decisiones: por ejemplo en la aprobación o en la financiación de nuevos tratamientos.
- Si se quieren usar para financiar por diferentes criterios como los de riesgo compartido, es necesario homogeneizar la práctica clínica y estudiar las razones que condicionan su variabilidad.
- Necesidad de involucrar al clínico, para que los datos recogidos sean rigurosos y consistentes, y sea compatible la recogida con la práctica asistencial: debe haber un retorno para su práctica clínica.
 - ♦ La recogida debe hacerse de forma eficiente; la organización debe facilitar esa recogida al médico con soluciones participativas: el paciente, otros estamentos, las herramientas informáticas, etc...
 - ♦ Necesidad de uso de historia clínica electrónica y de homogeneizar las soluciones informáticas para un mejor aprovechamiento de la información generada en la práctica clínica.
 - ♦ Hay que mejorar las herramientas de registro, para mejorar su calidad, reproducibilidad y comparabilidad.

¿Cómo debe ser la implementación de esta herramienta?

Los participantes sugirieron que en las Comunidades la implementación podría ser coordinada por las agencias de evaluación de tecnología y la industria podría actuar como catalizadora de la implementación de las herramientas de RWD.

¿Qué aplicabilidad deberían tener los RWD?

Aplicaciones para la administración

- En un mayor conocimiento de los resultados en salud obtenidos con los recursos invertidos, con la planificación sanitaria realizada y con la gestión de

todo ello. Como vía para identificar las mejores prácticas en planificación y gestión de los recursos disponibles.

- En la fijación de los precios, en la determinación de los impactos presupuestarios y en la reevaluación de las aprobaciones basadas en los resultados de efectividad obtenidos en el mundo real.
- En el establecimiento de estándares de tratamiento, como base para el análisis de los ensayos pertinentes con nuevos fármacos o para conocer la práctica clínica habitual.

Aplicaciones para agencias de evaluación

- Uso para responder preguntas de las instituciones para la planificación de la atención a los ciudadanos y en el ámbito colaborativo para la investigación con otras instituciones europeas.
- Cómo medio para responder preguntar en el área epidemiológica donde las agencias financian algunos registros y cómo base para la modelización económica.

Aplicaciones para las farmacias hospitalarias: como ayuda a la gestión eficiente de recursos; conociendo los resultados en salud obtenidos con la inversión realizada, en términos de efectividad y seguridad para los pacientes.

Aplicaciones para las sociedades científicas y grupos de investigación: como herramienta para conocimiento de la práctica clínica, así como la efectividad y seguridad de algunas intervenciones. Con ello, se podrán identificar lagunas de conocimiento que permitan promover y llevar a cabo proyectos de investigación en efectividad comparada para mejorar los resultados de la práctica clínica real.

Aplicaciones para las compañías farmacéuticas

- Como herramienta para encontrar las respuestas a las preguntas que plantean los decisores y que los ensayos clínicos no pueden responder.
- Para poder influenciar en la toma de decisiones de los reguladores: registro de indicaciones, modificaciones de ficha técnica, decisiones de reembolso, etc...

- ◆ Otros participantes también insisten en que deben afectar a las decisiones de reembolso y sugieren cómo implementarlo: planteando acuerdos de riesgo compartido. La interpretación de estos acuerdos es diferente entre los panelistas.
- ◆ Algunos participantes plantean que no es necesario incluir los hallazgos derivados de los RWD en la ficha técnica para cambiar la práctica clínica, porque los requerimientos para incluirlo en la práctica clínica son otros.

Aplicaciones para el clínico

- Ampliar los conocimientos sobre la enfermedad y su manejo.
- Como herramienta de investigación: identificando objetivos relevantes, factores potenciales de confusión, aleatorizando prácticas, promoviendo ensayos clínicos pragmáticos, etc...
- Como herramienta de evaluación de la práctica clínica y facilitando el cambio en la misma. Como herramienta de mejora continua en función de los RWD, detectando la variabilidad en la práctica clínica y en los resultados obtenidos.
 - ◆ Mejoras en la transparencia en la comunicación de resultados podrían permitir comparaciones de efectividad clínica entre diferentes instituciones en busca de la mejora continua.
- Como herramienta para decidir entre alternativas basados en efectividad clínica e introduciendo argumentos de coste-efectividad.
 - ◆ Hay dudas sobre la aplicabilidad de los RWD para comparar la efectividad clínica de dos alternativas; sobre todo aportan información sobre el uso de esas tecnologías.
 - ◆ Aunque se pudieran valorar las razones de coste-efectividad, el objetivo fundamental de los RWD es la extracción del conocimiento sobre la práctica clínica habitual y sobre la enfermedad.

Aplicaciones para los pacientes específicamente

Como herramienta para corresponsabilizar a los pacientes en sus cuidados y en el registro de sus resultados en salud. Los pacientes podrían colaborar más activamente en una recogida de resultados más fiable y exhaustiva.

5. HOJA DE RUTA EN ESPAÑA PARA LA APLICACIÓN DE LOS REAL WORLD DATA EN LA MEJORA DE LA PRÁCTICA CLÍNICA Y EN EL CONSUMO DE RECURSOS DE LOS PACIENTES

SITUACIÓN ACTUAL DE LOS REAL WORLD DATA, RWD. CONTEXTO INTERNACIONAL

La necesidad de información sobre los resultados en salud y el consumo de recursos, fuera de la proporcionada por los ensayos clínicos, ha sido una constante para los decisores. En 1999, la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía (ISPOR) publica un monográfico donde se pregunta cómo deberíamos evaluar los *real world data* para facilitar la toma de decisiones basada en los costes y resultados de la práctica clínica real, disminuyendo el riesgo de sesgo. En el editorial admiten que la información que puede proporcionar la práctica clínica real es relevante y complementaria a la que aportan los ensayos clínicos aleatorizados⁸².

En 2003, el gobierno norteamericano proporciona fondos a su agencia para la investigación y la calidad de los cuidados en salud (*Agency of Healthcare Research and Quality, AHRQ*) para promover la investigación en efectividad comparada en el sistema Medicare; otras iniciativas en el mismo ámbito se suceden en esos años no sólo en Estados Unidos, sino también en Europa (NICE, IQWiG, 2006). En respuesta a todas ellas, ISPOR promueve un grupo de trabajo para estudiar cómo es y cómo debería ser el uso de los *real world data* en la toma de decisiones de cobertura y reembolso 2. En este documento los expertos participantes discuten qué son *real world data* (RWD), definiéndolos como todos aquellos datos recogidos fuera de los ensayos clínicos aleatorizados y que provienen de la práctica real. El grupo de trabajo discute en ese artículo: la importancia de los RWD, sus limitaciones, que el nivel de evidencia requerido depende de las circunstancias, la necesidad de buenas prácticas en su registro y en su publicación, la necesidad de establecer un proceso explícito para su aplicación en las decisiones de cobertura y reembolso, la necesidad de considerar costes y beneficios en el registro, la necesidad de considerar la modelización en función de los RWD y de continuar el diálogo con todos los agentes implicados en la toma de decisiones basadas en este tipo de datos.

En septiembre de 2008, coincidiendo con el décimo aniversario de Google, un editorial de Nature llama la atención sobre el cambio tecnológico en el que estamos inmersos, ligado a los *big data*, o al desarrollo de las herramientas informáticas que permiten el procesamiento de grandes cantidades de datos para extraer conocimiento⁸³. El editorial plantea la necesidad de un gran acuerdo para obtener los recursos para poder aplicar esa capacidad tecnológica a la investigación; del mismo modo, indica que los investigadores necesitan modificar sus instituciones y sus prácticas para poder extraer todo el conocimiento de esa gran cantidad de datos, de lo que denominan inteligencia comunitaria. Desde entonces, han sido muchas las iniciativas que han promovido el uso de *big data* para identificar cuáles son los resultados de salud en los pacientes, principalmente obtenidos a partir de las historias electrónicas u otras bases de datos administrativas o clínicas (bancos de imágenes, de electrocardiogramas, etc...). Llegados a este punto se hace necesario diferenciar los conceptos de *big data* y *real world data*. Mientras que *big data* hace referencia a grandes cantidades de datos (habitualmente *pentabytes* o *hexabytes*), a veces no estructurados o parcialmente estructurados, que procesados permiten extraer conocimiento de la práctica real; los RWD, definidos por la ISPOR, como aquellos datos utilizados para la toma de decisiones no obtenidos desde ensayos clínicos aleatorizados y sí desde la práctica clínica real, no tienen que ser *big data* (por ejemplo, un ensayo clínico aleatorizado pragmático, un estudio observacional, etc...). Los *big data* a través del procesamiento de grandes cantidades de datos de diferentes pacientes, pueden facilitar el acceso a nuevo conocimiento, su diseminación, pueden ayudar a practicar una medicina personalizada integrando grandes cantidades de información, a veces compleja, de pacientes concretos (por ejemplo, información genética, molecular, etc...) y pueden facilitar la participación de los pacientes en los cuidados⁸⁴.

Coincidiendo con estos avances tecnológicos que facilitan el manejo de los datos provenientes de la práctica clínica, la crisis económica pone de manifiesto la necesidad de conocer cuál es el impacto de la inversión sanitaria en resultados de salud en la práctica real, es decir, de un mayor conocimiento sobre efectividad comparada de las intervenciones que demuestran eficacia en los ensayos clínicos aleatorizados. La creciente complejidad de los pacientes, cada vez de mayor edad y con más comorbilidades, hace difícil la generalización de la información derivada de los ensayos clínicos aleatorizados; los pacientes incluidos en estos ensayos, que pueden llegar únicamente al 5% de los pacientes, muestran con criterios de selección específicos unas características muy alejadas de esa población general

de pacientes. Son necesarios RWD que complementen la información derivada de los ensayos clínicos, y que nos informen sobre cuáles son los beneficios y daños que están teniendo nuestras intervenciones en esos pacientes con comorbilidades en la práctica clínica real, para la toma de decisiones informadas por todos los agentes, en diferentes ámbitos, pero con el paciente en el centro del sistema.

Muchos proyectos de RWD están actualmente en marcha en todo el mundo, con el objetivo de acortar el *gap* de conocimiento entre la información de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos aleatorizados, y los datos de efectividad y daño de esas mismas intervenciones en la práctica real. Ejemplos de esto son:

- Clinical Practice Research Datalink (CPRD, www.cprd.com) en Inglaterra y Gales.
- Information and Communications System (PICS), Birmingham NHS Foundation Trust, Inglaterra.
- HED (health e-data) en el Reino Unido.
- Medicines Monitoring Unit (MEMO) en Escocia.
- Patient-Centered Outcomes Research Network (PCORnet): promovido por el Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), US.
- ASCO-CancerLinQ, promovido por la Sociedad Americana de Oncología Clínica, US.
- European Platform for Rare Disease Registries (EpiRARE), en Europa.
- European Patients Smart Open Services (EpSOS), en Europa.

Aunque España participa en alguna de estas iniciativas europeas, el objetivo de este estudio es evaluar cómo los RWD pueden afectar a los resultados en salud en España y al consumo de recursos. Para dar respuesta a esta pregunta se ha llevado a cabo una revisión de la literatura, se ha estructurado la información obtenida de los diferentes agentes que participan en la toma de decisiones en el ámbito sanitario y que formaron parte como expertos de un grupo de trabajo sobre RWD, y se ha analizado la encuesta remitida a instituciones tanto nacionales como de las comunidades autónomas, y a sociedades científicas. La información obtenida de estas fuentes nos permite enmarcar la situación actual del uso de los RWD en España, sus fortalezas y aquellas áreas de mejora que permitan que sean una herramienta efectiva para la mejora de los resultados en salud de los pacientes y el uso eficiente de recursos.

FORTALEZAS DE LOS RWD EN ESPAÑA

El análisis de las aportaciones muestra como principales fortalezas actuales, las múltiples experiencias que hasta el momento se han llevado a cabo. Estas experiencias de los participantes eran dependientes de sus roles y se desarrollan en diferentes ámbitos.

Estos ámbitos fueron: en investigación aplicada a la práctica clínica real, a enfermedades o intervenciones terapéuticas, en la promoción de la investigación, como evaluadores tanto de proyectos de investigación como de la efectividad o seguridad de intervenciones terapéuticas, en la gestión de recursos, en la planificación sanitaria, y por supuesto, en la docencia.

Experiencias en investigación aplicada

La principal fortaleza viene ligada a la gran cantidad de datos derivada de la atención sanitaria que se realiza en España. Esto es una fortaleza y una oportunidad para promover el registro estructurado y exhaustivo de estos datos para alcanzar el objetivo planteado. Son ejemplo de esto:

- Los informes sobre el estado de la salud de la población, que publica el Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, y las Comunidades Autónomas.
- Registros clínicos sobre la enfermedad: nacionales e internacionales.
- Estudios de registro orientados a tratamientos: registros de fármaco-epidemiología o fármaco-vigilancia.
- Estudios sobre efectividad clínica y seguridad de los tratamientos: Estudios observacionales, ensayos clínicos pragmáticos.

Experiencias como promotores de la investigación en RWD

Tanto la industria como instituciones públicas han participado en proyectos como promotores de la creación y en la financiación de registros, así como promoviendo la realización de estudios sobre esos registros u otras bases de datos de la práctica real, como lo son las historias clínicas electrónicas.

Los objetivos de esos estudios eran evaluar la efectividad y la seguridad de deter-

minados tratamientos, estudiar el uso farmacéutico, la variabilidad de la práctica clínica, la calidad de los datos registrados, etc...

Experiencias como evaluadores de RWD

Los participantes aportan experiencias de evaluación de estos RWD, para evaluar la efectividad y la seguridad de determinados tratamientos, el uso eficiente de recursos y los resultados en salud obtenidos con la práctica clínica en el mundo real; como consecuencia de esas evaluaciones, surgen problemas ético-legales en relación con la protección de datos.

Experiencias en la gestión de recursos basados en RWD

Un mayor conocimiento sobre la demanda sanitaria, sobre las consecuencias reales de los principales problemas de salud, y sobre los resultados de la atención sanitaria, derivados de la efectividad de las intervenciones y de sus efectos secundarios, permite mejorar la planificación sanitaria y la gestión de los recursos.

Ese conocimiento en efectividad clínica permite avanzar hacia nuevas formas de financiación de las intervenciones sanitarias, como son los acuerdos de riesgo compartido entre financiadores y proveedores.

Experiencias con RWD dirigidas hacia la docencia

El conocimiento de la práctica clínica real, los registros de enfermedades que permiten conocer mejor la historia natural de algunas de ellas, su incidencia y prevalencia pueden ser una buena herramienta docente.

Todos los repositorios de información se utilizan cada vez más, como herramienta docente. Un ejemplo de esto son los grandes bancos de imágenes de los diferentes repositorios de los centros sanitarios, etc...

ÁREAS DE MEJORA IDENTIFICADAS PARA EL USO DE LOS RWD EN ESPAÑA: PARA LA TOMA DE DECISIONES DE TODOS LOS AGENTES QUE BUSCAN LOS MEJORES RESULTADOS EN SALUD EN LOS PACIENTES, HACIENDO UN USO EFICIENTE DE LOS RECURSOS

- **Cambio cultural: Mayor valoración de los RWD.** Hay acuerdo entre los expertos del grupo de discusión en la necesidad de un cambio cultural en todos los agentes. El objetivo debe ser hacerles conscientes de la importancia de los RWD para estrechar el *gap* de conocimiento existente entre aquel proveniente de los ensayos clínicos aleatorizados y la gran cantidad de datos, información y también conocimiento, proveniente de la práctica clínica real. Para ello, es preciso reconocer las necesidades de información que pueden cubrir estos RWD para la toma de decisiones de cada uno de los actores, que directa o indirectamente participan en los diferentes ámbitos de la asistencia sanitaria en España:
 - ◆ Política y Planificación Sanitaria: donde participan decisores ministeriales y autonómicos.
 - ◆ Provisión de Servicios Sanitarios: Planificación y Gestión. En este ámbito participan decisores ministeriales y autonómicos, pero más estos últimos por sus competencias sanitarias.
 - ◆ Autorización y Reembolso de nuevas tecnologías. Participan decisores ministeriales inicialmente y posteriormente, autonómicos.
 - ◆ Práctica clínica y Prevención. Ámbito donde la decisión es del clínico teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes.
 - ◆ Investigación en clínica, en gestión y en la evaluación de tecnologías sanitarias. En este ámbito de decisión participan todos los agentes directa o indirectamente: clínicos, sociedades científicas, instituciones de investigación, agencias de evaluación de tecnologías tanto autonómicas como ministeriales, así como la industria farmacéutica y los pacientes individualmente o formando parte de asociaciones.
 - ◆ Docencia de las profesiones sanitarias: donde la decisión es principalmente académica, donde están implicados clínicos y enfermería, como responsables de los cuidados del paciente.
 - ◆ Educación sanitaria: donde participan todos los agentes.
- Establecer **recursos financieros específicos que permitan acortar el *gap* tecnológico** todavía presente en España para el uso eficiente de los RWD en la toma de decisiones:

- ♦ Debe generalizarse el uso de la historia clínica electrónica y su interoperabilidad entre diferentes Comunidades Autónomas.
- ♦ Implementar soluciones a través de colaboraciones público-privadas, que busquen objetivos sinérgicos para la mejora de la práctica clínica y el uso eficiente de recursos.
- Establecer a priori una **regulación que permita respetar la privacidad de la información y los aspectos éticos** ligados a su utilización, para responder a las preguntas que permitan mejorar la práctica clínica y el uso eficiente de recursos.
- **Aumentar la disponibilidad y accesibilidad a los RWD:**
 - ♦ Es preciso aumentar la implantación de sistemas electrónicos de registro y generalizar el uso de la historia clínica electrónica.
 - ♦ Debe aumentarse la interoperabilidad entre los diferentes sistemas de registro y las historias clínicas dentro de España, evitando la fragmentación de la información entre hospitales, comunidades autónomas y diferentes sistemas de provisión de servicios (públicos y privados). Son recomendables estrategias nacionales de *eHealth*, y su implicación en proyectos europeos.
 - ♦ Estructurar los datos que son relevantes para el registro de los resultados en salud y sus factores condicionantes.
 - ♦ Aplicar herramientas informáticas de procesamiento de datos para la obtención de información de bases de datos no estructuradas.
- **Identificación de los resultados en salud relevantes para el paciente, que se deben registrar:** Estableciendo de forma prospectiva una estrecha correlación entre los datos registrados y los indicadores específicos sobre resultados en salud identificados.
 - ♦ Se debe promover el liderazgo clínico necesario para la identificación de los resultados en salud que más impactan en los pacientes, comenzando por los problemas de salud más prevalentes hasta conseguir definir todos los resultados deseables para todos los pacientes.
 - ♦ Fortalecer el rol del paciente para que participe en la recolección de los resultados relevantes.
 - ♦ Incentivar la investigación clínica en efectividad comparada a partir de RWD de calidad, que facilite la mejora de la práctica clínica, la detección

de lagunas de conocimiento y la generación de conocimiento aplicable para la docencia y educación sanitaria.

- **Aumentar la validez interna de los RWD: Mejorar la calidad y exhaustividad de los resultados registrados:**

- ♦ **Aumentar la exhaustividad:** con recogida prospectiva y longitudinal de los datos. Incorporando sistemas que controles la calidad de los mismos.
- ♦ **Recursos** que faciliten el registro de los clínicos: tecnológicos y humanos. **Incorporando a profesionales de registro y a los pacientes**, que colaboren con los clínicos para mejorar la exhaustividad y la validez de los registros. Además, diferentes recursos tecnológicos pueden facilitarlo hoy en día.
- ♦ **Disminuyendo la variabilidad** en la codificación: con recursos tecnológicos y lenguajes reproducibles (CIE9, CIE10, SNOMED, etc...) que permitan la estandarización en la recogida de la información.
- ♦ **Estudiando la variabilidad de la práctica clínica**, identificando los factores de confusión que la pueden condicionar, para su evaluación y reducción si es preciso.

Y una vez disponibles los RWD:

- **Buscando maximizar los resultados en salud para los pacientes con los recursos disponibles: transparencia de los resultados obtenidos a partir de los RWD.**

- ♦ Hacer **explícito como los RWD van a ser aplicados en aspectos regulatorios en la incorporación y evaluación de las nuevas tecnologías, y en la reevaluación de aquellas ya incorporadas al mercado.**
- ♦ **Identificar aquellas buenas prácticas de planificación y gestión** que maximizan los resultados en los pacientes con los recursos disponibles.
- ♦ **Identificar aquellas buenas prácticas clínicas y preventivas** que cumpliendo los objetivos previos, se puedan diseminar por diferentes escenarios clínicos.
- ♦ **Fortalecer el rol del paciente:**
 - ✓ en un mayor conocimiento y aplicación de aquellas prácticas que permitan la implementación eficiente de medidas preventivas, y de diagnóstico precoz.

✓ para que participe en la recolección de los resultados clínicos relevantes para ellos y por supuesto, en acciones de investigación y educación sanitaria.

♦ Investigación en efectividad comparada y en seguridad.

HOJA DE RUTA PARA FACILITAR EL USO DE LOS RWD



6. REFERENCIAS

1. Sorenson C, Drummond M, Kristensen FB, Busse R. How can the impact of health technology assessments be enhanced? Health Systems and Policy Analysis. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2008.
2. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshal D, Mullins D, *et al.* Using real world data for coverage and payment decision: the ISPOR real world data task force report. *Value in Health* 2007; 10: 326-35.
3. The Association of British Pharmaceutical Industry. The vision for real world data. Harnessing the opportunities in the UK. Demonstrating value with real world data. London: ABPI; White paper: 2011.
4. Glasgow RE, Magid DJ, Beck A. Practical Clinical Trials for translating Research to practice: design and measurement recommendations. *Med Care*. 2005; 43: 551-7.
5. Institute of Medicine. Digital infrastructure for the learning Health system. The Foundation for Continuous Improvement in Health and Health Care. Workshop Series Summary. Washington DC: The National Academies Press; 2011.
6. Young PL, Olsen L, McGinnis JM. Value in Health care: Accounting for cost, quality, safety outcomes and innovation. Workshop summary. Washington DC: The national Academies Press; 2010.
7. Centers for Medicare and Medicaid Services. Guidance for the public, industry and CMS staff: National coverage determinations with data collection as a condition of coverage: Coverage with evidence development. Atlanta: CDC. 2005.
8. The Association of British Pharmaceutical Industry. Demonstrating value with real world data: A practical guide. London: ABPI guidance; 2011.
9. Agency for Healthcare Research and Quality. Effective HealthCare, DEcIE: Registries for evaluating patient outcomes. Rockville: AHRQ. U.S. Department of Health & Human Services; 2007.
10. Brown JS, Kahn M, Toh S. Data quality assessment for comparative effectiveness research in distributed data networks. *Med Care*. 2013; 51: S22-9.
11. Kahn MG, Rachel MA, Glanz JM. A pragmatic framework for single-site and multisite data quality assessment in electronic Health record-based Clinical Research. *Med Care*. 2012; 50: S21-9.
12. Claxton k, Cohen T, Neumann PJ. When is evidence sufficient? *Health Aff (Millwood)*. 2005; 24: 93-101.
13. Cox E, Martin BC, Van Staa T, Garbe E, Siebert U, Johnson ML. Good Research practices for comparative effectiveness Research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects

- using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report- Part II. *Value Health*. 2009; 12: 1053-61.
14. Helfand M, Tunis S, Whitlock EP. Methods work group of the national CTSA strategic goal committee on comparative effectiveness research. *Clin Transl Sci*. 2011; 4: 188-98.
 15. Psaty BM, Siscovick DS. Minimizing bias due to confounding by indication in comparative effectiveness research: the importance of restriction. *JAMA*. 2010; 304: 897-98.
 16. Willke RJ, Mullins D. Ten commandments for conducting comparative effectiveness Research using real World data. *JMCP*. 2011; 17: S10-15.
 17. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58: 323-37.
 18. Suissa S, Garbe E. Primer: administrative Health databases in observational studies of drug effects. Advantages and disadvantages. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3: 725-32.
 19. Gussoni G, Foglia E, Frasson S, Casartelli L, Campanini M, Bonfanti M, *et al*. Real-world economic burden of venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in medical inpatients. *Trombosis Research*. 2013; 131: 17-23.
 20. Hedden L, Kennecke H, Villa D, Johnston K, Speers C, Kovacic L, *et al*. Incremental cost-effectiveness of the pre- and post-bevacizumab eras of metastatic colorectal therapy in British Columbia, Canada. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 1969-76.
 21. Sorensen SV, Dewilde S, Singer DE, Goldhaber SZ, Monz BU, Plumb JM. Cost-effectiveness of warfarin: trial versus “real-world” stroke prevention in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2009; 157: 1064-73.
 22. Goeree R, Bowen JM, Blackhouse G, Lazzam C, Cohen E, Chiu M, *et al*. Economic evaluation of drug-eluting stents compared to bare metal stents using a large prospective study in Ontario. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009; 25: 196-207.
 23. Thompson M, Pasquale M, Grima D, Moehrke W, Kruse HP. The impact of fewer hip fractures with risedronate versus alendronate in the first year of treatment: modeled German cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2010; 13: 46-54.
 24. Bäumlér M, Stargardt T, Schreyögg J, Busse R. Cost effectiveness of drug-eluting stents in acute myocardial infarction patients in Germany: results from administrative data using a propensity score-matching approach. *Appl Health Econ Health Policy*. 2012; 10: 235-48.

25. Xu J, Zhao X, Wang Y, Wang C, Liu L, Sun B, *et al.* Impact of a better persistence with antihypertensive agents on ischemic stroke outcomes for secondary prevention. *Plos ONE*. 2013; 8: e65233.
26. Gülfe A, Kristensen LE, Saxne T, Jacobsson LTH, Petersson IF, Geborek P. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: observational data during 7 years in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 352-7.
27. Khera M, Bhattacharya RK, Blick G, Kushner H, Nguyen D, Miner MM. Improved sexual function with testosterone replacement therapy in hypogonadal men: real-world data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med*. 2011; 8: 3204-13.
28. Akin I, Eckardt L, Reinecke H, Richardt G, Kuck KH, Senges J, *et al.* Outcomes after differential use of drug-eluting stents in diabetic patients: 1-year results from the DES.DE (drug-eluting stent.Deutschland) registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010; 76: 50-7.
29. Haahtela T, Tamminen K, Kava T, Pekka M, Ryttilä P, Kikander K, *et al.* Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1180-5.
30. Ho HH, Ooi YW, Loh KK, Tan J, Aung TH, Haider F, *et al.* Clinical efficacy and safety of SeQuent Please paclitaxel-eluting balloon in a real-world single-center registry of south-east Asian patients. *IJC Heart and Vessels*. 2013; 1: 37-41.
31. Banarjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net Clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a real World atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Tromb Haemost*. 2012; 107: 1-6.
32. Shammass NW, Shammass GA, Jerin M, Dippel EJ, Shammass AN. In-hospital safety and effectiveness of bivalirudin in percutaneous peripheral interventions: data from a real-world registry. *J Endovas Ther*. 2010; 17: 31-6.
33. Tripathy D, Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, Yood MU, Yoo B, *et al.* First-line treatment patterns and Clinical outcomes in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic breast cancer from registHER. *Oncologist*. 2013; 18: 501-10.
34. Searles G, Bissonnette R, Landells I, Shear NH, Papp K, Lui H. Patterns of combination therapy with alefacept for the treatment of psoriasis in Canada in the AWARE study. *J Cutan Med Surg*. 2009; 13: S131-8.
35. Wexler D, Searles G, Landells I, Shear NH, Bissonnette R, Papp K, *et al.* Update on alefacept safety. *J Cutan Med Surg*. 2009; 13: S139-47.

36. Landells I, Searles G, Bissonnette R, Shear NH, Vender R, Lui H. Efficacy outcomes in patients using alefacept in the AWARE study. *J Cutan Med Surg*. 2009; 13: S122-30.
37. Erb C, Lanzl I, Seidova SF, Kimmich F. Preservative-free tafluprost 0.0015 % in the treatment of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther*. 2011; 28: 575-85.
38. Kallweit U, Jelcic I, Braun N, Fischer H, Zörner B, Schreiner B, *et al*. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real life data from swiss cohort. *Clin Neuropharm*. 2012; 35: 77-80.
39. Maddury SR, Pande A, Haque S, Echtay A, Go L, Gulzar T, *et al*. Effectiveness and safety of aliskiren and aliskiren hydrochlorothiazide (HTC) in a multiethnic, real-world setting. *Adv Ther*. 2013; 30: 176-89.
40. Yuan JQ, Li JJ, Qin XW, Xu B, Yang YJ, Chen JL, *et al*. Treatment of mild-moderate calcified coronary lesions with sirolimus-eluting stent: real world data from a single center. *Coron Artery Di*. 2010; 21: 33-8.
41. Zideck W, Schrader J, Lüders S, Matthaei S, Hasslacher C, Hoyer J, *et al*. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 1-11.
42. Andreas S, Chenot JF, Diebold R, Peachey S, Mann K. Effectiveness of varenicline as an aid to smoking cessation in primary care: an observational study. *Eur Addict Res*. 2013; 19: 47-54.
43. Schütt M, Kern W, Zimmermann A, Busch P, Kerner W, Voll A, *et al*. Association of antidiabetic therapies to glycemic control and to body weight in type 2 diabetes: a German multicenter analysis on 9294 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118: 490-5.
44. Clark L, Castro AP, Fortes AF, Santos F, Clark O, Engel T, *et al*. Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil. *Value Health*. 2011; 14: S82-4.
45. Xie L, Wei W, Pan C, Du J, Baser O. A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. *Adv Ther*. 2011; 28: 1000-11.
46. Flogia E, Bonfanti P, Rizzardini G, Bonizzoni E, Restelli U, Ricci E, *et al*. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir + ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: from randomised trial to real World. *PLoS ONE*. 2013; 8: e57777.
47. Chambost H, Santagostino E, Laffan M, Kavakli K, The One Registry steering committee on behalf of the investigators. *Haemophilia*. 2013; 19: 571-7.

48. Ho JCS, Chang AM, Yan BP, Yu CM, Lam YY, Lee VWY. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention with atrial fibrillation: experience in Hong Kong. *Clin Cardiol*. 2012; 35: e40-5.
49. Rubin DT, Uluscu O, Sederman R. Response to biologic therapy in Crohn's disease is improved with early treatment: an analysis of health claims data. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 2225-31.
50. Toth PP, Foody JM, Tomassini JE, Sajjan SG, Ramey DR, Neff DR, *et al*. Therapeutic practice patterns related to statin potency and ezetimibe/simvastatin combination therapies in lowering LDL-C in patients with high-risk cardiovascular disease. *J Clin Lip*. 2014; 8: 107-116.
51. Castro-Pastrana LI, Ghannadan R, Rieder MJ, Dahlke E, Hayden M, Carleton B, *et al*. Cutaneous adverse drug reactions in children: an analysis of reports from the Canadian pharmacogenomics network for drug safety (CPNDS). *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011; 18: e106-20.
52. McCombs JS, Ganapath V, Zolfaghari S. Applying comparative effectiveness Research ethods in bipolar disorders. *J Affect Dis*. 2011; 130: 145-54.
53. Rabinowich L, Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Berliner S, Zeltser D, Rogowski O, *et al*. Adherence to statins is associated with reduced incidence of idiopathic venous thromboembolism: real-life data from a large healthcare maintenance organization. *Heart*. 2012; 98: 1817-21.
54. Shalev V, Goldshtein I, Porath A, Weitzman D, Shemer J, Chodick G. Continuation of statin therapy and primary prevention of nonfatal cardiovascular events. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 1779-86.
55. Fraser J, Steel N, Al Zaman A, Yule A. Are patients in Clinical Trials representative of the general population? Dose intensity and toxicities associated with FE100C-D chemotherapy in a non-trial population of node positive breast cancer patients compared with PACS-01 trial group. *Eur J Ca*. 2011; 47: 215-20.
56. Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, *et al*. Pharmaceutical treatment patterns for patients with a diagnosis related to chronic pain initiating a slow-release strong opioid treatment in Sweden. *Pain*. 2012; 153: 2325-31.
57. Kalo Z, Abonyi-Toth Z, Bartfal Z, Voko Z. Pitfalls associated with the therapeutic reference pricing practice of asthma medication. *BMC Pulm Med*. 2012; 12: 35-41.
58. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension*. 2013; 61: 309-18.

59. Alemayehu B, Ke x, Youssef NN, Crawley JA, Levine DS. Esomeprazole formulary exclusion: impact on total health care services use and costs. *Postgrad Med.* 2012; 124: 149-63.
60. Baser O, Andrews LM, Wang L, Xie L. Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. *J Med Econ.* 2011; 14: 576-83.
61. Baser O, Bourchard J, DeLuzio T, Henk H, Aagren M. Assessment of adherence and healthcare costs of insulin device (FlexPen) versus conventional vial/ syringe. *Adv Ther.* 2010; 27: 94-104.
62. Schabert VF, Watson C, Gandra SR, Goodman S, Fox KM, Harrison DJ. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ.* 2012; 15: 264-75.
63. Wade RL, Chaudhari P, Campbell RS, Hays HD, Nathanson BH, Yi J, *et al.* Treatment of candidemia with echinocandins: data on hospital resource use from a real world setting. *J Med Econ.* 2012; 15: 1130-8.
64. Mathes J, Kostev K, Gabriel A, Pirk O, Schmieder RE. Relation of the first hypertension-associated event with medication, compliance and persistence in naïve hypertensive patients after initiating monotherapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010; 48: 173-83.
65. Navgren M, Forsblad J, Wieloch M. Bleeding complications related to warfarin treatment: a descriptive register study from the anticoagulation clinic at Helsingborg Hospital. *J Thromb Thrombolysis.* 2013; 33: 1-7.
66. Solem CT, Lee TA, Joo MJ, Lambert BL, Walton SM, Pickard AS. Complexity of medication use in newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Ger Pharma.* 2012; 10: 11-22.
67. Hadji P, Klein S, Häussler B, Kless T, Linder R, Rowinski-Jablokow M, *et al.* The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013; 51: 868-72.
68. Tamási L, Müller V, Eszes N, Kardos T, Budai M, Vincze K, *et al.* Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia in lung cancer: results of a retrospective hungarian real-life Clinical data analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10: 503-7.
69. Xie L, Zhou S, Wei W, Gill J, Pan C, Baser O. Does pen help? A real-world outcomes study of switching from vial to disposable pen among insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15: 230-6.

70. Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, *et al.* Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respiratory Medicine*. 2010; 104: 1381-5.
71. Ohno T, Wada S, Hanada S, Sawaguchi H, Muraki M, Tohda Y. Efficacy of indacaterol on quality of life and pulmonary function in patients with COPD and inhaler device preferences. *Int J COPD*. 2014; 9: 107-14.
72. Peimer C, Skodny P, Mackowiak JI. Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture: patterns of use and effectiveness in clinical practice. *J Hand Surg Am*. 2013; 38: 2370-6.
73. Sacristán JA. Investigación en las trincheras. Una reflexión sobre los estudios naturalistas con medicamentos. *Med Clin* 1999; 113: 613-5.
74. Soto J, Sacristán JA, Galende I. Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo? *Aten Primaria* 1998; 22: 182-5.
75. Sacristán JA, Soto J, Galende I, Hylan TR. Randomized database studies: a new method to assess drugs' effectiveness? *J Clin Epidemiol* 1998; 51:713-715.
76. Lauer MS, D'Agostino RB. The randomized registry trial. The next disruptive technology in clinical research. *New Engl J Med*. 2013; 369: 1579-1581.
77. Zafrilla BP, García del Pozo J, Ros AA, de Abajo FJ. Quality of observational post-authorization studies registered in Spain before their regulation. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 607-610.
78. Vicente Sánchez MP, González Bermejo D, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C. Regulatory procedures of non-interventional post-authorization studies in Spain. *Farm Hosp*. 2013; 37(6): 530-3.
79. Moya C, Alfaro M, Gogorcena MA, Cairo C, Campos E, Sánchez O. Registros, encuestas y sistemas de información de interés para el Sistema Nacional de Salud. Informe preliminar. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.
80. Imaz I, Carlos Aibar C, González Enríquez J, Gol J, Gómez López LI. Características de 107 registros sanitarios españoles Y valoración de su utilización. *Rev Esp Salud Pública* 2005; 79(1): 17-34.
81. Blais R. Using administrative data bases for technology assessment in health care. Results of an international survey. *Int J Technol Assess Health Care* 1991; 7 (2): 203-8.
82. Hay J. Health Care Costs and Outcomes: How Should We Evaluate Real World Data? *Value in Health* 1999; 2 (6): 417-419.
83. Community cleverness required. *Nature* 2008; 455 (7209): 1.
84. Murdoch T, Detsky A. The Inevitable Application of Big Data to Health Care. *JAMA* 2013; 309 (13): 1351-1352.

7. ANEXOS

Anexo 1. Lista guía para la implementación de estudios basados en RWD

Lista obtenida a través de la literatura científica⁸.

Paso 1. Desarrollar el concepto de proyecto basado en RWD.

Definir el/los objetivos.

Generar la/s hipótesis.

Velar por que el alcance del proyecto esté dentro de la definición de *Real World Data*.

Identificar un equipo multidisciplinario para el desarrollo del proyecto, así como los posibles grupos de interés.

Paso 2. Diseñar el proyecto basado en RWD.

Definir la metodología, diseño y el conjunto de datos.

Solicitar la opinión de las partes interesadas externas.

Solicitar la opinión de las partes interesadas internas.

Desarrollar protocolos y documentos de apoyo.

Realizar análisis de viabilidad, por ejemplo, datos recoger, población objetivo disponible, etc.

Identificación de los centros participantes.

Definir el público al que va dirigido el resultado del proyecto.

Paso 3. Estudio de los bienes de gestión de proyectos.

Evaluar los recursos de gestión de proyectos asignados.

Revisar las consideraciones legales.

Acordar líneas de tiempo.

Acordar y fijar el presupuesto.

Confirmar los requerimientos legales y obtener la aprobación necesaria.

Generación de instalaciones y herramientas de información de recogida de datos.

Paso 4: Análisis.

Analizar los datos y generar informes sobre los recursos disponibles y asignados.

Generar la producción y transferir sus resultados a la audiencia acordada.

Anexo 2. Estrategia de búsqueda

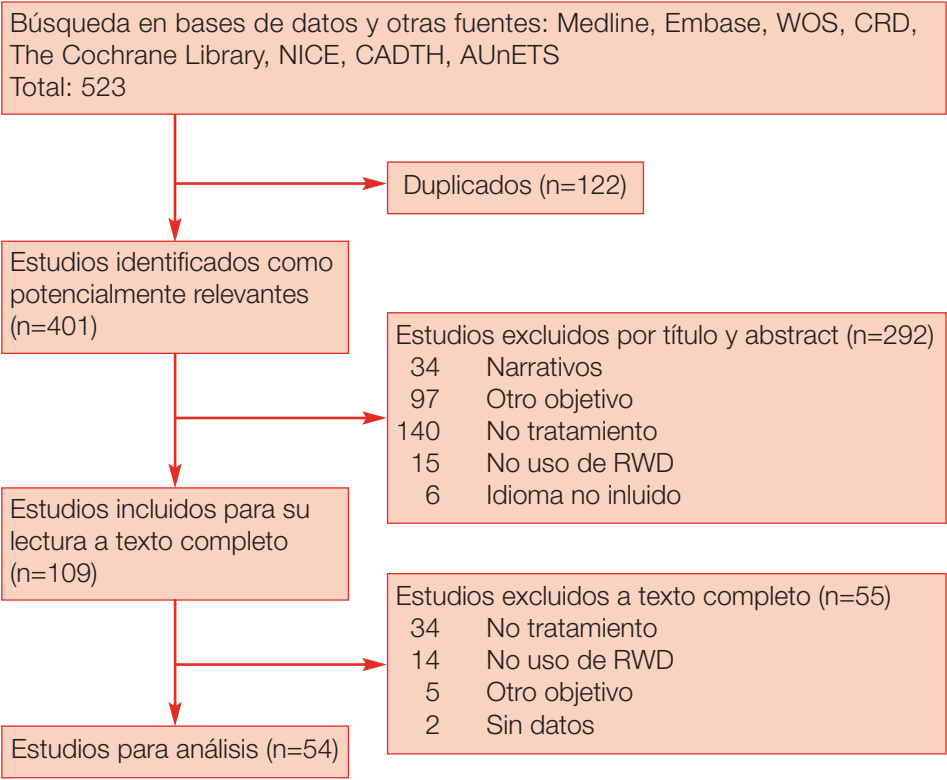
En las bases de datos referenciales se utilizaron los siguientes términos *MeSH*:

- *Data collection*
- *Information services*
- *Database as TOPIC*

Como texto libre se incluyeron:

- Para designar la intervención a estudio:
 - *Real World data*
 - *Real World evidence*
 - *Real life data*
 - *Effectiveness databases*
- Para designar el tipo de estudio:
 - *Patient and population surveys*
 - *Observational data*
 - *Registries*
- Para determinar los resultados esperados:
 - *Evidence*
 - *From efficacy to effectiveness*
 - *Comparative effectiveness*
 - *Medicines*
 - *Drugs*
 - *Drugs based regulation*
 - *Quality of life*

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Evaluación de la calidad

Estudios de evaluación económica

Gussoni *et al.*¹⁹

1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?
Sí
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?
Sí
3. ¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?
Sí
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?
Sí
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?
Sí
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la intervención/es? ¿y a los efectos?
No
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?
Costes globales, sin ajuste.
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?
No
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?
No lo sé
10. ¿Serían los costes trasladables a tu medio?
No lo sé
11. ¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?
Sí

Hedden *et al.*²⁰

1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?
Sí

2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?
Sí
3. ¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?
Sí
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?
Sí
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?
Sí
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la intervención/es? ¿y a los efectos?
No
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?
Coste-efectividad, costes incrementales, costes ajustados.
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?
Sí
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?
Sí
10. ¿Serían los costes trasladables a tu medio?
Sí
11. ¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?
Sí

Sorensen *et al.*²¹

1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?
Sí
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?
Sí
3. ¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?
Sí
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?
Sí

5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?
Sí
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la intervención/es? ¿y a los efectos?
No
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?
Costes para cada intervención y coste-utilidad ajustado por años de vida ganados.
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?
No
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?
No lo sé
10. ¿Serían los costes trasladables a tu medio?
No lo sé
11. ¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?
Sí

Foglia *et al.*⁴⁶

1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?
Sí
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?
Sí
3. ¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?
Sí
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?
Sí
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?
Sí
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la intervención/es? ¿y a los efectos?
No
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?
Coste-efectividad, costes incrementales, costes ajustados.

8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?
Sí
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?
Sí
10. ¿Serían los costes trasladables a tu medio?
Sí
11. ¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?
Sí

Anexo 5. Cuestionario remitido a Instituciones autonómicas, estatales y a sociedades científicas

¿Tiene conocimiento del uso de estos estudios en su institución? Sí ☐ No ☐

¿Qué tipo de estudios está realizando o usando?

- **Suplementos de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)** (con el fin de proporcionar datos adicionales a un ECA, como el uso de recursos médicos y costes) ☐
- **Estudios observacionales (Prospectivos y retrospectivos)** ☐
- **Grandes ensayos clínicos simples (prácticos o pragmáticos)** (con diseño prospectivo y asignación aleatoria de una población más grande y diversa) ☐
- **Registros** (de pacientes con una enfermedad y/o en un tratamiento o intervención concreta) ☐
- **Datos administrativos, retrospectivos o a tiempo real** (sobre diagnóstico, procedimiento y uso clínico, con información detallada sobre los costes) ☐
- **Encuestas de salud** (diseñadas para recoger el estado de salud y/o el bienestar, la utilización de servicios de salud, los tratamientos empleados y las formas de atención de la salud) ☐
- **Registros sanitarios y revisiones de historias clínicas** ☐
- **Otros**
.....

¿Qué se busca en los estudios?

- **Resultados clínicos** (medidas biológicas de morbilidad y mortalidad) ☐
 - ♦ Efectividad:
 - ✓ Mortalidad ☐
 - ✓ Otros resultados: presión arterial, glucemia, etc... ☐

Comentario:
.....
.....

- ♦ Seguridad:
 - ✓ Reacciones adversas ☐
 - ✓ Otros resultados: Incidentes, errores, etc... ☐

Comentario:
.....
.....

• **Resultados económicos:** Evaluación de la utilización de recursos.

- ♦ Costes relacionados con la enfermedad ☐
- ♦ Coste relacionados con un tratamiento ☐
- ♦ Evaluación económica ☐
 - ✓ Minimización costes ☐
 - ✓ Coste-efectividad ☐
 - ✓ Coste-beneficio ☐
 - ✓ Coste-utilidad ☐
- ♦ Evaluación económica asociada a ensayo clínico ☐

Comentario:

.....

.....

• Resultados informados por los pacientes:

- ♦ Calidad de vida ☐
- ♦ Percepción de salud ☐
- ♦ Satisfacción ☐
- ♦ Preferencias ☐
- ♦ Adherencia a tratamientos ☐
- ♦ Respuesta a tratamientos ☐

Comentario:

.....

.....

¿Está participando en registros? Sí ☐ No ☐

Si ha contestado sí, respuesta a las siguientes cuestiones:

• **Objetivo del registro/s:**

.....

.....

• **Cobertura del sistema de información (área geográfica):**

.....

.....

• **Exhaustividad del sistema de información:**

.....

.....

Año de inicio Año actualización

Manual de procedimiento Sí ☐ No ☐

Control de calidad Sí ☐ No ☐

Protección de datos Sí ☐ No ☐

Promotor y financiación de los estudios.

Públicos ☐ Privados ☐ Ambos ☐

Explotación: ¿Es su institución responsable de la explotación? Sí ☐ No ☐

Objetivos de la explotación:

- Generación de conocimiento ☐
- Aplicación en regulación acceso del medicamento ☐
- Aplicación en regulación de precios ☐
- Aplicación orientada a proveedores de servicios sanitarios/gestores ☐
- Aplicación orientada a los profesionales sanitarios ☐
- Aplicación orientada a los pacientes ☐
- Aplicación orientada a otros agentes ☐

Comentario:
.....
.....

¿Colabora con otras instituciones para la realización de estos estudios?

Sí ☐ No ☐

Comentario:
.....
.....

¿Qué oportunidades/aplicaciones pueden tener estos estudios en este momento en su ámbito?

Comentario:
.....
.....

¿Qué barreras pueden tener estos estudios en este momento en su ámbito?

Comentario:
.....
.....

Anexo 6. Cuestionario del grupo discusión

¿Tiene experiencia en el uso de “Real World Data” (RWD)? Indiquen en qué ámbito y con qué objetivo:

- Registro de RWD y/o “data management”; Análisis; Aplicación: como fuente de conocimiento simplemente y/o generadora de hipótesis, en la toma de decisiones, etc...
- ¿Es algo nuevo, o lo veníamos utilizando con otro nombre?

¿Qué validez interna tienen para usted?

- ¿Se pueden establecer diferentes grados de validez de los RWD en función del riesgo de sesgo?
- ¿Qué les pediría para considerarlos fiables? ¿Qué características deberían cumplir para garantizar y facilitar la aplicabilidad?

¿Qué aplicabilidad deberían tener?

- ¿Deberían ser aplicados en el acceso al mercado de las nuevas tecnologías? ¿Cómo? ¿Consideran que hay “evidencias” de su uso?
- ¿Deberían ser aplicados en la fijación y/o modificación de precios de las tecnologías? ¿Cómo? ¿Consideran que hay “evidencias” de su uso?
- ¿Deberían ser aplicados en la práctica clínica? ¿Cómo? ¿Qué aportan para el profesional sanitario? ¿Y al paciente? ¿Y a los gestores? ¿Consideran que hay “evidencias” de su uso?

Tras moderar la reunión, se grabaron las aportaciones de los panelistas para un posterior análisis de las mismas.

8. AUTORES

JOSÉ LUIS GARCÍA LÓPEZ

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Alcalá de Henares. Especialista en Oncología Médica. Programa rotación externa “Division of Neoplastic Diseases, Mount Sinai Medical Center, MSSM, New York, USA. Workshop” “How to Teach Evidence Based Medicine” (T. Greenhalgh, UCLMS; D. Sackett, EBMWG OxfordUniversity). Experto Universitario en Formación Centrada en Resultados Empresariales, UNED. Programa Desarrollo Directivo, (PDD), IESE. Máster en Administración y Dirección de Servicios Sanitarios (MADS), Fundación Gaspar Casal, Madrid y Universitat Pompeu Fabra Fabra, Barcelona. Es Subdirector Médico de los Servicios Médicos del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

JUAN ERNESTO DEL LLANO SEÑARÍS

Doctor en Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. MSc. Community Health, Usher Institute, University of Edinburgh. European Healthcare Leadership Programme, INSEAD. Programa de Alta Dirección en Instituciones Sanitarias, IESE, Universidad de Navarra. Advanced Health Leadership Forum, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona y University of California, Berkeley. Director de la Fundación Gaspar Casal. Presidente de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Editor Asociado de la revista Gestión Clínica y Sanitaria. Profesor MADS, FGC-UPF.

JORGE DEL DIEGO SALAS

Doctor en Medicina, Universidad de Málaga. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Máster Universitario en Salud Pública y Gestión Sanitaria, Escuela Adaluza de Salud Pública. Máster en Economía de la Salud, Universidad de Málaga. Máster en Administración y Dirección de Servicios Sanitarios, Fundación Gaspar Casal y Universitat Pompeu Fabra. Epidemiólogo, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), programa EPIET en el Instituto Nacional de Salud Pública de Austria, Viena. Ha sido Facultativo Especialista de Área de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga). Consultor internacional Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS).

JOSÉ MARÍA RECALDE MANRIQUE

Licenciado en Medicina, Universidad de Granada. Especialista en Documentación e Información de Medicamentos en CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos). Consultor del Plan Andaluz de Salud. Ex Consultor Temporal de la Organización Mundial de la Salud en Información de Medicamentos. Ex Profesor en la Escuela Andaluza de Salud Pública. Miembro del Comité Mixto para la Evaluación de Nuevos Medicamentos en España. Asesor independiente de diversas compañías farmacéuticas en actividades relacionadas con la investigación de las circunstancias de financiación y acceso al mercado de nuevos productos. Socio y Director de Evidencia de Omakase Consulting.

FUNDACION



PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL
DESARROLLO DE LA SALUD

www.fgcasal.org

Lilly

ISBN 978-0-623-433-23-2



9 780623 433232