

BIG DATA, DATOS DE VIDA REAL Y EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

FUNDACIÓN

G A S
P A R
■ C A
S A L

BIG DATA, DATOS DE VIDA REAL Y EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

BIG DATA, DATOS DE VIDA REAL Y EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

FUNDACIÓN



Big data, Datos de Vida Real y evaluación de nuevos medicamentos
Farmaindustria
Fundación Gaspar Casal

NP-ES-NA-BKLT-210001 (v1) 06/2021

ISBN: 978-84-0000-00-0

Depósito legal: M-00000-2021

Materias: Medicina, Matemáticas y Ciencia, Salud pública, Tecnología, Ingeniería, Computación e Informática.

Formato: 170 × 240 mm

Páginas: 148

Coordinadores: Alicia del Llano Núñez-Cortés, Roberto Nuño Solinís
y Juan E. del Llano Señarís

© 2021 Fundación Gaspar Casal

fundaciongasparcasal.org

C/ General Díaz Porlier 78, 8A

28006 Madrid

Con la colaboración de Farmaindustria



Edita: Libroacadémico, S.L.

Tel.: 91 550 02 60

info@libroacademico.com

www.libroacademico.com

ÍNDICE

Presentación	11
Prefacio	15
Prólogo	19
Autores	21

PARTE 1

Informe de conceptualización DAFO-CAME.....	23
Introducción	23
1 Antecedentes	23
2 Justificación y objetivos	24
Contexto	27
1 La nueva era de los datos sanitarios	27
2 Evidencia generada a partir del <i>Big data</i> y los DVR	30

3	<i>Big data</i> y DVR en la evaluación de medicamentos: ¿quién es quién?	32
3.1	Autoridades encargadas de la evaluación de los medicamentos	34
3.2	¿Qué tipo de evidencia evalúan las autoridades? El ejemplo de España	36
4	¿Por qué es relevante esta nueva técnica para la evaluación de nuevos medicamentos?	40
5	Posición oficial sobre el papel del <i>Big data</i> para la evaluación y supervisión de medicamentos en la UE	42
6	Enfoque: Análisis DAFO	45
	Metodología.....	49
1	Estrategia de investigación	49
2	Método de recopilación de datos: entrevistas.....	50
	Resultados.....	53
1	Fortalezas.....	53
1.1	Punto de vista del regulador	53
1.2	Punto de vista del evaluador.....	55
2	Debilidades	56
2.1	Punto de vista del regulador	56
2.2	Punto de vista del evaluador.....	58
3	Oportunidades	59
3.1	Punto de vista del regulador	59
3.2	Punto de vista del evaluador.....	61
4	Amenazas	63
4.1	Punto de vista del regulador	63
4.2	Punto de vista del evaluador.....	65

5	Resumen	67
5.1	Análisis DAFO desde el punto de vista del regulador	67
5.2	Análisis DAFO desde el punto de vista del evaluador	68
	Discusión	69
1	Desde el punto de vista del regulador	70
2	Desde el punto de vista del evaluador	74
	Limitaciones	79
	Conclusiones	81
	Bibliografía.....	81
	Apéndice A: Descripción de los entrevistados.....	87
	Apéndice B: Preguntas de la entrevista	89
 PARTE 2		
	Análisis del grupo de discusión	91
	Justificación y objetivos	91
	Métodos y participantes.....	92
	Preguntas a los panelistas	94
	Transcripción de la discusión	95
	Resultados del análisis focal.....	143
 PARTE 3		
	Hoja de ruta.....	151

PRESENTACIÓN

El análisis de los resultados de los tratamientos en la vida real es un elemento fundamental para demostrar el valor que aportan los medicamentos a los pacientes, al sistema sanitario y al conjunto de la sociedad.

Las técnicas sustentadas en la consolidación de grandes bases de datos anonimizadas permiten aproximarnos a la estimación de este valor a partir del análisis de la inmensa información de práctica clínica real que se genera diariamente en el ámbito sanitario.

En este sentido, el progreso de la tecnología de computación y almacenamiento de datos, y de las herramientas de análisis estadístico, hacen posible el manejo de ingentes cantidades de datos con plenas garantías en el ámbito de la protección de los datos personales, algo inimaginable hace apenas una década.

Además, la oportunidad que ofrece el **Big Data** en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos se ha multiplicado, y al tiempo se está haciendo más relevante, gracias al avance de la denominada medicina de precisión. Este tipo de medicina, que ha registrado una gran evolución desde el último cambio de siglo, se apoya en la información del paciente, con el uso de sus datos tanto clínicos como moleculares y genómicos, para lograr una mayor efectividad de los tratamientos. El perfeccionamiento de esta medicina personalizada requiere,

más que nunca, de la medición de resultados en salud y de una nueva estrategia que concilie la protección de los datos de carácter personal con las esperanzadoras posibilidades curativas que abren las nuevas tecnologías.

Por todo ello, resulta esencial que los actuales sistemas de regulación técnica y económica de los medicamentos se adapten a este nuevo entorno, maximizando las posibilidades de acceso de los pacientes a los medicamentos más adecuados para ellos –sumando por tanto eficacia y eficiencia– y asegurando el reconocimiento de la innovación.

No obstante, aún quedan muchos retos en el ámbito de la evaluación de medicamentos mediante el uso de datos en vida real, especialmente en lo que se refiere a la validación de dichos datos y a la evitación de sesgos, pero sin duda esta aproximación metodológica será un instrumento fundamental para el avance científico. De hecho, en algunas áreas terapéuticas ya lo es.

La principal ventaja de este tipo de aproximaciones se deriva de la robustez de las conclusiones que se pueden obtener a partir del análisis de la información contenida en grandes bases de datos y obtenida de distintas fuentes. Pero, sin duda, para que sea un proyecto de éxito, resulta imprescindible una acción conjunta de muchos participantes en el sistema sanitario: clínicos, pacientes, gestores e industria. Y, aún más importante, esa colaboración debe producirse no sólo a nivel local, sino nacional, europeo y, en ciertas patologías, incluso mundial.

Este es el principal desafío al que nos enfrentamos. Superarlo implicará una recompensa muy alta en forma de reducción de la incertidumbre asociada al beneficio terapéutico y al valor social aportado por los nuevos fármacos, una cuestión que ha preocupado siempre a los clínicos, a los pagadores y a la propia industria farmacéutica.

La innovación en medicamentos es una inversión y no un gasto, como a menudo se tiende a considerar. La evidencia científica así lo prueba. Pero para su constatación es necesaria una visión amplia de la aportación de valor de los medicamentos que sume lo sanitario, lo económico y lo social. Realizar un adecuado análisis de las grandes cantidades de datos procedentes de la práctica clínica, y en especial de los resultados en salud de las innovaciones, será clave

en el futuro inmediato para maximizar la eficacia y garantizar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Desde Farmaindustria hemos apoyado este estudio de la Fundación Gaspar Casal con el fin primordial de generar conocimiento y contribuir a avanzar en este terreno. Hacerlo bien es una tarea compartida de los agentes de la salud.

Juan López-Belmonte

Presidente de Farmaindustria

Enero de 2022

PREFACIO

El reto más inminente para el avance del big data y los datos de vida real (DVR), a la luz de los resultados del estudio que aquí presentamos, es asegurar la calidad, validez y replicabilidad de los datos que se puedan emplear para las labores de evaluación de nuevos medicamentos por mandato regulatorio. Sin embargo, no debemos minusvalorar otros desafíos esenciales como son hacer las preguntas pertinentes e incorporar la experticia adecuada que, cada vez más, deberá ser interdisciplinar. No cabe aislar este uso del big data y de los datos de vida real de su enorme potencial innovador para la sanidad del futuro, construir organizaciones sanitarias con capacidad de aprender requiere una visión sistémica y transformadora.

En cualquier caso, el ensayo clínico aleatorizado (ECA) seguirá siendo el **Gold Standard** como fuente de evidencia en salud y para la autorización de un medicamento. Sin embargo, es conveniente investigar y regular en que forma y medida los macrodatos (big data), igual que los DVR y otras fuentes de información, pueden complementar los ECA en determinadas situaciones. Ya se percibe el interés de su aplicación para nuevas o expandidas indicaciones de medicamentos ya autorizados de los estudios de datos de la vida real no aleatorizados: son los ensayos clínicos pragmáticos, cada más utilizados.

El desarrollo del paciente experto o activo está muy relacionado con el auge de los macrodatos. Un paciente formado e involucrado con su enfermedad y su tratamiento va a contribuir mucho mejor a recoger información y que ésta sea de mayor calidad que un paciente que no lo esté. La información que recoge este paciente solo lo puede hacer él mismo, por lo que resulta aún más imprescindible su contribución.

Ya existen herramientas digitales destinadas a la recogida de datos por parte de los propios pacientes que permiten la vinculación con bases de datos clínicas. Muchas de estas aplicaciones permiten conectar estos datos recogidos por los pacientes con los profesionales sanitarios a través de las carpetas de salud desarrolladas en muchas comunidades autónomas. Y, todo esto con el impacto de los dos años de pandemia Covid-19, ha explotado. Contar con el apoyo proactivo del profesional sanitario es condición *sine qua non*.

El big data y los DVR tienen que superar una serie de limitaciones. Los sistemas sanitarios deben continuar por el camino de la integración de los datos y su interoperabilidad. Hay que cualificar a los profesionales de todos los estamentos en estas nuevas tecnologías con planes y programas de formación continua *ad hoc*. Hay que establecer un marco normativo que consiga alinear los requisitos necesarios de confidencialidad y privacidad, con la necesaria evolución de la innovación en curso, que es ciertamente disruptiva y que cambiará el estatus quo. Es la bata blanca de los hospitales la que está implicada en las evaluaciones de nuevos medicamentos.

Uno de los mayores retos que tiene el empleo de la minería a los macrodatos es dejar atrás las fases piloto y establecerse en la práctica clínica asistencial como un elemento más que aporte valor. Paradójicamente, este cambio depende menos de los retos tecnológicos que implica, que, de la propia voluntad de los gestores en ponerlo en práctica, ya que son conscientes de la gran dificultad que entraña cualquier cambio de tal magnitud, donde muchos de los “afectados” se resistirán. En efecto, el enorme potencial de aprendizaje automático de estas nuevas tendencias hace aún más imprescindible el papel de las personas y la importancia del conocimiento tácito para hacer las preguntas que permiten mejorar e innovar, así como contextualizar la información e insertarla en marcos decisionales complejos en los que prescindir de la perspectiva humana y humanista supone asumir unos

riesgos que el sector salud no se puede permitir. La disrupción no guiada resulta traumática.

Seamos optimistas, pero cautos.

Juan del Llano

Director General de la Fundación Gaspar Casal

Roberto Nuño

Director de Investigación y Formación de la Fundación Gaspar Casal

PRÓLOGO

Con la aparición de nuevas fuentes de datos y metodologías de análisis (*Big data*, datos de la vida real [DVR]), el marco para la autorización y evaluación de medicamentos está cambiando. Los ensayos clínicos son y han sido la herramienta convencional para la generación de evidencia sobre la calidad y eficacia de nuevos medicamentos. Se desarrollan en entornos controlados y con un número limitado de pacientes con características comunes. Sin embargo, el *Big data* permite el análisis de múltiples indicadores de medidas de resultado (*outcomes*, *endpoints*) a partir de grandes bases de datos de pacientes. Esto puede proporcionar información valiosa sobre el comportamiento de los medicamentos en la vida real. No es de extrañar que por ello haya adquirido protagonismo en el ámbito regulatorio y para las decisiones de financiación.

A pesar de las grandes expectativas generadas, la literatura actual llama a la cautela. Aún no se ha generado suficiente evidencia de calidad como para ser comparada con los resultados de los ensayos clínicos.

El objetivo de este estudio es definir la utilidad real de esta nueva tecnología en la autorización y evaluación de medicamentos, explorando el punto de vista de los organismos reguladores y evaluadores. Para lograrlo se ha desarrollado un análisis DAFO (debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades) mediante un método de recolección de datos cualitativos a partir de seis entrevistas

semiestructuradas con expertos en la materia. Por lo tanto, este trabajo busca responder a la pregunta “¿cuáles son las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas del *Big data* y los DVR, en el marco de la evaluación de medicamentos, desde el punto de vista de reguladores y evaluadores?”.

A la luz de los resultados muestran una serie de fortalezas y oportunidades en la aplicación de esta tecnología y se relacionan con posibles medidas destinadas a extraer su máximo potencial en un contexto de inercia. Las principales amenazas y debilidades encontradas también se han relacionado con posibles medidas para que sean mitigadas.

En conclusión, parte del potencial de esta metodología ya está siendo aprovechado por los grupos de interés (*stakeholders*) estudiados. Sin embargo, aún hay que afrontar una serie de retos internos y externos para consolidar adecuadamente esta tecnología en el marco de la autorización y evaluación de medicamentos.

Palabras clave: Big data, Evaluación de medicamentos, Autorización/Regulación de medicamentos, Datos de la vida real (DVR), Evaluación de tecnologías sanitarias, DAFO.

AUTORES

Diego Benavent Núñez

Reumatólogo en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, donde realiza actualmente su doctorado en espondiloartritis axial. Además, trabaja como Medical Expert en Savana, una empresa médica dedicada a la investigación mediante inteligencia artificial. Es profesor de reumatología de la academia AMIR y participa como fellow en el equipo de la Outcome Measures Library de EULAR, una valiosa fuente de información sobre medidas de resultado. Ha sido autor de varias publicaciones internacionales y capítulos de libros, tanto en el campo de la reumatología como de las nuevas tecnologías aplicadas a la salud. Es coinvestigador principal del proyecto Digireuma, centrado en el desarrollo de soluciones digitales en reumatología. Fue Vocal de Residentes de la Comisión Nacional de la Especialidad y Representante de los Médicos Jóvenes Europeos (EJD) en la sección de Reumatología de la UEMS.

Jordi Gol i Montserrat

Graduado en Economía por la Universidad Complutense de Madrid, especialidad de Análisis Económico. Master's Programme in Decision Support and Risk Analysis, Stockholm University.

Actualmente es Consultor de Salud y Transformación Digital en Sunset Technologies (grupo NexTReT), compañía especializada en el desarrollo de software, integración e interoperabilidad en el sector salud. Ha sido Coordinador del Área de Investigación en la Fundación Gaspar Casal. Ex Pasante en la iniciativa PROVAC -creada para fortalecer la capacidad

técnica en los países para la toma de decisión basada en evidencia ante la introducción de una nueva vacuna de la Organización Panamericana de la Salud, Washington DC. Ex Pasante en la Consejería de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente de la Embajada de España en Estados Unidos, Washington DC. Autor de diversas publicaciones en revistas científicas nacionales e internacionales, en las áreas de Economía de la Salud, Investigación de Servicios Sanitarios, Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Política Sanitaria y Gestión Clínica.

Juan E. del Llano Señarís

Director General de la Fundación Gaspar Casal. Director Académico y Profesor de Salud Pública y Gestión Clínica del Máster de Administración y Dirección de Servicios Sanitarios, Universitat Pompeu Fabra y Fundación Gaspar Casal. Presidente de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Investigador Asociado, Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES), Universitat Pompeu Fabra. Editor adjunto de Gestión Clínica y Sanitaria (GCS). Autor de numerosos capítulos de libros y artículos en salud pública, política sanitaria, gestión clínica y evaluación de tecnologías sanitarias.

Licenciado en Medicina y Cirugía (1981) y Doctor en Medicina (1990) por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública (MIR 1982-85, Hospital La Paz). M. Sc. Community Health, Usher Institute, University of Edinburgh (1985-86). European Healthcare Leadership Programme, INSEAD (1999-2000). Salzburg Global Seminar, edición 2015 (session 540: "Aging Societies: Advancing Innovation and Equity") y 1994 (session 317: "Non-Governmental Organizations in Democratic Societies: Roles, Responsibilities and Obligations"). Programa de Alta Dirección de Instituciones Sanitarias, IESE, Universidad de Navarra (2004). Advanced Health Leadership Forum, University of California-Berkeley y Universitat Pompeu Fabra, Barcelona (2005).

PARTE 1

INFORME DE CONCEPTUALIZACIÓN DAFO-CAME

INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES

La incorporación de grandes cantidades de datos a la atención sanitaria, junto con el desarrollo de tecnologías que integran software basados en inteligencia artificial, ha permitido que el sector sanitario se encuentre en una situación sin precedentes en cuanto a la gestión de enormes volúmenes de información. Así, la historia clínica electrónica, los registros electrónicos, wearables y otros dispositivos de salud se pueden integrar para permitir análisis de tipo descriptivo, predictivo y prescriptivo de datos agregados. Estos datos pueden utilizarse para mejorar el conocimiento de los resultados de una intervención terapéutica (Pérez et al., 2018). Obtener una visión de conjunto a partir del análisis de la información extraída del entorno real de la atención sanitaria es el gran objetivo de los responsables de la toma de decisiones en salud.

Históricamente, las pruebas sobre las que se han apoyado las evaluaciones de eficacia (definida como la capacidad de una intervención o medicamento para producir el efecto deseado en manos de expertos y en circunstancias ideales¹) y seguridad (relativa al potencial de efectos adversos relacionados

1 Definición de eficacia extraída de <https://www.nature.com/subjects/drug-safety>

con la administración de medicamentos²) de las intervenciones terapéuticas, para autorizar un nuevo medicamento, se han extraído de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA). Éstos son el patrón oro para definir los indicadores en salud. Sin embargo, su coste es elevado y están dirigidos a grupos seleccionados de pacientes. Además, en algunas circunstancias ni siquiera son viables, por razones tanto éticas como jurídicas (Pérez et al., 2018).

Gracias a la explotación de todas estas fuentes de datos mediante novedosas metodologías de análisis, se están desarrollando estudios complementarios que proporcionan una nueva dimensión de conocimiento sobre la efectividad (definida y medida en las circunstancias habituales de la práctica de la asistencia sanitaria, es decir, después del ensayo) de las intervenciones. Esta efectividad es evaluada en el entorno habitual de la práctica clínica (y en entornos de la vida real³). No obstante, su papel en la evaluación de la seguridad y la eficacia todavía no está definido (Barea et al., 2019). A pesar del tremendo potencial que se preconiza con esta nueva metodología de investigación, la novedad y falta de estandarización de algunos procesos tienen un potencial impacto en el rigor del diseño metodológico de estos nuevos estudios. Por ejemplo, el trabajo anteriormente mencionado de Barea et al. (2019) advierte sobre la falta de calidad, validez y replicabilidad de los datos utilizados en estos nuevos estudios. Un ejemplo de esta falta de rigor señalado por los autores deriva de la propia naturaleza de los datos del mundo real utilizados. Estos datos han sido extraídos de registros realizados por profesionales sanitarios que únicamente registraron lo que consideraron relevante en su momento (sin tener en cuenta la diferente apreciación subjetiva de cada profesional).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El presente estudio aborda las implicaciones que se derivan de la falta de conocimiento sobre el papel que pueden desempeñar en la evaluación de los nuevos medicamentos los nuevos estudios basados en *Big data* y datos de la

2 Definición seguridad extraída de <https://www.nature.com/subjects/drug-safety>

3 Definiciones de eficacia y efectividad extraídas de un informe del Parlamento Europeo: <http://www.europarl.europa.eu/document/activities/cont/201312/20131213ATT76104/20131213ATT76104EN.pdf>

vida real (DVR) obtenidos a partir de la práctica clínica. Estas implicaciones, por ejemplo, podrían ser la escasez de conocimientos técnicos para utilizar estos nuevos datos y herramientas de análisis. En la bibliografía se afirma que actualmente estos nuevos estudios no pueden sustituir a los datos de seguridad y eficacia generados por los ECA, pero pueden complementarlos incorporando información de un gran número de pacientes en un entorno clínico real. Este complemento permite medir otras dimensiones de seguridad, efectividad, o utilidad, en momentos distintos del proceso. Sin embargo, el alcance de esta “función complementaria” no se ha definido claramente, y el valor que aporta esta tecnología de datos puede ser bajo, variable o incluso engañoso, según el área terapéutica (en función de la cantidad y calidad de los datos) (Barea et al., 2019).

Hay muchos grupos de interés (*stakeholders*) interesados en el uso de esta nueva evidencia. En el marco de la evaluación de medicamentos, pueden definirse dos etapas: la pre-autorización y la post-autorización, dependiendo de si el medicamento aún debe ser aprobado por las autoridades reguladoras o si ya ha entrado en el mercado. En la primera etapa, los laboratorios que van a lanzar una nueva molécula generan pruebas con ECAs para conseguir la autorización. Ésta será llevada a cabo por un organismo oficial (en Europa, es la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como los organismos nacionales de evaluación). En la segunda etapa, una vez el medicamento es autorizado y está en el mercado, las instituciones que lo financian (gobiernos nacionales o regionales, hospitales, centros de atención primaria -dependiendo del sistema de salud de cada país-), pueden encargar informes sobre la efectividad del medicamento en la vida real, y no sólo en el entorno controlado de un ensayo clínico. Estos informes, que se encomiendan a organismos públicos de evaluación específicos, pueden generarse con esta nueva tecnología (Pérez et al., 2018).

El objetivo del presente trabajo es conocer cuáles son las fortalezas, debilidades, las oportunidades y las amenazas del *Big data* y DVR en lo que respecta al marco de evaluación de los medicamentos (eficacia, efectividad y seguridad). Esto se hará desde el punto de vista de los organismos reguladores (EMA / agencias nacionales de medicamentos) y de los organismos de evaluación, ya que son estos los que tienen la última palabra en la validación y el uso próspero de los estudios generados con esta nueva tecnología.

CONTEXTO

1. LA NUEVA ERA DE LOS DATOS SANITARIOS

El término “*Big data*” ha sido definido de múltiples maneras desde su acuñación. Una de las más completas quizá sea la de Jyoti (2017), quien lo define como un conjunto de nuevas tecnologías y arquitecturas diseñadas para “extraer valor de volúmenes muy grandes de una amplia variedad de datos permitiendo la captura, el descubrimiento y/o el análisis a alta velocidad”. Esta definición se considera completa porque destaca la importancia tanto de los datos como de la tecnología empleada para obtener valor; además incluye en la misma las características clásicas de los datos: las 3 Vs (Volumen, Variedad y Velocidad de generación) (Barea et al., 2019), que ahora se han incrementado a cinco (Veracidad y Valor) (Martínez-Sesmero, 2015).

Además de esta definición, se encuentran otras en la literatura que merecen consideración, tal y como especifican Barea et al. (2019):

- Raghupathi y Raghupathi (2014): “el *Big data* en el ámbito de la salud es el conjunto de datos que por su tamaño y complejidad son imposibles de manejar con el software y hardware tradicional”.
- Ghani et al. (2014): “grandes conjuntos de datos que durante la fase de diseño no fueron limitados en tamaño y ámbito. Una característica de

estos datos es que no han sido recogidos de forma específica para responder a ninguna pregunta de investigación o clínica, siendo cualquier hipótesis producto de un análisis posterior”.

- Los autores Baro et al. (2015) definen cuantitativamente el tamaño de la base de datos para que sea considerada *Big data*, siendo esta de un tamaño de $\log(n * p) \geq 7$, donde n es el número de individuos estadísticos y p es el número de variables. Los autores establecieron este umbral en base a una revisión de estudios y concluyeron que los conjuntos de datos que no cumplen con esta ecuación no tienen problemas relacionados con los métodos computacionales; en cambio, son solo grandes conjuntos de datos que en el pasado no se habrían considerado *Big data*.

Tabla 1: Tipos de datos en salud, adaptado de Peiró (2018) y Barea et al. (2019)

Datos estructurados	Datos semiestructurados y no estructurados
Asegurados/tarjeta sanitaria. Prescripción y dispensación. Registros hospitalarios: CMBD, ingresos, urgencias, hospitalización a domicilio, farmacia externa... Sistemas automatizados de órdenes médicas, equipos de laboratorio... Registros de incapacidad temporal... Registros de mortalidad. Otros registros específicos: vacunaciones, cribados, transporte sanitario, conciertos, diálisis, sensores de monitorización, de telemedicina, de programas... Datos de contactos con los Servicios Sanitarios: diagnósticos, visitas, y otros aspectos estructurados.	Imagen diagnóstica en PACS (imagen molecular) e informes asociados. Historia clínica electrónica: anotaciones médicas, gráficos, grabaciones y otros aspectos no estructurados [lenguaje natural]. Registros de monitorización continua o semi-continua (marcapasos, DAI...) y telemedicina. Ómicas: genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y microbiómica... Metadatos (cookies), buscadores web... Datos de APPs de salud, Facebook, hábitos (deportivos, sedentarismo, tabaquismo, ...) y otros.

Una pequeña parte del *Big data*, y específica del campo de la salud, es la denominada Datos de Vida Real (DVR). Los DVR son datos complementarios a los tradicionales ECA, que provienen de “estudios observacionales retrospectivos (por ejemplo, datos recogidos a partir de historias clínicas, registros de pruebas de laboratorios, o imágenes), prospectivos (registros de enfermedades en los que se recoge nueva información, de tratamientos, del uso de tecnologías diagnósticas o encuestas de salud) y ensayos clínicos pragmáticos (incluyendo pacientes procedentes de la práctica clínica habitual)” (Del Llano et al., 2016).

Es importante realizar esta diferenciación entre *Big data* y DVR pues las aproximaciones analíticas entre ambos datos son diferentes, tal y como se puede observar en la tabla 2:

Tabla 2: Diferencias en los enfoques Big data y DVR, adaptado de Peiró (2018) y Barea et al. (2019)

Big data en salud	DVR
• No hay una hipótesis inicial. • El método utilizado es inductivo. • No se persiguen las relaciones causales, se exploran las relaciones existentes en los datos (asociaciones y predicciones).	• Hay una hipótesis inicial. • El método utilizado es deductivo. • Se persiguen las relaciones causales.
• Tipos de datos utilizados en el análisis: – Grandes bases de datos estructuradas – Datos semiestructurados – Datos no estructurados (como lenguaje natural, audio, video, medidas de sensores, etc. (ver Tabla 1).	• Tipos de datos utilizados en el análisis: – Grandes bases de datos estructuradas (ver Tabla 1).
• Objetivos habitualmente descriptivos o predictivos (identificación de asociaciones, incluyendo la determinación de patrones).	• Objetivos descriptivos, predictivos y también de inferencia causal.

2. EVIDENCIA GENERADA A PARTIR DEL *BIG DATA* Y LOS DVR

Antes de analizar el papel de estos grandes datos y estudios de DVR en la evaluación de los medicamentos, es pertinente explorar cómo se está aplicando, en términos generales, en el campo de la salud. Por lo tanto, a continuación, se presenta una revisión no sistemática de la literatura. El propósito de esta revisión es responder a estas tres preguntas:

1. ¿Se están utilizando grandes volúmenes de datos y/o estudios de DVR en la investigación de la salud? En caso afirmativo, ¿en qué esferas del sector de la salud se están llevando a cabo las iniciativas actuales?
2. ¿Con qué propósito se utilizan estos estudios?
3. ¿Se ha generado ya evidencia a partir de *Big data* y DVR para el área de evaluación de medicamentos?

En cuanto a la primera pregunta, la respuesta es afirmativa. En una reciente revisión de revisiones sistemáticas (Barea et al., 2019) se reporta que hay muchas iniciativas en el ámbito de la salud que están utilizando nuevas formas de investigación que, debido a la magnitud de los datos y las características del análisis, pueden considerarse *Big data*. Los autores destacaron tres áreas de la salud como las más presentes en la literatura: psiquiatría (tres revisiones sistemáticas de trabajos originales), cirugía (cinco revisiones sistemáticas de trabajos originales) y enfermedades cardiovasculares (dos revisiones sistemáticas de trabajos originales).

En cuanto a la segunda pregunta, hay un área que destaca en la aplicación de esta tecnología: la Inteligencia Artificial aplicada a la toma de decisiones clínicas (Benavent et al., 2020). Según los autores, estos estudios destacan especialmente en:

- Diagnóstico por imagen médica: por ejemplo, la vigilancia de la respuesta del tumor al tratamiento de quimioterapia mediante un análisis computacional de imágenes de ultrasonido (Huber et al., 2000).
- Pruebas de laboratorio: por ejemplo, la clasificación de los leucocitos maduros o inmaduros según los parámetros morfológicos (Bins et al., 1983).

- Proteómica: por ejemplo, la detección precoz del cáncer de próstata mediante la identificación de patrones en las proteínas séricas detectadas por espectrometría (Banez et al., 2003).
- Emergencias: por ejemplo, la predicción de riesgo de neumonía y de rehospitalización a los 30 días mediante diferentes técnicas de Machine Learning (Caruana et al., 2015).
- Pronóstico de enfermedades: por ejemplo, modelando la progresión de las enfermedades crónicas a través de un algoritmo de aprendizaje no supervisado (Wang et al., 2014).

A la vista de los resultados, esta tecnología se puede considerar un prometedoro instrumento de apoyo clínico para realizar la actividad asistencial, así como para minimizar errores de diagnóstico y elección de terapia, además de ayudar a predecir acontecimientos sanitarios.

En cuanto a la tercera pregunta, existen algunas iniciativas que persiguen resultados de las intervenciones medidos en efectividad a través de DVR. Un ejemplo de ello es la iniciativa *Sentinel*, promovida por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), para la evaluación de la efectividad de los productos médicos regulados una vez han sido autorizados. El sistema *Sentinel* se define como “un sistema de vigilancia activa que utiliza herramientas de consulta rutinarias y datos electrónicos preexistentes de salud de múltiples fuentes para vigilar la seguridad de los productos médicos regulados”.¹

Otra iniciativa interesante es el programa OHDSI (Observational Health Data Sciences and Informatics). Es un programa de carácter interdisciplinar y colaborativo en el que participan múltiples *agentes*, y su objetivo es extraer el máximo valor de los datos de salud a través de análisis a gran escala, y mediante código abierto. De esta manera, OHDSI ha establecido una red internacional de investigadores y bases observacionales de datos sanitarios, cuya coordinación se centraliza en la Universidad de Columbia.² En la metodología “target trial”, la inferencia causal a partir de grandes bases de datos observacionales busca

1 Extraído de <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/about>

2 Consultado en <https://www.ohdsi.org/>

responder a preguntas de interés clínico, remediando los ensayos clínicos. Un excelente ejemplo de ello es el estudio sobre vacunación de COVID-19, en el cual se incluyeron todos los vacunados durante un período de mes y medio, hasta sumar un total de 596,618 personas, y se emparejaron con controles no vacunados. Tras ello, se observó que la efectividad estimada en la prevención de muerte por COVID-19 fue del 72% después de la primera dosis de la vacuna. Con ello, el estudio concluye que, en un entorno de vacunación masiva a nivel nacional, la vacuna de ARNm BNT162b2 es efectiva en vida real, arrojando resultados consistentes con los del ensayo clínico (Dagan et al., 2021).

A nivel europeo destaca EudraVigilance, que consiste en un sistema de gestión y análisis de la información sobre las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos autorizados o en estudio en ensayos clínicos en el Espacio Económico Europeo³.

En el contexto español, también se están produciendo investigaciones en esta línea. Por ejemplo, cabe destacar la de García-Sempere et al. (2016), que mediante DVR han evaluado la adherencia y los resultados de salud de diferentes cohortes de pacientes con tratamientos para osteoporosis. Cabe resaltar la reciente publicación de la actualización de la regulación sobre estudios observacionales post-comercialización sobre medicamentos y productos farmacéuticos a nivel nacional⁴.

Hasta la fecha, esta tecnología está empezando a aplicarse en el campo de la evaluación de medicamentos y se integrará con las metodologías tradicionales en el futuro a medio plazo (Pérez et al., 2018). Sin embargo, todavía hay muy poca literatura en la que se publiquen los resultados, como se afirma en la revisión sistemática realizada por Barea et al. (2019).

3. *BIG DATA Y DVR EN LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS: ¿QUIÉN ES QUIÉN?*

Esta sección tiene por objeto definir la labor de todos los agentes que participan en la evaluación de un medicamento y sus fases: desde la investigación preclínica hasta la fase de aprobación y comercialización.

3 Consultado en <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/access-eudravigilance-data>

4 Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano (<https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/11/03/957>)

Los nuevos medicamentos, desde el momento en que se desarrollan hasta que se administran al paciente, se evalúan en dos grandes etapas. En la primera etapa, se debe demostrar su seguridad y eficacia, es decir, que el medicamento funciona y que no es perjudicial para el paciente. A nivel europeo, esta evaluación es realizada por las autoridades europeas mediante la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Todos los organismos europeos acordaron un proceso de autorización central, ya que se pretende que Europa sea un mercado único. Este hecho no impide que las autoridades de los Estados miembros de la Unión Europea (UE) puedan adoptar medidas reglamentarias propias en el ámbito de su competencia para, por ejemplo, regular los precios en cada país, hacer cumplir ciertos requisitos para los medicamentos o el envasado antes de su distribución, o posicionarse sobre el valor añadido y la oportunidad de que el sistema de salud financie el suministro de ese medicamento.

En cuanto al proceso de evaluación, el laboratorio que ha desarrollado el nuevo medicamento tiene que aportar evidencia, de forma regulada, a estos organismos. Así, tras la evaluación, decidirán si el medicamento es autorizado para su administración al paciente (Hernández et al., 2015). La autorización permite el acceso al mercado, pero no significa que haya financiación ni administración a los pacientes dentro de ningún esquema de seguro (ni privado ni público, y sobre todo público). La decisión sobre su administración al paciente dependerá de las evaluaciones que hagan los pagadores sobre su relación coste-efectividad, los impactos organizativos y presupuestarios, la pertinencia, la equidad y la accesibilidad, la relación coste-oportunidad con otras tecnologías, etc. Las decisiones sobre la financiación y la prestación de servicios ya sean nuevos dispositivos, intervenciones o productos farmacéuticos, se evalúan desde la perspectiva de la población, por lo que se valoran los posibles efectos y repercusiones en el sistema de salud en su conjunto. Además, en muchos casos, no hay información sobre la eficacia comparativa, ya que muchos estudios se realizan en comparación con un placebo, lo que limita la interpretación y la utilidad de sus resultados. El coste de su adquisición se convierte en un criterio importante a la hora de decidir qué medicamento debe suministrarse al paciente. Según el país, los informes sobre la recomendación de adquisición pueden ser vinculantes.

Tabla 3: Enfoques en la evaluación de medicamentos.

	Etapla 1: Autorización	Etapla 2: Adquisición
Organismo encargado	• EMA • Agencias nacionales de medicamentos de cada país europeo	• Gobiernos nacionales y regionales • Hospitales • Centros de atención primaria. Pueden generar sus propios informes, o pueden pedir a las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (distintas de la agencia nacional de medicamentos) que realicen el informe.
Evidencia evaluada	Seguridad, eficacia	Efectividad, coste-efectividad
Papel	Autorización	Recomendaciones de adquisición
Decisiones vinculantes	Sí	Depende del país*

* En España, los informes encargados por los compradores a las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (hay 6 agencias públicas regionales y una de carácter nacional) no son vinculantes. En Inglaterra, por ejemplo, las recomendaciones del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) sí lo son.

3.1 AUTORIDADES ENCARGADAS DE LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Según su sitio web oficial, “La misión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es fomentar la excelencia científica en la evaluación y supervisión de medicamentos, en beneficio de la salud pública y animal en la Unión Europea (UE).”⁵ “Los comités científicos de la EMA proporcionan recomendaciones independientes sobre medicamentos para uso humano y veterinario, basadas en una evaluación científica exhaustiva de los datos. Las evaluaciones de la Agencia de las solicitudes de autorización de comercialización presentadas a través del procedimiento centralizado sientan las bases para la autorización de medicamentos en Europa. También sustentan importantes decisiones sobre medicamentos comercializados en Europa, remitidas a la EMA mediante procedimientos de derivación. La EMA coordina las inspecciones en relación con la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización o los asuntos remitidos a sus comités.”

El trabajo científico de la Agencia se divide en siete comités: Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP); Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC); Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP); Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP); Comité de Medicamentos a Base de Plantas (HMPC); Comité de Terapias Avanzadas (CAT); y Comité Pediátrico (PDCO).

En la descripción de sus responsabilidades, la EMA también hace explícito de lo que no está a cargo, dejando claro que “no todos los aspectos de la regulación de medicamentos en la UE son competencia de la Agencia”. La autorización de medicamentos se puede lograr a través de dos vías principales: una ruta centralizada y una ruta nacional (detalladas en las Tablas 4 y 5).

Tabla 4: Diferencias entre el procedimiento de autorización nacional y centralizado.

Procedimiento de autorización centralizado	Procedimientos de autorización nacionales
Las empresas farmacéuticas envían una única solicitud de autorización de comercialización a la EMA. Esto permite al titular de la autorización de comercialización comercializar el medicamento y ponerlo a disposición de pacientes y profesionales sanitarios en toda la UE sobre la base de una única autorización de comercialización. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA o el Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) llevan a cabo una evaluación científica de la aplicación y dan una recomendación sobre si el medicamento debe comercializarse o no. Una vez concedida por la Comisión Europea, la autorización de comercialización centralizada es válida en todos los Estados miembros de la UE, así como en los países del Espacio Económico Europeo (EEE) de Islandia, Liechtenstein y Noruega.	La mayoría de los medicamentos disponibles en la UE fueron autorizados a nivel nacional, ya sea porque fueron autorizados antes de la creación de la EMA o porque no estaban en el ámbito del procedimiento centralizado. Cada Estado miembro de la UE tiene sus propios procedimientos de autorización nacionales.

Adaptado de www.ema.europa.eu/en

Tabla 5: Alcance del procedimiento de autorización centralizado.

Es obligatorio para:	Es opcional para otros medicamentos:
Medicamentos humanos que contienen un nuevo principio activo para tratar: • Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) • Cáncer • Diabetes • Enfermedades neurodegenerativas • Disfunciones autoinmunes y otras disfunciones inmunes • Enfermedades virales	Que contengan nuevos principios activos para indicaciones distintas a las indicadas anteriormente.
Medicamentos derivados de procesos biotecnológicos, como la ingeniería genética.	Que se traten de una importante innovación terapéutica, científica o técnica.
Medicamentos de terapia avanzada, como terapia génica, terapia de células somáticas o medicamentos de ingeniería de tejidos.	Cuya autorización sería de interés para la salud pública o animal a nivel de la UE.
Medicamentos huérfanos (medicamentos para enfermedades raras).	
Medicamentos veterinarios para su uso como potenciadores del crecimiento o del rendimiento.	

Adaptado de www.ema.europa.eu/en

La EMA afirma que hoy en día, “la gran mayoría de los medicamentos nuevos e innovadores pasan por el procedimiento de autorización centralizado para poder comercializarse en la UE”.

3.2 ¿QUÉ TIPO DE EVIDENCIA EVALÚAN LAS AUTORIDADES? EL EJEMPLO DE ESPAÑA

Además de los procesos de autorización descentralizados, las agencias nacionales de medicamentos de la UE también tienen responsabilidades cuando se exige un proceso centralizado. Cuando un laboratorio solicita un proceso de autorización centralizado, las evaluaciones científicas son asumidas por dos

Estados miembros, que envían sus informes a los demás Estados miembros. Un comité científico, que depende de la EMA, es el encargado de preparar los dictámenes de ésta sobre cualquier tema relativo a la evaluación del medicamento. Una vez emitida una opinión técnica positiva, es la Comisión Europea la que otorga al solicitante una autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea (AEMPS, 2014).

Dado que el papel de las agencias nacionales es importante en el proceso de autorización, a continuación, se presenta el caso específico de España. El informe de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) de 2014 sobre la regulación de los Medicamentos y Productos Sanitarios en España, afirma que se realizan una media de 1.800 nuevas autorizaciones anuales de medicamentos. De esta cifra, el 55% sigue procedimientos descentralizados o de reconocimiento mutuo, el 33% sigue el procedimiento nacional y alrededor del 12% sigue el procedimiento centralizado (AEMPS, 2014).

De acuerdo con la AEMPS (2014), un medicamento que pretende ser autorizado debe pasar por varias etapas de investigación para demostrar su calidad, eficacia y seguridad. Las fases de la investigación de medicamentos abarcan investigación básica, ensayos preclínicos y ensayos clínicos en humanos y animales. Todo ensayo clínico debe ser autorizado por la AEMPS antes de su ejecución. La evidencia específica que debe proporcionarse en cada etapa se detalla en la Tabla 5.

Tabla 6: Evidencia específica exigida en cada paso de la autorización

Investigación básica	El descubrimiento de un nuevo medicamento implica procesos como la identificación de candidatos, su síntesis, caracterización, rastreo y pruebas de eficacia terapéutica. A pesar de los avances en tecnología y en conocimiento de los sistemas biológicos se trata de un proceso largo y con una tasa de éxito muy baja. De forma aproximada, se estima que por cada 10.000 moléculas en la etapa de investigación básica sólo 250 entrarán en la siguiente etapa de investigación preclínica.
-----------------------------	--

(continúa en la pág. siguiente)

Estudios preclínicos	Tras la investigación básica, las moléculas que resultan más prometedoras son estudiadas en animales de experimentación y en modelos de laboratorio para evaluar su seguridad y actividad biológica. Estos estudios pretenden conocer los efectos del medicamento a distintas dosis en diferentes órganos y sistemas, o cómo se va a distribuir o eliminar el medicamento en el organismo. Se hacen estudios químicos y farmacéuticos sobre el compuesto para conocer su estabilidad o pureza, pruebas de fabricación para determinar si será posible fabricarlo a gran escala, y estudios para preparar la formulación adecuada para su administración. El principal objetivo de estos estudios es evaluar de forma rigurosa la seguridad del compuesto y las expectativas de eficacia antes de empezar los ensayos clínicos en humanos. Esta fase puede llegar a durar 3 años o más y hay miles de compuestos que nunca pasan a la siguiente fase. Se estima que, por cada 250 compuestos en preclínica, sólo 5 entrarán en la siguiente etapa de investigación clínica. En su conjunto el periodo de tiempo requerido en las etapas de investigación básica y preclínica es de unos 6 años.
Ensayos clínicos	Los ensayos clínicos son necesarios para conocer si el comportamiento del medicamento es adecuado y si consigue realmente eficacia en el tratamiento de la enfermedad para la que se dirige con un perfil aceptable de reacciones adversas. Ese comportamiento se estudia en las personas a las que va destinado, en el caso de los medicamentos de uso humano, o en las diferentes especies animales de destino, en el caso de los medicamentos veterinarios. Para comenzar con los diferentes estudios clínicos las compañías deben presentar ante las agencias reguladoras, como la AEMPS en España, sus solicitudes de autorización. En ellas incluyen los resultados de las etapas anteriores de investigación y un plan detallado de cómo se van a realizar los estudios clínicos. En el caso de medicamentos de uso humano, además de la autorización de la AEMPS, tanto el diseño como la forma en la que los ensayos se llevan a cabo son supervisados por comités éticos de investigación clínica que garantizan el respeto a los derechos y el bienestar de los participantes. En la etapa de investigación clínica se distinguen tres fases, y cuyas principales características según se trate de medicamentos de uso humano son las siguientes:

(continúa en la pág. siguiente)

- Fase I
 - Clásicamente se realizan en un número pequeño de voluntarios sanos (entre 20 y 100). Tienen el objetivo de conocer el rango de dosis (dosis más baja a la que actúa y la más alta a la que puede ser tomada sin causar daño) y cómo se comporta el medicamento en el organismo: absorción, distribución, metabolismo y eliminación.
- Fase II
 - Son exploratorios de eficacia. Se realizan en varios cientos de pacientes y su objetivo es establecer una prueba de si el tratamiento es eficaz. Además, se evalúan los efectos secundarios, búsqueda de dosis adecuadas y duración necesaria de tratamiento.
- Fase III
 - Son ensayos confirmatorios de eficacia que se realizan en un número importante de pacientes (varios miles), distribuidos en grupos según estén expuestos al nuevo medicamento o a un medicamento ya conocido para tratar esa enfermedad (o a placebo) para obtener evidencia o pruebas definitivas sobre su eficacia y seguridad. Suelen durar entre 1 y 4 años.

Extraída de AEMPS (2014)

Una vez completadas con éxito las etapas de la investigación de nuevos medicamentos, queda un último paso, según la AEMPS (2014): “una vez superadas con éxito las etapas de investigación del medicamento descritas en el punto anterior, para comercializar un medicamento, es preciso solicitar una autorización aportando en un expediente todos los resultados de la investigación sobre el medicamento, los datos sobre su fabricación, un plan de gestión de riesgos y, en general, toda la documentación que demuestra el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para su autorización”.

Durante el proceso de evaluación, la AEMPS revisa los datos disponibles procedentes tanto de la fase preclínica como de los ensayos clínicos y la información sobre su fabricación y controles químicos y farmacéuticos, pudiendo someter a análisis al medicamento, sus materias primas o producto intermedio en los laboratorios oficiales de control de la propia agencia o a inspección las instalaciones donde se fabrique el medicamento de que se trate o sus principios activos.

Cuando la evaluación de un medicamento concluye favorablemente, se emite una autorización para su comercialización que incluye las condiciones establecidas por la AEMPS para su uso adecuado (dosis, precauciones, contraindicaciones...). Estas condiciones quedan recogidas en la información sobre el uso del medicamento destinada a los profesionales sanitarios (disponible en la ficha técnica) y a los pacientes (en el prospecto de cada medicamento).

4. ¿POR QUÉ ES RELEVANTE ESTA NUEVA TÉCNICA PARA LA EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS?

La llegada de nuevos medicamentos ha experimentado un notable crecimiento desde finales del siglo XX hasta la actualidad (Taylor, 2015). Además, las autorizaciones en los países desarrollados han modificado los marcos regulatorios para que los resultados de la investigación clínica en nuevos medicamentos se transfieran rápidamente. Esto permite que las innovaciones estén disponibles para los pacientes con una mínima, pero suficiente, cantidad de datos preclínicos y clínicos (Pérez et al., 2018).

Si bien la eficiencia de los métodos bioestadísticos se ha incrementado notablemente, existe cierta escasez de evidencia cuando el medicamento llega al mercado (Del Llano et al., 2016). Esta afirmación también está confirmada por voces autorizadas del Ministerio de Sanidad español. Según un miembro asesor, “las autoridades (es decir, las agencias reguladoras) deben lidiar con una gran incertidumbre porque cada vez se autorizan más medicamentos en fase II (la fase en la que se explora la eficacia de los medicamentos en varios cientos de pacientes)”.⁶

Además, un número importante de estas autorizaciones están condicionadas. La aprobación condicional de la EMA es una herramienta reguladora “desarrollada para otorgar autorizaciones europeas de comercialización de medicamentos sobre la base de datos incompletos con el fin de permitir el acceso temprano a nuevos tratamientos” (Comisión Europea, 2006). A través de esta herramienta, el laboratorio que posee la autorización de la EMA

⁶ Julio 2018. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2018/07/05/sanidad-hacienda-y-ccaa-destacan-la-falta-de-evidencia-con-la-que-se-aprueban-los-nuevos-medicamentos>

para comercializar un nuevo medicamento se compromete a seguir aportando nuevas evidencias sobre la eficacia, efectividad y seguridad del medicamento una vez que se esté aplicando a pacientes fuera de los ECA para confirmar si los supuestos beneficios que se presentaron en los ECA se dan en la práctica clínica habitual. Observando la evolución de estas autorizaciones condicionales, casi todas permanecen en la misma etapa, lo que significa que aún no se ha aportado ninguna prueba extra para cambiar el estado al definitivo “aprobado”. Además, en el momento de la aprobación, “hay pruebas limitadas que respaldan el balance beneficio-riesgo positivo” en la mayoría de estos casos (Banzi et al., 2015). Estos autores también encontraron varias inconsistencias en los criterios a la hora de otorgar autorizaciones condicionales, además de retrasos en el cumplimiento de obligaciones específicas impuestas al momento de la aprobación. No obstante, la autorización de la EMA para este tipo de medicamentos solo se otorga si cumplen con todos los requerimientos establecidos.

Es en este contexto de incertidumbre asociada a la I+D, es cada vez más importante que los datos de eficacia de los ECA tengan que complementarse con datos de efectividad (resultados en la práctica clínica habitual) para conocer los efectos terapéuticos reales y finales de los medicamentos (Pockock y Elburne, 2000). Históricamente, la evidencia sobre la que se han apoyado las evaluaciones de eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas se ha extraído de los ECA: son el patrón de oro para definir estos indicadores. Sin embargo, los ECA tienen algunas limitaciones. En primer lugar, tienen una potencial falta de representatividad de las condiciones contextuales en las que finalmente se suministrará el medicamento (es decir, la validez externa o transferibilidad de los resultados de los pacientes estudiados al resto de pacientes). Además, están limitados por su diseño (se debe establecer un grupo de control y controlar proactivamente todos los factores contextuales y del entorno) o por su alcance (el estudio se limita a lo que es factible, es decir, los costes que pueden ser manejados por los investigadores, la población que se puede reclutar, etc.). Con la aparición de estas nuevas fuentes de datos y metodologías de análisis, se están desarrollando estudios complementarios que aportan conocimiento de la efectividad y seguridad de las intervenciones, en el ámbito de la práctica clínica habitual (Pérez et al., 2018). Esta nueva tecnología se está posicionando últimamente como potencialmente útil para

definir el alcance terapéutico real de cada medicamento disponible; sin embargo, todavía es demasiado pronto para definirlo con precisión. Además, desde el punto de vista del comprador de los medicamentos, la existencia de esta nueva tecnología puede ayudar a renegociar los precios de adquisición, basados en la efectividad en la vida real y no en los resultados de un ensayo clínico controlado.

5. POSICIÓN OFICIAL SOBRE EL PAPEL DEL BIG DATA PARA LA EVALUACIÓN Y SUPERVISIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA UE

Un reciente documento oficial publicado por la EMA y la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA, según sus siglas en inglés) presenta una hoja de ruta para la futura implementación de la evidencia generada con *Big data* y DVR en la evaluación de medicamentos en base a recomendaciones elaboradas por seis grupos de trabajo. Este documento da pistas sobre cómo se están preparando las autoridades. Según el informe, (HMA-EMA, 2019), “Las recomendaciones comienzan con la estandarización de datos con el fin de definir y, cuando sea posible, mejorar la calidad de los datos y avanzar hacia acciones para promover el intercambio de datos, el acceso y permitir un procesamiento y análisis de *Big data* sólidos. Además, en todos los dominios de *Big data*, es necesario garantizar que la red reguladora europea desarrolle y mantenga la experiencia suficiente para guiar, interpretar y evaluar críticamente el *Big data*.”

La declaración de la EMA sobre los desafíos más cercanos relacionados con la inclusión de esta tecnología es clara:

- Datos genómicos y proteómicos: *“si bien la vinculación de datos fue un tema común, se enfatizó en la necesidad de vincular los datos genómicos con los resultados clínicos; otros desafíos adicionales son los de lograr la oportuna actualización de la información genómica clínicamente relevante en la información del medicamento y definir estándares de desempeño para diagnósticos complementarios. Para la proteómica, la necesidad clave es conseguir estándares técnicos y analíticos y, a medida que aumenta su utilización, también será necesaria una provisión de orientación regulatoria para promover el desarrollo de biomarcadores*

proteómicos validados. La gran mayoría de los ensayos clínicos nunca se envían como parte de una solicitud regulatoria y las actividades de estandarización son críticas para aumentar la interoperabilidad de los datos y facilitar su intercambio.”

- *DVR: “para los datos observacionales, a menudo denominados datos de la vida real, que incluyen datos de historias clínicas electrónicas, existen una necesidad urgente de permitir el acceso oportuno a datos representativos de la población europea, pero también de aumentar la capacidad para analizar e integrar dicha evidencia en toma de decisiones a lo largo del ciclo de vida del producto. Las bases de datos de notificaciones espontáneas de reacciones adversas a fármacos ya cumplen con los estándares obligatorios, pero el creciente volumen de informes requiere nuevos enfoques analíticos para analizarlos y vincularlos de manera eficiente y, en particular, explotar los datos contenidos en narrativas de casos no estructurados.”*
- *Usables: (Wearables): “Existen oportunidades para que la salud móvil / dispositivos portátiles proporcionen nuevas medidas de resultado y registren factores de estilo de vida que actualmente no son posibles de capturar de manera confiable a través de otros medios, pero es necesario definir estándares si estos datos se van a utilizar para solicitudes regulatorias.”*
- *Datos de redes sociales: “La aplicación más natural de los datos de las redes sociales es para farmacovigilancia y detección de señales, pero se requiere más investigación para identificar áreas específicas en las que dichos datos agregarán mayor valor. Está claro que los grandes conjuntos de datos varían en estructura y calidad y, por lo tanto, algunos serán más inmediatamente relevantes para la toma de decisiones regulatorias. Por lo tanto, se requiere priorización de las actividades, que deben basarse en acciones en curso y, cuando sea posible, un vínculo con las estructuras existentes, para tener soluciones de manera oportuna. En particular, el informe actual establece «qué» debe abordarse, pero «el cuál», «el cómo» y «el cuándo» necesitarán más trabajo y, como tal, el mandato para el Grupo de Trabajo Conjunto de Big data HMA-EMA ha sido extendido.”*

La conclusión del documento de la EMA parece alentadora: “El alcance del trabajo es amplio y urgente, pero no debemos alejarnos de estos desafíos; en algunas áreas, ya nos estamos moviendo en la dirección correcta, pero no de una manera consistente y consolidada y, por lo tanto, debemos prevenirnos de volver al status quo. Más bien, cuando se nos desafía con nuevas posibilidades científicas y tecnológicas, debemos involucrarnos para asegurarnos de que tenemos la capacidad y la capacidad de guiar, analizar, interpretar y brindar beneficios a los pacientes a partir de los datos generados. De esta manera, mejoraremos nuestra toma de decisiones y mejoraremos nuestros estándares probatorios.”

Más recientemente, a finales del año 2020, la EMA organizó un foro (*EU Big data Stakeholder Forum*) con el objetivo de dar a los agentes interesados la oportunidad de proporcionar información sobre las recomendaciones de HMA-EMA y las perspectivas de su aplicación. Durante el foro, diferentes agentes presentaron lo que consideraban prioridades, oportunidades y riesgos, así como áreas de colaboración y compromiso. Se publicó posteriormente un documento de resumen del foro, que recopila los puntos clave presentados por los agentes durante el mismo. En él se recogen los temas presentados de manera general, así como algunos temas específicos que surgieron en algunos grupos de agentes. Los DVR fueron un tema de interés en relación con proyectos con expectativas de mejorar los resultados en salud de todos los ciudadanos europeos, como el proyecto *Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU)*, el cual se centra en proporcionar una plataforma sostenible para acceder y analizar los datos sanitarios de toda la UE. Así, la identificación rápida de pacientes para ECA a nivel de la UE se prevé que mejore la capacidad de respuesta a las crisis sanitarias. Los agentes señalaron algunos obstáculos y retos para la aplicación de los ECA, como la representatividad de los datos, la solidez de los métodos de estudio o la regulación a la accesibilidad de la evidencia. En general, los agentes se mostraron de acuerdo en reconocer el valor de los DVR como complemento de los ensayos clínicos en la investigación farmacológica⁷.

7 Enero 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/summary-report-eu-big-data-stakeholder-virtual-forum_en.pdf

Como consecuencia de la evolución en investigación que ha supuesto la llegada del *Big data*, las autoridades han comenzado a posicionarse en cuanto a la regulación de las metodologías de inteligencia artificial que vienen derivadas del manejo de grandes cantidades de datos. Dado que estas metodologías apuntan a ser herramientas diagnósticas, tienen que cumplir criterios de seguridad y eficacia. Por ello, la FDA ha publicado a comienzos de 2021 un plan de acción para centrarse en aspectos regulatorios del uso de *Software as a Medical Device* (SaMD) basado en técnicas de inteligencia artificial. En el documento se resumen los comentarios recibidos por agentes en dicho ámbito y describen un plan de acción para avanzar en el desarrollo de IA en SaMD⁸.

Las recientes acciones llevadas a cabo por las agencias regulatorias refuerzan la necesidad de abordar el tema tratado en este informe, e incluso pueden servir como un resultado parcial del objetivo fijado. El comunicado publicado por la EMA define el punto de partida en la extracción de los resultados de este informe. A partir de una serie de entrevistas con diversos expertos en la materia, los resultados presentados buscan profundizar en el estado del arte, de forma ordenada.

6. ENFOQUE: ANÁLISIS DAFO

El enfoque seguido en el presente trabajo se conoce como DAFO: fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas (orden derivado del inglés SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) (Pickton y Wright, 1998). El análisis DAFO surge de las ciencias empresariales, donde se desarrolló para aportar evidencia y apoyar el proceso de toma de decisiones estratégicas para la empresa. Según el medio Business News Daily, “se podría emplear un DAFO antes de comprometerse con cualquier tipo de acción empresarial, ya sea que estén explorando nuevas iniciativas, renovando políticas internas, considerando oportunidades para pivotar, o alterando un plan a mitad de camino de su ejecución. A veces es aconsejable realizar un análisis DAFO general solo para verificar el panorama actual en el que se encuentra su negocio.”

8 Enero 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145022/download>

Dado que el objetivo de este proyecto es posicionar esta nueva tecnología en el marco de la evaluación de medicamentos, el enfoque DAFO parece adecuado. Sin embargo, se han considerado otros enfoques similares.

El Cuadro de Mando Integral es un sistema de gestión empresarial desarrollado para lograr objetivos estratégicos a largo plazo mediante la evaluación conjunta de cuatro medidas: desempeño financiero, conocimiento del cliente, procedimientos comerciales internos e innovación y aprendizaje (Kaplan y Norton, 2007).

Las Cinco Fuerzas de Porter son una herramienta estratégica que se utiliza para posicionar a una empresa dentro de su industria, en términos de competencia y rivalidad. Es muy útil valorar una industria como oportunidad de inversión (Porter, 2008). Por lo tanto, las Cinco Fuerzas son:

1. Poder de negociación de compradores / clientes
2. Poder de negociación de proveedores / vendedores
3. La amenaza de nuevos competidores
4. La amenaza de los productos sustitutos
5. Rivalidad entre competidores

Estos métodos se han descartado pues están diseñados para ser aplicados en el entorno empresarial puro –el Cuadro de Mando Integral es una medida de desempeño y las Cinco Fuerzas de Porter son una medida de rentabilidad–. En comparación con el DAFO, no parecen ser la mejor opción.

Volviendo al análisis DAFO, su esquema básico se puede observar en la Tabla 7. Este enfoque clasifica los eventos que ocurren tanto dentro como fuera de la empresa como favorables o perjudiciales. Así:

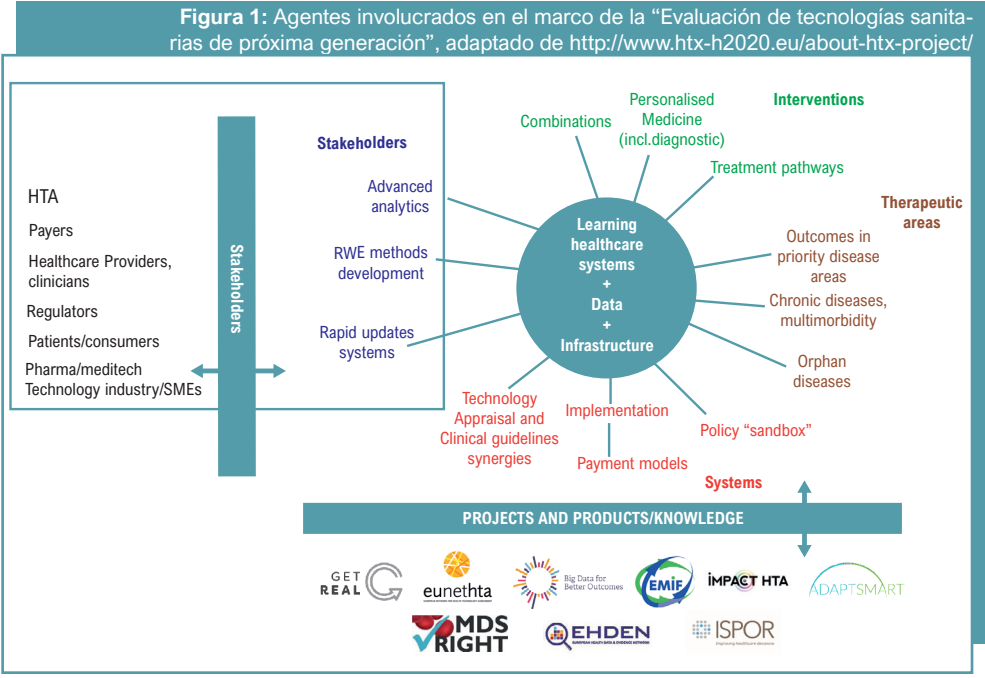
- Los eventos que ocurren dentro de la empresa y son útiles se consideran fortalezas;
- Los eventos que ocurren dentro de la empresa y son perjudiciales se consideran debilidades;

- Los eventos que ocurren fuera de la empresa y son útiles se consideran oportunidades;
- Los eventos que ocurren fuera de la empresa y son perjudiciales se consideran amenazas.

Tabla 7: Esquema DAFO básico.

	Beneficioso (para lograr un objetivo)	Perjudicial (para lograr un objetivo)
Origen interno (empresa)	Fortalezas	Debilidades
Origen externo (entorno)	Oportunidades	Amenazas

En este caso, esta nueva tecnología no corresponde a una empresa privada; más bien, se trata de un nuevo factor que se espera que cambie el paradigma en la evaluación de medicamentos y en el que están involucrados diversos actores (ver figura 1). Por tanto, es necesario definir qué perspectiva es la más relevante para este caso. Entre los agentes, se consideran dos como los más importantes: los generadores de la evidencia (industria farmacéutica, universidad, centros de investigación, y otros grupos de trabajo) y reguladores y evaluadores de la evidencia (instituciones como EMA, agencias nacionales de medicamentos o agencias de evaluación de tecnologías sanitarias).



Se ha decidido desarrollar el análisis DAFO desde el punto de vista del regulador y evaluador ya que es el agente del que depende la aplicación real de nueva evidencia. Si la EMA u otras agencias reguladoras y evaluadoras no consideran relevante esta evidencia, entonces los esfuerzos de la industria y otros generadores de *Big data* serían inútiles.

Tabla 8: Esquema DAFO adaptado.		
	Beneficioso (para lograr un objetivo)	Perjudicial (para lograr un objetivo)
Origen interno (EMA, otras agencias de autorización o evaluación)	Fortalezas	Debilidades
Origen externo (entorno)	Oportunidades	Amenazas

METODOLOGÍA

1. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN

Al abordar un proyecto de investigación a pequeña escala sobre ciencias sociales, se pueden seguir diferentes estrategias. Según la literatura especializada, existen diferentes métodos para identificar la estrategia de investigación ideal para llevar a cabo el proyecto. Por ejemplo, Yin (2014) recomienda basar la decisión en el cumplimiento de tres condiciones: la forma de la pregunta de investigación, la necesidad de control sobre los eventos conductuales y el grado de enfoque en los eventos contemporáneos.

Para abordar este problema de investigación, se han evaluado ocho estrategias encontradas en Denscombe (2010) y una encontrada en Johannesson & Perjons (2014): encuestas, estudios de casos, experimentos, etnografía, fenomenología, teoría fundamentada, investigación-acción, métodos mixtos y ciencia basada en el diseño.

La estrategia de investigación elegida para realizar este estudio es la encuesta. Según Denscombe (2010), las tres características principales de las encuestas son:

1. Tienen una cobertura amplia e inclusiva.

2. Se hacen en un momento específico.
3. Implican la realización de investigación empírica.

Dado que el propósito de esta investigación es responder a la pregunta “¿cuáles son las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas del Big data y DVR, en el marco de la evaluación de medicamentos (eficacia, efectividad y seguridad), desde el punto de vista de reguladores (EMA / agencias nacionales de medicamentos) y evaluadores (recomendadores de adquisiciones)?”, las tres características de las encuestas parecen apropiadas.

Primero, aunque el marco de estudio es concreto (evaluación de medicamentos), la pregunta de investigación requiere una amplia cobertura. Se pueden encontrar ilimitadas fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas. La voluntad de la investigación es no limitar el número de resultados obtenidos. En segundo lugar, el papel del Big data y DVR en la evaluación de medicamentos está cambiando con el tiempo. A partir del análisis DAFO, se busca fotografiar la situación en un momento específico en el tiempo: el actual. En tercer lugar, para obtener una respuesta a la pregunta de investigación formulada, es necesario extraer nueva información. Por tanto, esta investigación es empírica.

Además, esta estrategia permite utilizar una amplia variedad de métodos de investigación. Concretamente, cuestionarios, entrevistas, documentos y observación (Denscombe, 2010, p. 8).

Por estos motivos, las encuestas se han considerado el método más adecuado para realizar la investigación. Como refuerzo, esto se afirma en Denscombe (2010, p. 8): “en esencia, las encuestas se refieren a un enfoque particular –no a los métodos– un enfoque en el que hay una investigación empírica perteneciente a un momento dado que tiene como objetivo incorporar datos lo más amplios e inclusivos posible.”

2. MÉTODO DE RECOPIACIÓN DE DATOS: ENTREVISTAS

Según Denscombe (2010), existen diferentes tipos de encuestas. Las más comunes son: cuestionarios postales, encuestas por Internet, entrevistas cara a cara, entrevistas telefónicas, documentos y observaciones. En este caso se ha

optado por entrevistas telefónicas y presenciales. El motivo principal de esta selección es que las entrevistas permiten seleccionar cuidadosamente a los encuestados. Dado que el objeto de estudio es especialmente técnico, los encuestados deben cumplir unos criterios de conocimiento específicos, lo que reduce considerablemente la muestra. Por lo tanto, los encuestados deben ser seleccionados a mano. Otras razones menos importantes para la selección de la entrevista como método es que tiene la ventaja de conseguir datos más ricos y detallados, y permite inmediatez en la validación de los resultados (Denscombe, 2010, p. 10).

No obstante, para abordar el objetivo de este estudio, se han considerado otros métodos diferentes de recolección de datos además de las entrevistas: los cuestionarios.

Para la elección del método se han contrastado las ventajas y desventajas de cada uno:

Tabla 9: Ventajas y desventajas de las entrevistas y los cuestionarios		
	Ventajas	Desventajas
Entrevistas	• Ideal para recopilar conocimiento profundo sobre un área limitada • Permiten que un investigador haga un seguimiento inmediato de las respuestas ambiguas o poco claras • Se obtiene acceso a información que un encuestado no revelaría sobre el papel. • Dan flexibilidad a la investigación para realizar la entrevista de acuerdo con las necesidades de los encuestados o situaciones individuales	• Lleva mucho tiempo realizarlas y transcribir los resultados • Los entrevistadores necesitan una formación considerable • Posibilidad de inconsistencias entre diferentes entrevistadores • El volumen de información que se genera puede ser muy grande y abrumador

(continúa en la pág. siguiente)

Cuestionarios	• Ideales para investigaciones que pretenden tener amplitud • Buenos para recopilar datos descriptivos básicos • Baratos • Los datos generados se pueden importar o transcribir fácilmente	• Los datos generalmente carecen de profundidad • Los datos no tienen en cuenta el contexto • A menudo se basan en autoinformes, que suelen estar sesgados • Vulnerabilidad al sesgo de respuesta
----------------------	---	--

Elaboración propia, información extraída de Randolph (2008)

Tras contrastar ambas opciones, la realización de entrevistas ha sido el método elegido en favor de la calidad final del estudio. Tres factores clave han sido decisivos: el primero y más importante, la flexibilidad para realizar la entrevista de acuerdo con las necesidades de los encuestados o situaciones individuales. Dado que el tema a explorar es muy especializado, pocas personas pueden brindar información valiosa con sus perspectivas de acuerdo con sus intereses profesionales. En segundo lugar, a diferencia de las entrevistas, los cuestionarios no tienen en cuenta el contexto. Dado que la valoración y evaluación de medicamentos es un tema muy técnico y complejo, se considera necesaria una correcta contextualización para la extracción de información útil. Y tercero, las entrevistas permiten recopilar conocimientos más profundos que los cuestionarios. Definir correctamente las cuatro etapas del análisis DAFO requiere información cualitativa detallada.

Siguiendo la literatura de Denscombe (2010), existen diferentes formas de realizar una entrevista: entrevistas estructuradas (“implican un control estricto sobre el formato de las preguntas y respuestas”), entrevistas semiestructuradas (“el entrevistador es flexible en términos del orden en que se proponen los temas y permite que el entrevistado desarrolle ideas y hable más ampliamente”), y entrevistas no estructuradas (“el énfasis se pone en el pensamiento del entrevistado”). Si bien el objetivo del proyecto es describir de manera estructurada las cuatro dimensiones DAFO en cuanto al rol de las nuevas tecnologías en la evaluación de medicamentos, las entrevistas semiestructuradas son las idóneas, ya que no restringen al entrevistado en caso de querer diversificar las preguntas. Además, el orden en que se formulan a priori no afecta al resultado.

RESULTADOS

Se presentan a continuación los resultados de las entrevistas semiestructuradas. Los cuatro bloques presentan los resultados ordenados siguiendo el esquema de organización DAFO: 1) fortalezas, 2) debilidades, 3) oportunidades y 4) amenazas. Asimismo, los resultados se separan según el punto de vista del 1) regulador y 2) evaluador. “Regulador” se define como un agente encargado de autorizar un medicamento (por ejemplo, EMA / AEMPS), y “evaluador” se define como un agente encargado de recomendar la adquisición de un medicamento o tecnología en función de su eficacia y coste (por ejemplo, AETS, AEETS).

La descripción de los entrevistados puede consultarse en el Apéndice A, y las preguntas formuladas en las entrevistas, en el Apéndice B.

1. FORTALEZAS

1.1 PUNTO DE VISTA DEL REGULADOR

A) Pueden facilitar la incorporación precoz al mercado

La primera utilidad real de esta nueva tecnología es que podría ayudar a complementar la evidencia en aquellos medicamentos que requieren una autorización rápida, por ejemplo, los que se dirigen a necesidades médicas no cubiertas y que presentan resultados prometedores en las primeras fases: “sirve

para aquellos casos en los que los medicamentos necesitan llegar pronto al mercado. Los ensayos clínicos son muy complejos (especialmente en el caso de las enfermedades raras y enfermedades oncológicas). Aunque los ensayos clínicos son muy importantes, los estudios generados con evidencia de vida real ayudarán a acelerar la autorización.”

La tradición de contratación de estudios DVR con consorcios de grupos de investigación, especialmente para estudios de seguridad, puede contribuir a esta incorporación precoz, según se indica en la entrevista.

B) Sirven de acelerador tanto para los organismos de autorización como para la industria

Otra de las fortalezas señaladas, es que estudios con estas nuevas tecnologías pueden establecer prioridades tanto de las agencias autorizadoras como de la industria: *“Pueden ser un acelerador para el regulador y el promotor, aportando evidencia complementaria que hay que tener en cuenta. Estos estudios tienen un enorme valor para las relaciones públicas y para acelerar las políticas sanitarias. También desde el punto de vista social es bueno para el colectivo el hecho de acelerar políticas sanitarias y la detección precoz de problemas. Puntualmente no es descartable que ayuden a identificar oportunidades”*.

C) Identificación de las lagunas de conocimiento

Se indica que es muy útil para el escaneo del horizonte [*horizon scanning*] (entendido como un *análisis sistemático de la información para identificar posibles amenazas, riesgos, problemas emergentes y oportunidades*). Así, podría ayudar a las agencias a anticiparse al mercado en la introducción de nuevos medicamentos, priorizando la cola de evaluación de medicamentos: *“se han dado cuenta de que con esta tecnología (horizon scanning) se puede analizar todo el conocimiento médico y ver dónde están las necesidades de conocimiento no cubiertas (gaps). Se puede ver que los medicamentos que se evaluaron para una diana terapéutica funcionan para otras dianas, y así reorientarlos.”*

En esa misma línea, se destaca la capacidad de detectar *insights* de interés de estas nuevas tecnologías para los organismos. Se señala que *“la validez externa de los DVR es su principal fortaleza, especialmente cuando en vez*

de muestreos se dispone de poblaciones exhaustivas, que permiten salvar las limitaciones de la escasa representación en ensayos clínicos de pacientes pluripatológicos y polimedicados, así como evitar tener que hacer ejercicios de inferencia hacia la población diana a partir de las poblaciones que habitualmente participan en ensayos clínicos, generalmente muy seleccionadas y tratadas en centros de excelencia.”

D) Mejora de la capacidad de gestión de los procesos de evaluación

Estas tecnologías pueden ayudar a facilitar los procesos regulatorios para ciertas innovaciones farmacológicas. *“Con el horizon scanning se puede predecir cuándo un medicamento está maduro para entrar en el mercado y la Agencia puede priorizar la cola de evaluación. Estas herramientas, como los datos de vida real, el Big data y la inteligencia artificial, pueden ayudar a clarificar los procesos regulatorios.”*

E) Mejora de la capacidad de monitorización de medicamentos

Dado el cambio de paradigma al que conducen los DVR, se puede tener un conocimiento más preciso y real de la efectividad y seguridad de medicamentos, eligiendo los resultados más clínicamente relevantes para médicos y pacientes. *“Para la industria, se puede conseguir la selección de resultados relevantes clínicamente (que aporten valor). Esta tecnología puede ayudar a seleccionar endpoints y comparadores relevantes. El escaneo en tiempo real de la literatura permitiría a las agencias decirle a la industria cuáles son los comparadores relevantes.”*

1.2 PUNTO DE VISTA DEL EVALUADOR

A) Papel importante en farmacovigilancia

La farmacovigilancia se encarga de estudiar los efectos adversos de medicamentos una vez han sido comercializados. Para los evaluadores entrevistados, la realización de estos estudios en farmacovigilancia tiene un valor muy grande: *“son una herramienta útil en la detección precoz de problemas, y también a corto plazo”*. Así, se señala un *“incremento de la capacidad de detección de usos inadecuados, falta de efectividad o ineficiencias en la utilización de un medicamento”*.

B) Cambios en la cultura de la evaluación

Se comenta que en España no existe una cultura de evaluación orientada a la toma de decisiones en comparación a otros países de la UE. Así, se indica que *“está ayudando a establecer cambios organizativos, a detectar el mal uso de los recursos, a medir la efectividad y eficiencia del trabajo de los evaluadores”*. La granularidad de estos datos en el análisis y toma de decisiones es una característica que puede facilitar estos cambios, señalando como fortaleza *“la utilidad para analizar las características de la población en la que se va a implementar una intervención, la exhaustividad de los datos y la fiabilidad de las fuentes de DVR para estimar impactos potenciales y subpoblaciones en base a características clínicas, basados en datos reales.”*

C) Establecimiento de esquemas de riesgo compartido condicionados a rendimiento

Se señala que la introducción de estas nuevas metodologías de investigación permite establecer esquemas de riesgo compartido condicionados a rendimiento: *“Tenemos nuevas fuentes de información y ahora se pueden medir parámetros que antes no se medían. Cuando tengamos acceso a eso acabaremos siendo proactivos para mejorar distintos indicadores”*.

2. DEBILIDADES

2.1 PUNTO DE VISTA DEL REGULADOR

A) Correlación no implica causalidad

Para demostrar la eficacia de un medicamento, hay que presentar una relación causal. Y, para ello, es necesario comparar los resultados de dar un medicamento frente a no darlo: *“se necesita un modelo contrafactual, para ver qué habría pasado sin dar el medicamento. Con los datos del mundo real, no funciona así, y los datos que se están utilizando están todavía en las primeras fases de desarrollo. Por ejemplo, ¿qué ocurre con los casos missing? Es muy difícil de manejar. No se sabe si los pacientes son iguales en la vida real, así que no se sabe si se puede encontrar causalidad. Hay métodos, variables instrumentales, pero es muy difícil. Las bases de datos tienen muchos problemas,*

las definiciones de los eventos en muchos casos son variables”. Del mismo modo, se señala que “la aleatorización continúa siendo imprescindible en todos los entornos para obtener evidencias robustas, ya que los diseños observacionales, por su naturaleza, no permiten establecer una relación causal definitiva. Aunque se puede tratar de realizar ajustes por potenciales confusores, el ajuste viene determinado por las variables disponibles, y a menudo las metodologías aplicadas no son apropiadas.”

B) Dudas en relación con su reproducibilidad

Los sesgos que se producen en la representatividad de los pacientes ponen en duda que los resultados puedan extrapolarse a diferentes poblaciones: *“la EVR tiene problemas en las tres dimensiones de la validez (interna, externa y de constructo)”. ¿Cómo se generan los grandes datos? ¿Es reproducible? Si no es reproducible, no es robusto. Si la población que se estudia no está definida en los mismos términos epidemiológicos y demográficos, no se podrá generalizar. Así, la representatividad del Big data siempre será cuestionable. Por ejemplo, ¿las poblaciones con menores ingresos están generando datos con smartwatch?”*

En esa misma línea, se señala que existe una *“falta de estandarización de los estudios con DVR y dificultades para valorar los diseños “target trial”*”. De la misma manera, se destaca la *“posibilidad de llegar a conclusiones erróneas a partir de series de datos pobres y overfitting”*, así como que *“en general, los DVR son sensibles a sesgos y confusión en los resultados, atribuibles tanto a la calidad de las fuentes primarias de datos como a los análisis aplicados y a la publicación selectiva.”*

C) Resistencias en el entorno

Existe un ambiente de resistencia por parte de los profesionales debido a una falta de perfiles profesionales con capacitación tanto en medicina como en ciencias de la tecnología y la información: *“hay un ambiente de resistencia por la falta de profesionales formados. No existe ese perfil profesional mixto. Los profesionales de las agencias hacen lo de siempre. Las empresas tecnológicas se llevan todo el talento en ese sentido, en la parte tecnológica y en la parte metodológica. Se pueden hacer equipos multidisciplinares, pero hay grandes costes:*

los de comunicación. Es difícil comunicar ciertas cosas entre profesionales de distinto perfil, ya que no hablan el mismo idioma". Esta dificultad de comprensión dificulta la adopción y el uso oportuno de las tecnologías disponibles.

D) Entorno de escasez

Hoy en día sigue habiendo una gran cantidad de conocimientos que no se utilizan: *"Las agencias no tienen acceso a datos de vida real, sólo a datos de literatura médica. Hay que aplicar estas técnicas a ese conjunto de conocimientos, pero hay otro conjunto de conocimientos que se está perdiendo, que es el de los datos médicos que se producen día a día."*

E) Entorno de inercia

La rigidez intrínseca de las instituciones públicas, tanto nacionales como internacionales, incluyendo su burocracia, complican la evolución al ritmo que marcaría la tecnología: *"Hay una falta de recursos materiales. El acceso a la tecnología es relativamente fácil y barato, pero es barato en términos comparativos relativos: no es barato en términos administrativos. No hay una estructura pública que se encargue de ello. La tecnología es barata y está disponible, pero el acceso a esa tecnología desde las instituciones es complicado, a nivel institucional y en términos legales. En el caso de la EMA, la consideración de estos nuevos escenarios puede obligar a la institución a evolucionar. Pero obligar a cambiar una institución es muy complicado"*. En esa línea, se señala una *"necesidad de inversiones para renovar los sistemas de información y mejorar la capacidad de uso por los grupos de ciencia de datos"*.

2.2 PUNTO DE VISTA DEL EVALUADOR

A) Cambio de paradigma de medidas en salud

Se indica que *"tal y como está el Big data hoy en día, todavía no se puede medir su beneficio en parámetros de "carga de enfermedad", es decir, en relación con la mortalidad, enfermedad o discapacidad"*. Estos representan los indicadores medibles de los resultados de salud a partir de los cuales se toman las decisiones de evaluación, en la medida en que los nuevos medicamentos disminuyen estos indicadores a un determinado precio. Los estudios de *Big data*, aún no se adaptan a estas premisas. De hecho, se señalan *"dificultades para conciliar*

la información aportada por los ensayos (en muchos casos con n baja) y los estudios de vida real (n mayores, pero diseños más débiles), incluso usando comparaciones indirectas.” Ligado al cambio e indicadores de salud, se señala una “*confusión en la recogida de información: resultados de las variables ambiguas o que pueden ser interpretables, datos incompletos o falta de información para algunos parámetros que potencialmente pueden estar relacionados con las patologías o los tratamientos estudiados*”.

B) Problema de interoperabilidad de datos

La barrera de la no interoperabilidad de los datos se identifica como una debilidad importante para las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: “*Hay un problema muy grande con la interoperabilidad de los datos. Si antes era muy complicado, ahora lo es mucho más. No es sólo generar datos sanitarios y dejarlos donde se generan. Ahora, como agencia, te ves obligado a “federar” los datos para que puedan acceder a ellos y tratarlos todas las agencias regionales y otros centros de investigación. Implica grandes costes de transacción para que sea interoperable entre todos los agentes interesados*”. Esto se evidencia en la “*limitada capacidad de las agencias y de la administración sanitaria (pagador) para trabajar con DVR, especialmente con estudios de metodología compleja y gran potencial de “manipulación”*.”

C) Escasez de perfiles mixtos

Se señalan por los entrevistados la escasez de profesionales con conocimientos tanto en el área de las ciencias de la salud como de la tecnología de la información y comunicación. Así, esta ausencia de profesionales con perfil clinical-data-scientist dificulta en desarrollo e implementación de proyectos *Big data* y DVR en salud.

3. OPORTUNIDADES

3.1 PUNTO DE VISTA DEL REGULADOR

A) Ayudar a la detección de malas prácticas en el uso de los medicamentos

El estudio del efecto de los medicamentos en vida real supone una gran oportunidad para descubrir casos en los que no se están utilizando correctamente,

ya sea por causa del médico o del paciente: *“si un estudio de vida real afirma que el medicamento no está siendo eficaz contradiciendo lo que dice el ensayo clínico, lo que te está diciendo es que las cosas se están haciendo mal en práctica clínica. El medicamento no se está usando como se usa en el ensayo clínico”*. Se señala asimismo el *“potencial para los estudios de utilización (uso real de los fármacos en la práctica diaria, adherencia, cumplimiento guías, ...), con valor para modificar precauciones y lanzar alertas”*, así como el *“potencial en la evaluación de la seguridad (superando los sistemas de declaración pasiva como la tarjeta amarilla)”*. Como señala otro de los entrevistados, *“la informatización generalizada de las historias clínicas, la adopción progresiva de estándares de datos y la vinculación progresiva de registros sanitarios con motivo de necesidades gestoras proporciona la oportunidad de disponer de datos masivos. (...) En concreto, desde el punto de vista regulador, permite plantear sistemas de farmacovigilancia y de confirmación de efectividad que antes no eran plausibles.”*

B) Casos piloto en poblaciones específicas grandes

Las grandes bases de datos disponibles en la actualidad pueden presentar un gran valor, pero este valor está aún por definir. Para ello, es necesario generar casos piloto robustos con una gran cohorte, y con tecnologías de datos y análisis que ya están disponibles esto es posible: *“tenemos una gran oportunidad para pilotar Big data y DVR con subpoblaciones y definir su valor real”*. Esto tiene un gran *“potencial en patologías con n bajas (enfermedades raras, cánceres raros) y en pacientes “excluidos” de los ensayos convencionales (embarazadas, niños, ancianos, personas frágiles, etc.)”*.

C) Ubicuidad

Toda esta nueva metodología de evaluación se está desarrollando gracias a la enorme cantidad de datos que se están generando desde hace unos años. Estos datos, a su vez, están siendo generados por los nuevos dispositivos electrónicos como los smartphones. Dado que existe un uso generalizado de estos dispositivos por parte de los ciudadanos, existe una oportunidad de aprovechar este canal de comunicación para mejorar la salud de la población: *“Está el tema de la ubicuidad, el concepto de penetración. A través de los nuevos dispositivos inteligentes, ahora podemos tener comunicación con el ciudadano,*

con el paciente, y conocer su información como nunca antes habíamos podido, y si no lo aprovechamos nosotros, la industria tecnológica seguro que lo aprovechará.”

D) Mayor involucración social a través de “nudges”

A través de la promoción específica y consideración de ciertos comportamientos saludables socialmente deseables se puede buscar la mejora de la salud: *“Mediante pequeños impulsos, se puede promover una ciudadanía más proactiva con su salud. Hay externalidades positivas que las instituciones públicas pueden aprovechar. Por ejemplo, hay aplicaciones que hacen que la gente se mueva mediante un juego. Eso cambia los hábitos de vida de las personas. Los organismos tienen la oportunidad de aprovechar que la sociedad está cambiando a través de los datos para poder enviar mensajes para promover la salud.”*

E) Potencial para reducir los costes de los procesos de investigación de fármacos

Se señala un *“potencial para reducir los costes de los procesos de investigación vinculados a la autorización (o reposicionamiento) de fármaco, así como acelerar dicha autorización”*. Una de las estrategias para la reducción de costes es el reposicionamiento de fármacos, el cual permite identificar nuevas indicaciones para fármacos previamente aprobados para otras indicaciones. Dado el elevado coste y tiempo que requiere el descubrimiento de fármacos de novo, el aprovechamiento de fármacos conocidos puede ayudar a ampliar su espectro de eficacia y minimizar los efectos secundarios en ensayos clínicos. Así, el reposicionamiento de fármacos puede permitir su llegada a pacientes mucho más rápido y con menos coste que el que implica el desarrollo de nuevas moléculas (Zhou et al., 2020).

3.2 PUNTO DE VISTA DEL EVALUADOR

A) Generalización de la farmacovigilancia

Hay ecosistemas de farmacovigilancia consolidados en los que participan activamente los sistemas sanitarios regionales y nacionales, agencias reguladoras e industria farmacéutica, que comparten información de bases de datos comunes sobre efectos adversos de los medicamentos. Todos los nuevos datos que

se están generando pueden ser muy útiles para mejorar su eficacia: *“Tenemos una gran oportunidad para generalizar la farmacovigilancia. Las agencias acabarán construyendo juntas sistemas de extracción de datos, para vigilar universalmente los efectos adversos”*. Asimismo, se indica que *“el desarrollo de estudios de efectividad, seguridad, utilización, coste-efectividad pueden mejorar la calidad de la prescripción y la seguridad para los pacientes.”*

B) Inmediatez en la generación de evidencia

Un correcto análisis de todos estos nuevos datos puede facilitar a los evaluadores el acceso a información precisa en tiempo real, con una actualización continua: *“Para la evaluación a nivel de política sanitaria global y de salud, el Big data puede dar una valoración de la carga de enfermedad casi en tiempo real. Sobre todo, en términos de prevalencia (número de personas que padecen una enfermedad), más que de incidencia (casos recién diagnosticados).”* Se destaca *“la posibilidad de realizar seguimiento de las decisiones tomadas y de estimar la utilización de los nuevos medicamentos, el seguimiento de criterios y el impacto en resultados de la utilización de los medicamentos”*.

C) Inclusión de variables no clínicas

En las evaluaciones se puede incluir información complementaria a la tradicional: *“A través del análisis de estas fuentes de datos no estrictamente clínicos, podemos obtener información muy valiosa y complementar parámetros puramente clínicos, como la satisfacción de los pacientes, los Resultados Reportados por los Pacientes [PRO, del inglés Patients Reported Outcomes], las Experiencias Reportadas por los Pacientes [PREM, del inglés Patients Reported Experience Measures], etc.”*

D) Mejoría en la toma de decisiones de gestión sanitaria

Otra oportunidad se presenta en la mejora de las decisiones en todos los niveles de gestión sanitaria: nivel de microgestión (decisiones clínicas tomadas por los médicos), nivel de mesogestión (decisiones de gestión de los centros de salud, como los hospitales y los centros de atención primaria) y nivel de macrogestión (decisiones políticas regionales y nacionales): *“la transferencia de la mejor evidencia disponible a las decisiones clínicas y de otro tipo, como las de*

gestión, implica que el sistema sanitario sea capaz de reaccionar y adaptarse a los continuos cambios epidemiológicos de la población”. Se señala que “como herramienta de retorno es muy valiosa para la mejora continua de la evaluación, y como herramienta de gestión tiene un gran potencial.”

E) Desarrollo de grupos de investigación en ciencia de datos

Se señala la oportunidad de establecer grupos de investigación en ciencia de datos, en los que se pueda avanzar en el conocimiento gracias a la colaboración multidisciplinar de profesionales con formación en distintos sectores.

4. AMENAZAS

4.1 PUNTO DE VISTA DEL REGULADOR

A) La oscuridad de los datos

Preocupa que, debido a la protección de los datos, la forma en que se están generando y su pertenencia, no se pueda acceder a los datos desagregados y perfilados: *“No es una ciencia basada en la población, si esto no se reconoce, puede ser tóxico para el sistema. Al no tener poblaciones definidas, nunca se sabrá qué pacientes se benefician y cuáles no. Por ejemplo, no tendrás acceso a los datos de las redes sociales, sólo obtendrás datos agregados. Es oscuro porque no sabes a quién pertenece la información generada con el Big data.”*

B) Colapso debido a la “medicalización” de la vida y de las decisiones individuales

Existe la preocupación de un colapso de las funciones de la EMA. Esto se debe a la promoción por parte de la industria tecnológica de la monitorización de cualquier acción cotidiana a través de dispositivos electrónicos, que luego se traduce en ganancia o pérdida de salud. A la EMA se le puede pedir que evalúe cualquier cosa además de los medicamentos (algoritmos, apps, software, etc.): *“existe el riesgo de promover una medicalización de la vida a nivel ciudadano. Y esto tiene sus inquietudes a nivel regulatorio: ¿se exigirá al regulador que regule todos los aspectos relacionados con la salud, simplemente porque todo está relacionado con la salud? ¿Tendrá la EMA la responsabilidad de todo lo que*

repercute en la salud, el sueño, la alimentación, el ejercicio, etc.? La amenaza es que el papel de la agencia se derrumbe”.

La agencia también corre el riesgo de colapsar debido a la posible necesidad de evaluar las decisiones individuales: *“Cuando la agencia evalúa un nuevo medicamento es porque tiene el presupuesto y hay que hacer la evaluación. Pero ¿y si lo que se va a valorar ahora son las decisiones individuales, por ejemplo, la compra de una almohada o una aplicación? ¿Se va a entrar a evaluar esa decisión? Si hay 250 millones de personas, hay una demanda social para que eso se evalúe, hay que tenerlo en cuenta”.*

C) Pérdida de oportunidades

La rigidez institucional puede hacer que se pierdan oportunidades a pesar de las iniciativas de sus propios profesionales: *“La amenaza más evidente es la falta de aprovechamiento de las oportunidades. Tradicionalmente, la iniciativa privada es mucho más ágil. La agilidad te lleva a prácticas poco conocidas para encontrar la novedad”.*

D) Introducción de sesgos en la evaluación

Las nuevas metodologías de investigación pueden conducir a situaciones en las que se provea información asimétrica, influyendo así en la introducción de medicamentos en el mercado. En esa línea, se señala que *“la disponibilidad ubicua de DVR y el menor coste operativo de los proyectos de investigación basados en DVR está popularizando su uso. Esto junto a la aplicación creciente de flexibilidad en las autorizaciones regulatorias puede generar una menor solidez de las autorizaciones, que pueden ser menos seguras y debilitar las garantías de salud pública cuando se adelanta el acceso para complementar la información durante la comercialización precoz. La trivialización de las metodologías robustas que pueden establecer causalidad de manera definitiva en favor de la utilización de datos observacionales (por ejemplo, controles históricos o concurrentes observacionales no aleatorizados) (o por ejemplo en las autorizaciones de acceso precoz) es una corriente regulatoria que dificulta la aleatorización, no utiliza el valor del placebo, y puede derivar en una toma de decisiones subóptima que tiene costes económicos y de oportunidad.”* Destacan asimismo la *“introducción de sesgos en la evaluación y/o riesgos morales (moral hazard)*

en la introducción temprana de ciertos medicamentos". Así, los grandes tamaños muestrales y el uso de algoritmos complejos pueden propiciar la obtención de conclusiones que presenten significación estadística, pero cuya relevancia clínica sea de difícil interpretación. En estos casos, se podría promover la introducción del medicamento de forma precoz, mediante la evidencia de suficiente robustez metodológica pero difícil interpretación práctica.

E) Irrupción de grandes tecnológicas como reguladoras

Existe la inquietud de que los intereses particulares de determinadas tecnológicas no estén completamente alineados con el interés general. Se señala que *"si no somos capaces de modificar la cultura y capacitar a los usuarios para que sean críticos y entiendan el alcance de estas tecnologías, nos acabara pasando lo que pasa con la formación profesional (...). Las grandes empresas tecnológicas tendrán a cada individuo perfilado y, mediante la economía del comportamiento, podrán generar nuevas necesidades y crear nuevos mercados. Esto tiene un valor comercial muy alto."*

4.2 PUNTO DE VISTA DEL EVALUADOR

A) Manipulación sencilla de estudios

Al no existir criterios definidos y universales para analizar las grandes bases de datos, existe un potencial riesgo de manipulación para obtener resultados definidos a priori: *"Desde el punto de vista del evaluador y del comprador, los estudios con bases de datos son muy manipulables. Especialmente los estudios de coste-eficacia"*. En esa línea, se indica que *"la ubicuidad del uso de los DVR y la creciente insistencia de utilizarlos como fuente de evidencias para el posicionamiento o confirmación de eficacia de los medicamentos es una amenaza, considerando que estos datos no son del mismo valor que los ensayos clínicos."*

B) Uso incorrecto de los datos

Junto a las grandes expectativas que existen en la aplicación de estas nuevas tecnologías para el bien de la sociedad, también existe una creciente preocupación por llevar a cabo un uso inadecuado de dicha información: *"Existe el riesgo de una posible elaboración de perfiles de los pacientes, y esta información dirigida puede ser utilizada con fines políticos o incluso comerciales"*. Con

ello, se puede generar *“potencial para la desinformación de los clínicos sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de los tratamientos”*. Si bien, la actual legislación de protección de datos es fundamentalmente garantista y los datos clínicos y médicos gozan de un amparo de protección mayor por tratarse de una información especialmente sensible. *“Las leyes de protección de datos personales deben alcanzar un difícil equilibrio entre facilitar el uso de información de interés para la salud pública, garantizar el derecho a la propiedad de los datos propios y la privacidad, y la utilización de datos públicos para fines de lucro industrial.”*

C) Liderazgo en base a un impulso de la colaboración público-privada

El sector público y el privado deben colaborar en las innovaciones sanitarias. Si no se acepta el reto de la generación, el almacenamiento y el análisis de datos -en definitiva, la propiedad de los datos-, el sector público puede perder definitivamente el poder sobre los datos: *“La principal amenaza es que no sean las agencias quienes lideren el cambio cultural a nivel de sistema sanitario, sino que venga de fuera. Porque no sólo se requiere formación tecnológica para el análisis, sino para la interpretación de los resultados. Y ese es un trabajo que debe hacerse con los profesionales y los pacientes, pero principalmente con los profesionales, como garantes del sistema y como agentes de comunicación con los pacientes.”*

D) Incapacidad de formar y reclutar a profesionales para el aprovechamiento de estas tecnologías

El aprovechamiento de estas tecnologías en la evaluación de los resultados de su actividad y su translación a la práctica clínica requiere profesionales con conocimiento científico y técnico, para lo cual la formación reglada no está bien establecida. Esto puede dificultar la implementación de su uso.

E) Irrupción de grandes tecnológicas como evaluadoras

Igual que se señala para la función reguladora, existe cierta percepción de riesgo de que *“las grandes empresas tecnológicas tengan a cada individuo perfilado y utilicen la economía del comportamiento para generar necesidades”*. Dado que el sector tecnológico tradicionalmente no ha estado involucrado en

proyectos de resultados en salud, debe primar la cautela ante la implementación de nuevas intervenciones por parte de compañías tecnológicas, aunque no debe excluirse su participación / colaboración.

5. RESUMEN

5.1 ANÁLISIS DAFO DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL REGULADOR

Tabla 10: Análisis DAFO desde el punto de vista del regulador.

	Útil (para lograr un objetivo)	Peligroso (para lograr un objetivo)
Origen interno (organismos de autorización)	A) Pueden facilitar la llegada temprana al mercado B) Sirven de aceleradores tanto para los organismos de autorización como para la industria C) Identificación de las lagunas de conocimiento D) Mejora de la capacidad de gestión de los procesos de evaluación E) Mejora de la capacidad de monitorización de medicamentos	A) Muestran correlaciones, pero no causalidad B) Dudas sobre su reproducibilidad C) Entorno de resistencia y déficit de profesionales híbridos D) Entorno de escasez y dificultad de acceso a DVR E) Entorno de inercia en los procesos de provisión/ acceso tecnológico
Origen externo (entorno)	A) Detección de malas prácticas en el uso de los medicamentos B) Casos piloto con poblaciones específicas y grandes C) Ubicuidad gracias a uso global D) Mayor involucración social a través de “nudges” E) Potencial para reducir los costes de los procesos de investigación de fármacos	A) Oscuridad de los datos B) Potencial colapso debido a la “medicalización” de la vida y las decisiones individuales C) Pérdida de oportunidades D) Introducción de sesgos en la evaluación E) Irrupción de grandes tecnológicas como reguladoras

5.2 ANÁLISIS DAFO DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL EVALUADOR

Tabla 11: Análisis DAFO desde el punto de vista del evaluador.

	Útil (para lograr un objetivo)	Peligroso (para lograr un objetivo)
Origen interno (pagadores/ agencias de evaluación)	A) Papel en la farmacovigilancia B) Cambios en la cultura de la evaluación C) Establecimiento de esquemas de riesgo compartido condicionados a rendimiento	A) Resistencia a la modificación de los procesos de evaluación B) Problema con la interoperabilidad de los datos C) Escasez de perfiles mixtos
Origen externo (entorno)	A) Generalización de la farmacovigilancia B) Inmediatez en la generación de evidencias C) Inclusión de variables no clínicas D) Mejora de la toma de decisiones E) Desarrollo de grupos de investigación en ciencia de datos	A) Fácil manipulación de los estudios B) Usos no genuinos de los datos C) Liderazgo en base a un impulso de la colaboración público-privada D) Incapacidad de formar y reclutar a profesionales para el aprovechamiento de estas tecnologías E) Irrupción de grandes tecnológicas como evaluadoras

DISCUSIÓN

Mediante este análisis, se trata de responder a la pregunta “¿cuáles son las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas del *Big data* y los DVR, en relación con el marco de la evaluación de medicamentos, desde el punto de vista de los reguladores y evaluadores?” Para responderla, se ha entrevistado a seis expertos en la materia y se les ha pedido que expresen su opinión para cada una de las cuatro áreas del análisis DAFO y desde dos puntos de vista diferentes: la regulación y la evaluación.

Según la bibliografía, la herramienta DAFO se utiliza para diferentes fines: para explorar nuevas soluciones a los problemas, para identificar las barreras que limitarán los objetivos fijados, para decidir la dirección más eficaz o para descubrir las posibilidades y limitaciones de cambiar algo (Center for Community Health and Development, 2017). Desde el punto de vista empresarial, emplear esta herramienta para tomar conciencia en profundidad de algún aspecto concreto es muy útil de cara a preparar planes estratégicos corporativos y otra toma de decisiones a nivel directivo (Center for Community Health and Development, 2017). En este caso, no hay motivaciones empresariales en el desarrollo del DAFO, pero por su cualidad de explorar facilitadores y barreras de los cambios, se ha considerado una herramienta adecuada para ayudar a perfilar las posibilidades y limitaciones del *Big data* y los DVR para cambiar la forma de evaluar los nuevos medicamentos.

En primer lugar, es pertinente mencionar que el punto de vista original planteado para la ejecución del DAFO es el punto de vista de la sociedad. Por ello, las instituciones públicas que han sido creadas para servir a la sociedad en este sentido han sido consideradas como sus legítimas representantes ya que se entiende que su intención es defender los intereses de los ciudadanos. Estas instituciones son la EMA y la AEMPS (como reguladores) y las diferentes agencias de evaluación españolas (como evaluadores). También es oportuno mencionar que las perspectivas del regulador y del evaluador no están en el mismo plano. La regulación, llevada al extremo, tiene que ver con la aprobación o no de un medicamento. Del mismo modo, la evaluación llevada al extremo emite un juicio de valor sobre la recomendación de compra de un medicamento. En cualquier caso, a la luz de este informe, tal y como se han planteado las preguntas a los expertos, la visión del regulador y del evaluador no difieren demasiado, más allá de reforzar la redacción más o menos en un sentido u otro, según la pregunta. Todos los entrevistados conocen bien la trastienda de ambos terrenos ya que forman parte de la misma comunidad. Sólo que pertenecen a diferentes etapas del mismo proceso.

Volviendo al objeto de la investigación, el “outcome” final de un análisis DAFO es mantener las fortalezas y aprovecharlas para explorar las oportunidades, así como tratar de proponer estrategias para mitigar las debilidades y hacer frente a las amenazas detectadas. En este punto, es necesario mencionar que se ha detectado cierta confusión en los resultados de las entrevistas entre fortalezas y oportunidades, así como entre debilidades y amenazas, a pesar de que se ha preguntado a los encuestados de forma explícita e independiente por cada una de las cuatro dimensiones (por ejemplo, algunos encuestados han respondido de la misma forma a las fortalezas y a las oportunidades, o donde unos ven debilidades, otros ven amenazas). Se entiende que al final se trata de una cuestión conceptual y no estratégica, y la forma de resolverlo es ser más preciso y analítico. En este caso, una fortaleza podría definirse como una aportación de esta tecnología que ya está aportando valor en el presente, frente a una oportunidad, que sería una posible aportación futura. Es una cuestión de valor tangible frente a expectativas. Varios encuestados vieron en las oportunidades las potenciales fortalezas. Del mismo modo, las debilidades pueden considerarse aspectos internos que hay que corregir, y las amenazas, aspectos externos de los que hay que protegerse. Esta confusión generalizada puede explicarse

por la naturaleza tan compleja y actual del tema de estudio, ya que se trata de un cambio de paradigma en la forma de aprobar, financiar y supervisar los nuevos medicamentos. Como analogía, en el análisis de la estrategia militar existe el término “niebla de guerra”, acuñado por el filósofo militar Clausewitz para describir el desconcierto que se genera al comenzar la batalla: “una vez que comienza la batalla, la información que es tácticamente relevante puede volverse confusa e incluso distorsionada, debido a la dificultad de ver patrones en medio de la niebla”⁹. El cambio de paradigma que estamos experimentando es precisamente ese, es decir, un ambiente de confusión generado por las numerosas iniciativas que se están llevando a cabo, las grandes expectativas generadas y el estado aún inmaduro de los resultados obtenidos. Y, esto es difícilmente abordable desde un análisis DAFO. En este cambio de paradigma en el ámbito de la autorización y la evaluación de medicamentos y otras tecnologías sanitarias, hay una parte impulsada por la tecnología, pero que se combina con cambios sociales, organizativos e institucionales que afectan directamente a las instituciones que constituyen el punto de vista de esta investigación.

A continuación, se analizan los resultados de la investigación desde las dos perspectivas adoptadas.

1. DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL REGULADOR

Desde el punto de vista del regulador, las entidades públicas encargadas de aprobar la comercialización de un medicamento se han detectado cinco fortalezas, cinco oportunidades, cinco debilidades y cinco amenazas. La figura 2 muestra seis estrategias para mantener los puntos fuertes, corregir los puntos débiles, explorar las oportunidades y hacer frente a las amenazas.

9 Extraído de www.strategybydesign.org. Visitado en marzo de 201. Disponible en: <http://www.strategybydesign.org/fog-of-war>

Figura 2: Análisis DAFO-CAME (Corregir, Afrontar, Mantener y Explotar) desde el punto de vista del regulador



Los puntos fuertes responden al potencial del que ya se está beneficiando la EMA: esta tecnología está ayudando a priorizar las moléculas prometedoras y a evaluarlas rápidamente (punto fuerte A). Además, ordena la cola de trabajo de la agencia y envía señales a la industria sobre cómo investigar nuevas moléculas (punto fuerte B). La infraestructura desarrollada por la EMA puede reforzarse para mantener a flote estos puntos fuertes (estrategia 1 de la Figura 2); además, se recomienda implementar un sistema de evaluación de impacto para confirmar el valor añadido que aportan estas nuevas tecnologías y, a partir de la evidencia, dirigir mayores esfuerzos hacia su normalización de uso (estrategia 2 de la Figura 2).

En cuanto a las oportunidades, el escenario es prometedor: al evaluar la efectividad en tiempo real y de forma masiva, se pueden detectar malas prácticas en el uso de los medicamentos (malas prácticas del médico o del paciente) (oportunidad A), y orientar el comportamiento de la población general para maximizar su salud (oportunidades B y C). Se propone fomentar la mayor investigación posible en la detección de estas malas prácticas para lograr una mayor eficiencia del sistema sanitario (estrategia 3 de la Figura 2) y también utilizar las herramientas disponibles para mejorar la eficacia y la eficiencia del proceso de I+D farmacéutica (estrategia 4 de la figura 2). Desde este punto de vista, las oportunidades no están directamente relacionadas con los puntos fuertes.

En cuanto a las debilidades, cabe destacar una en particular: la mala interpretación de las correlaciones detectadas con esta tecnología como una relación causal (debilidad A). Para probar la eficacia de un medicamento es necesario definir una variable de control y esta tecnología no funciona así. Dado que se trata de metodologías novedosas, aún existe cierta confusión entre los profesionales sobre su funcionamiento y reproducibilidad (debilidad B), por lo que se presume necesaria la sensibilización en este sentido a lo largo de las entrevistas. Para ello, será necesaria una formación específica y fuerte en estas nuevas metodologías para todos los profesionales implicados (estrategia 5 de la Figura 2). Es muy importante abordar las debilidades A y B, ya que pueden comprometer la consolidación de las fortalezas A y B.

En cuanto a las amenazas detectadas –la oscuridad de los datos (amenaza A), el riesgo de medicalización de la vida (amenaza B), la pérdida de oportunidades (amenaza C), los posibles sesgos en la evaluación (Amenaza D) y la irrupción

de grandes tecnológicas como reguladoras (amenaza E)– una forma de prevenirlas es realizar definiciones más claras en la aplicación de esta tecnología por parte de los agentes evaluadores (estrategia 6 en la Figura 2), y asegurar el liderazgo en la generación, posesión y explotación de los datos sanitarios por parte de las entidades públicas, a nivel nacional y de la Unión Europea, sin excluir la participación / colaboración con entidades privadas (estrategia 7 en la Figura 2).

2. DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL EVALUADOR

Desde el punto de vista del evaluador, es decir, de las entidades públicas encargadas de evaluar los medicamentos en la vida real y de dar recomendaciones a los pagadores sobre su adquisición, se detectan tres fortalezas, cinco oportunidades, tres debilidades y cinco amenazas. De la misma manera que se ha hecho con el punto de vista de la regulación, la Figura 3 muestra siete estrategias para explotar las virtudes y contener los riesgos de esta tecnología.

Figura 3: Análisis DAFO-CAME (Corregir, Afrontar, Mantener y Explotar) desde el punto de vista del evaluador.



El principal punto fuerte es la mejora de la supervisión de los efectos adversos de los medicamentos (farmacovigilancia) (punto fuerte A). Para mantenerla, las agencias de evaluación deben supervisar la recogida de datos clínicos y garantizar su calidad (estrategia 1 de la figura 3). Por otro lado, también se están detectando cambios en la cultura de la evaluación (punto fuerte B), impulsados por la inclusión de esta tecnología. Si los responsables de la toma de decisiones que encargan estos informes aprecian correctamente el valor de esta nueva evidencia, se encargarán cada vez más informes y se reforzará este cambio cultural en el ámbito de la evaluación (estrategia 2 de la figura 3).

En las entrevistas realizadas se ha detectado que la historia clínica, en su estructura actual, como fuente tradicional y casi exclusiva de extracción de datos tiene poco futuro lejano. El futuro pasa porque los organismos creen, todos coordinados, un sistema común de extracción de datos, en el que participe el clínico, para controlar los efectos adversos de forma más eficiente (oportunidades A y B). Además, también se detectan oportunidades para la toma de decisiones de los gestores (oportunidad D), que pueden tener en cuenta otras variables más allá de las estrictamente clínicas (oportunidad C) –como, por ejemplo, la experiencia de los pacientes– en las decisiones de adquisición o desinversión de medicamentos y otras tecnologías sanitarias (estrategia 3 de la figura 3).

En cuanto a las debilidades, existe una preocupación generalizada entre los evaluadores respecto a la necesidad de un cambio de paradigma (debilidad A), ya que los datos generados aún no son fiables. Se detecta un problema importante con la calidad de los datos extraídos y la opacidad con la que se recogen (debilidad B). Asegurar su calidad, por ejemplo, mediante la aplicación de estrategias de cooperación entre las agencias y las diferentes entidades dedicadas a la investigación es clave para proporcionar datos y resultados de investigación fiables y, por tanto, fomentar el desarrollo de esta tecnología (estrategias 4 y 5 de la Figura 3). Desde este punto de vista, hacer realidad la oportunidad A significa consolidar la fortaleza A. Y para ello es necesario corregir las debilidades A y B. Las estrategias 1, 2, 3, 4 y 5 pueden ayudar a conseguirlo.

En cuanto a las amenazas, destaca la gran facilidad potencial para manipular los estudios realizados con esta tecnología para anticipar los resultados esperados (amenazas A y B). Por ejemplo, se puede tanto sobrestimar a propósito la

eficacia de un fármaco en la práctica para que su relación de costes disminuya respecto a otros competidores, o bien subestimarla para conseguir el efecto contrario. Por lo tanto, hay que evitar en lo posible los conflictos de intereses en la generación de estas pruebas (estrategia 6 de la figura 3). Otra amenaza, similar al punto de vista anterior, es la pérdida de liderazgo en el desarrollo de esta tecnología por parte de las autoridades, en detrimento de las grandes empresas tecnológicas (amenaza C). Para evitarlo, se propone hacer cómplices a todos los niveles profesionales públicos, para que impulsen el sistema. Empezando por los médicos, ya que son el principal canal de comunicación con el paciente: hay que formarlos en el análisis e interpretación de los resultados generados por esta nueva tecnología (estrategia 7 de la Figura 3).

LIMITACIONES

La pregunta de investigación “¿cuáles son los puntos fuertes, los puntos débiles, las oportunidades y las amenazas del *Big data* y los DVR, en relación con el marco de la evaluación de medicamentos desde el punto de vista de los reguladores y los evaluadores?” se ha abordado entrevistando a seis expertos en la materia, codificando las respuestas a partir de una estructura DAFO. En el ámbito de la evaluación de medicamentos participan múltiples partes interesadas, pero para un análisis DAFO hay que tener en cuenta un único punto de vista. Por ello, en la presente investigación se ha decidido adoptar la perspectiva pública. Este aspecto compromete la generalización y extensibilidad del estudio.

En esta perspectiva pública, se han definido dos subpuntos de vista, EMA-AEMPS y las agencias de evaluación, dejando de lado otros centros de investigación en salud pública que también pueden considerarse instituciones con intereses compartidos, así como otras iniciativas de carácter privado. La selección de los entrevistados se ha realizado por su papel relevante en la autorización y evaluación de medicamentos desde esta perspectiva pública, minimizando la posibilidad de pérdida de información relevante.

Por otro lado, es necesario mencionar que todos los profesionales entrevistados trabajan para instituciones españolas, por lo que sus opiniones se limitan al contexto español. Si bien es cierto que todos los países de la Unión Europea

comparten una regulación común y pueden tener características más o menos similares en cuanto a la evaluación de medicamentos, la reproducibilidad del presente estudio a otros países europeos es parcial.

Como investigación futura, se considera relevante replicar el mismo ejercicio realizado aquí, pero utilizando otros puntos de vista, con el objetivo de detectar qué otras acciones generadas por terceros pueden estar contribuyendo de forma genuina tanto al sistema sanitario como a la sociedad, y que esto pueda ser utilizado por las citadas instituciones para mejorar su eficiencia.

CONCLUSIÓN

En conclusión, para cumplir con todas las expectativas generadas por los estudios de *Big data* y de DVR en el ámbito de la autorización y evaluación de medicamentos, todavía hay que potenciar y explorar una serie de fortalezas y oportunidades, y corregir y abordar una serie de debilidades y amenazas. Además, debido a la complejidad y prematuridad del objeto en cuestión, también se ha detectado cierta confusión entre lo que la tecnología ya está aportando en el presente (realidad) y lo que puede aportar en el futuro (deseo).

Como reflexión final, todo lo que se está desarrollando con *Big data* y DVR en el ámbito de la regulación y la evaluación se enmarca hoy en la solución de problemas concretos para los que definimos soluciones deseables. Esta es su fuerza actual. Y el futuro es prometedor: se intuye una gran oportunidad para la mejora sustancial de la salud de la población, así como para la corrección de la principal debilidad de un sistema sanitario: el problema del acceso y la equidad. Pero, para lograrlo, hay que evitar la amenaza de que esta tecnología se convierta en algo negativo para el propio sistema.

BIBLIOGRAFÍA

AEMPS Report (2014). Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf

Banez, L. L., Prasanna, P., Sun, L., Ali, A., Zou, Z., Adam, B. L., ... & Srivastava, S. (2003). Diagnostic potential of serum proteomic patterns in prostate cancer. *The Journal of urology*, 170(2), 442-446.

Banzi, R., Gerardi, C., & Garattini, S. (2015). Approvals of drugs with uncertain benefit–risk profiles in Europe. *European journal of internal medicine*. 26(8), 572-584.

Barea, J., Rovira, J., Quecedo, L., Gol-Montserrat, J., del Llano, J. (2019). Oportunidades y retos de los Macrodatos (Big data) en la toma de decisiones sanitarias. Ed. Fundación Gaspar Casal. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/formato/libros/>

Baro, E., Degoul, S., Beuscart, R., & Chazard, E. (2015). Toward a literature-driven definition of Big data in healthcare. *BioMed research international*, 2015.

Benavent D., Colomer J., Quecedo, L., Gol-Montserrat, J., del Llano, J. (2020). Inteligencia Artificial y Decisiones Clínicas: Cómo está cambiando el comportamiento médico. Ed. Fundación Gaspar Casal. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/formato/libros/>

Bider, I., Johannesson, P., & Perjons, E. (2013). Design science research as movement between individual and generic situation–problem–solution spaces. In *Designing Organizational Systems* (pp. 35-61). Springer, Berlin, Heidelberg.

Bins, M., Van Montfort, L. H., Timmers, T., Landeweerd, G. H., Gelsema, E. S., & Halie, M. R. (1983). Classification of immature and mature cells of the neutrophil series using morphometrical parameters. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, 3(6), 435-438.

Braun, V. & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3, 77-101.

Caruana, R., Lou, Y., Gehrke, J., Koch, P., Sturm, M., & Elhadad, N. (2015, August). Intelligible models for healthcare: Predicting pneumonia risk and hospital 30-day readmission. In *Proceedings of the 21th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining* (pp. 1721-1730). ACM.

Center for Community Health and Development. (2017). Chapter 3, Section 14: SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats. Lawrence, KS: University of Kansas. Retrieved October 13, 2019, from the Community Tool Box: <https://ctb.ku.edu/en/table-of-contents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>

Crowe, S., Cresswell, K., Robertson, A., Huby, G., Avery, A., & Sheikh, A. (2011). The case study approach. *BMC medical research methodology*, 11(1), 100.

Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Reis, B., & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMoa2101765. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

Del Llano, J.E., Sacristan, J.A., Dilla, T. and García-López, J.L. (2016). Datos de la vida real en el sistema sanitario español. Ed. Fundación Gaspar Casal. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/formato/libros/>

Denscombe, M. (2010). *The Good Research Guide: For Small-scale Social Research Projects* (Open UP Study Skills). McGraw-Hill.

European Commission. Commission Regulation No. 507/2006. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_en.pdf

García-Sempere, A., Hurtado, I., Sanfélix-Genovés, J., Rodríguez-Bernal, C. L., Orozco, R. G., Peiró, S., & Sanfélix-Gimeno, G. (2017). Primary and secondary non-adherence to osteoporotic medications after hip fracture in Spain. *The*

PREV2FO population-based retrospective cohort study. *Scientific reports*, 7(1), 11784.

General guidelines for research ethics. The Norwegian National Research Ethics Committees. Disponible en <https://www.etikkom.no/globalassets/general-guidelines.pdf>

Ghani, K.R., Zheng, K., Wei, J.T., Friedman, C.P. (2014). Harnessing Big data for health care and research: are urologists ready? *Eur. Urol.* 66, 975–977, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.032>.

Grössmann, N., Paggio, J., Wolf, S., Sullivan, R., Booth, C., Rosian, K., ... & Wild, C. (2018). 21 Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours—a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(Suppl_2).

Hernández, C., Calleja, M.A., Peiró, S., Gómez, P. (2015). *Policy and Evaluation of Hospital Medicines (Política y Evaluación de los Medicamentos Hospitalarios)*. Ed. Fundación Gaspar Casal. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/formato/libros/>

HMA-EMA, (2019). Joint Big data Taskforce – Summary report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf

Huber, S., Medl, M., Vesely, M., Czembirek, H., Zuna, I., Delorme, S. (2000). Ultrasonographic tissue characterization in monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (work in progress). *J Ultrasound Med*, 19: 677–86.

Johannesson, P., & Perjons, E. (2014). *An introduction to design science*. Springer.

Jyoti, R. (2017). IDC's Worldwide Big data and Analytics Software Taxonomy. Disponible en: <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=US42555117>

Kaplan, R. S., & Norton, D. P. (2007). Balanced scorecard. In *Das Summa Summarum des Management* (pp. 137-148). Gabler.

Maguire, M., & Delahunt, B. (2017). Doing a thematic analysis: A practical, step-by-step guide for learning and teaching scholars. *AISHE-J: The All Ireland Journal of Teaching and Learning in Higher Education*, 9(3).

Martínez-Sesmero, J.M. (2015). "Big data": aplicación y utilidad para el sistema sanitario. *Farmacia Hospitalaria*, 39(2):69-70.

Peiró, S. (2018). Big data ¿demasiado "big" para dejarlo caer? *Gestión Clínica y Sanitaria (GCS)*, 20(1):3-7.

Perez, P., Edo, M.D. and Poveda, J.L (2018). Datos de Vida Real y Macrodatos: Su incorporación a la evaluación. Ed. Fundación Gaspar Casal. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/formato/libros/>

Pickton, D.W. and Wright, S. (1998). What's swot in strategic analysis? *Strategic change*, 7(2), 101-109.

Pockock, S.J. and Elburne, D.R. (2000). Randomized trials or observational tribulations? *New England Journal of Medicine*; 342:1907-09.

Porter, M. E. (2008). The five competitive forces that shape strategy. *Harvard business review*, 86(1), 25-40.

Randolph, J.J. (2008). Multidisciplinary methods in educational technology research and development. HAMK Press/Justus Randolph.

Taylor, D. (2015). The pharmaceutical industry and the future of drug development. *Pharmaceuticals in the Environment*, 1-33.

Raghupathi, W. and Raghupathi, V. (2014). Big data analytics in health-care: promise and potential. *Heal. Inf. Sci. Syst.* 2, 3. <http://dx.doi.org/10.1186/2047-2501-2-3>.

Wang, X., Sontag, D., & Wang, F. (2014, August). Unsupervised learning of disease progression models. In *Proceedings of the 20th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining* (pp. 85-94). ACM.

Yin, R.K. (2014). Case study research design and methods (5th ed.). Thousand Oaks, CA: Sage.

Zhou, Y., Wang, F., Tang, J., Nussinov, R., & Cheng, F. (2020). Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *The Lancet Digital Health*.

APÉNDICE A: DESCRIPCIÓN DE LOS ENTREVISTADOS

N.º de entrevistado	Descripción de la institución	Cargo
Entrevistado 1	Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO). Fisabio es una entidad sin ánimo de lucro de carácter científico y asistencial, cuyo fin primordial es el fomento, impulso y desarrollo de la investigación científico-técnica, sanitaria y biomédica en la Comunitat Valenciana. Fisabio gestiona estudios clínicos, proyectos de investigación, patentes y modelos de utilidad, en las áreas de enfermedades cardiovasculares, cáncer, vacunas, genómica, enfermedades infecciosas, enfermedades raras, oftalmología, etc. ¹⁰	Investigador
Entrevistado 2	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). La AETS atiende las necesidades consultivas del Sistema Nacional de Salud (SNS) en relación con la definición de su Política de Prestaciones Sanitarias, en la línea imperante en los Sistemas Sanitarios socialmente avanzado. Su misión es promover la introducción sistematizada de las nuevas tecnologías en la práctica clínica y su uso apropiado en términos de seguridad, efectividad, accesibilidad, eficiencia y equidad, ofreciendo valoraciones objetivas de los impactos en la salud, social, ético, organizativo y económico de las tecnologías sanitarias. ¹¹	Directivo
Entrevistado 3	Servicio de Salud de las Islas Baleares (IB-SALUT). IB-SALUT es la entidad pública que garantiza la asistencia sanitaria a las Islas Baleares. ¹²	Responsable de equipo

(continúa en la pág. siguiente)

10 Extraído de <http://fisabio.san.gva.es/>

11 Extraído de <https://www.isciii.es/QuienesSomos/CentrosPropios/AETS/Paginas/default.aspx>

12 Extraído de <https://www.ibsalut.es/es/>

Entrevistado 4	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS, como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, es responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y el medio ambiente. ¹³	Directivo
Entrevistado 5	Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AEETS). AEETS es la sociedad científica oficial que da soporte a los profesionales relacionados con la Evaluación de Tecnologías Sanitarias en España. ¹⁴	Directivo
Entrevistado 6	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). El IACS es la entidad que promueve en Aragón el conocimiento en Biomedicina y Ciencias de la Salud. Su misión es facilitar la promoción de la investigación, la innovación efectiva y la toma de decisiones en los servicios de salud mediante la gestión del conocimiento. ¹⁵	Técnico superior de investigación
Entrevistado 7	Servicio Catalán de la Salud (CatSalut). Es la entidad que garantiza la atención sanitaria de cobertura pública a todos los ciudadanos de Cataluña. AEMPS	Gerencia Experto Europeo

13 Extraído de <https://www.aemps.gob.es/en/home.htm>

14 Extraído de <http://www.fgcasal.org/aeets/>

15 Extraído de <http://www.iacs.es/>

APÉNDICE B: PREGUNTAS DE LA ENTREVISTA

Información General

- Q.1** *¿Puede describir brevemente sus responsabilidades en su puesto de trabajo?*
- Q.2** *Desde el punto de vista del regulador, ¿qué debilidades cree que tiene esta nueva tecnología?*
- Q.3** *Desde el punto de vista del regulador, ¿qué fortalezas se le pueden atribuir a esta tecnología?*
- Q.4** *Desde el punto de vista del regulador, ¿qué oportunidades presenta esta nueva tecnología?*
- Q.5** *Desde el punto de vista del regulador, ¿cuáles son las principales amenazas en la aplicación de esta nueva tecnología?*
- Q.6** *Desde el punto de vista del evaluador, ¿qué debilidades cree que tiene esta nueva tecnología?*
- Q.7** *Desde el punto de vista del evaluador, ¿qué fortalezas se le pueden atribuir a esta tecnología?*
- Q.8** *Desde el punto de vista del evaluador, ¿qué oportunidades presenta esta nueva tecnología?*
- Q.9** *Desde el punto de vista del evaluador, ¿cuáles son las principales amenazas en la aplicación de esta nueva tecnología?*

* Se entiende por regulador al agente encargado de autorizar un medicamento (ej. EMA / AEMPS) y evaluador como agente encargado de recomendar la adquisición de un medicamento o tecnología en función de su efectividad y coste (ej. AETS, AEETS).

PARTE 2

ANÁLISIS DEL GRUPO DE DISCUSIÓN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La evaluación de la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas, tradicionalmente realizada mediante ensayos clínicos, se encuentra frente a un cambio de paradigma ante la incorporación de grandes cantidades de datos y tecnologías para su procesamiento en la atención sanitaria. Así, están proliferando los estudios que analizan la efectividad de los medicamentos en el entorno habitual de la práctica clínica y en condiciones de vida real. En las secciones previas de este libro, se ha llevado a cabo un análisis de la evidencia actual, mediante una revisión de la literatura y la realización de entrevistas semiestructuradas que encuadran los resultados siguiendo el esquema de organización DAFO. Mediante este proceso se han abordado algunas preguntas en relación con la evidencia disponible relacionada con Big data y datos de vida real (DVR) en investigación de ciencias de la salud. Asimismo, se han analizado las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas en este campo, desde el punto de vista de los organismos autorizadores y de los organismos de evaluación.

El objetivo de esta sección es analizar cuál es la valoración que hacen los diferentes agentes sanitarios sobre el Big data y DVR en lo que respecta al marco de evaluación de los medicamentos.

MÉTODOS Y PARTICIPANTES

Previamente a la reunión del grupo de discusión, los panelistas recibieron los epígrafes previos que componen este libro, es decir, el informe que incluye una introducción a Big data y DVR en la evaluación de medicamentos, la revisión de la literatura y el análisis DAFO. Asimismo, recibieron las preguntas que se formularían en la sesión grupal con antelación.

En la sesión telemática del Grupo de Discusión, moderada por Juan del Llano, se presentaron secuencialmente las preguntas y se permitió a los participantes intervenir de forma flexible contestando a las preguntas originales o reaccionando a las intervenciones de los otros miembros del panel.

Toda la sesión fue grabada y transcrita. A continuación, el analista Diego Benavent llevó a cabo una primera depuración del texto y una solicitud de aclaraciones a los participantes, que tuvieron la oportunidad de revisar la transcripción final de sus intervenciones para garantizar que en la elaboración de la transcripción no se hubiese alterado el sentido de sus manifestaciones. Las afirmaciones y opiniones expresadas en el texto reflejan, por lo tanto, la posición de los participantes y no las de sus respectivas instituciones, ni las del equipo editorial de este informe, con la excepción de los comentarios finales. En una etapa posterior, Diego Benavent realizó el análisis de las intervenciones, así como la elaboración de la hoja de ruta. Juan del Llano revisó el informe final.

Participantes

- **Álvaro Lavandeira** · *Presidente del Instituto para la Investigación & Formación en Salud (IFSASALUD).*
- **Iñaki Gutiérrez** · *Director de innovación, Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF)*
- **Estrella López-Pardo** · *Directora General de Planificación y Reforma sanitarias, Consejería de Sanidad, Xunta de Galicia*
- **Álvaro Hidalgo** · *Profesor titular Análisis Económico, Universidad de Castilla La Mancha*

- **Pedro Luis Sánchez** · *Director de Estudios, Farmaindustria*
- **José Ramón Luis-Yague** · *Director de Relaciones con las Comunidades Autónomas, Farmaindustria*
- **Emilio Vargas** · *Jefe de servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos*

Equipo organizador de la Fundación Gaspar Casal y presente en la sesión:

- Moderador: **Juan E. del Llano Señarís**
- Secretario, análisis del discurso y redacción del informe: **Diego Benavent Núñez**

PREGUNTAS A LOS PANELISTAS

1. ¿Considera que la evidencia disponible actualmente de estudios realizados con Big data y DVR es de suficiente calidad y robustez para sacar conclusiones que permitan la evaluación de medicamentos?
2. ¿Qué barreras considera que son las más críticas para el desarrollo de estudios de Big data y DVR en la evaluación de nuevos medicamentos?
3. ¿Cuál son los principales riesgos que percibe en la realización de estudios de Big data y DVR en la evaluación de nuevos medicamentos?
4. ¿En qué áreas de la medicina considera que pueden tener más impacto las investigaciones realizadas con metodología de datos clínicos a gran escala y nuevas técnicas para su procesamiento? ¿Servirá igual para todo tipo de medicamentos?
5. ¿Cómo considera que se podría llevar a cabo una validación de estas nuevas metodologías de investigación para aceptar las conclusiones arrojadas por los estudios de grandes cantidades de datos?
6. ¿Considera que la pandemia ha acortado plazos en el desarrollo e implementación de esta tecnología?
7. La gobernanza de los datos, ¿ha de pasar sí o sí por acuerdos de colaboración público-privada?
8. ¿Como debería abordarse la validación de esta evidencia por parte de las autoridades? ¿De la misma forma que los ensayos clínicos aleatorizados?

TRANSCRIPCIÓN DE LA DISCUSIÓN

	Comienzo de la transcripción
Moderador	ÁLVARO LAVANDEIRA, es el director de IFSASALUD. Doctor en Derecho por la Universidad San Pablo-CEU. Además, asesora a la sección de Derecho Farmacéutico del Ilustre Colegio de Abogados de Madrid. ÁLVARO HIDALGO es profesor titular de Análisis Económico de la Universidad de Castilla-La Mancha. Director del Grupo de Investigación en Economía de la Salud y Gestión Sanitaria, de la misma universidad. Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales por la UCM y presidente de la Fundación Weber. PEDRO LUIS SÁNCHEZ es el director de Estudios de Farmaindustria. Licenciado en Económicas y Empresariales por la Universidad de Alcalá de Henares. Máster en Economía Industrial por la Carlos III de Madrid, en Economía de la Salud por la Universidad Pompeu Fabra y Central de Barcelona y diplomado universitario en Farmacoeconomía por la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona. JOSÉ RAMÓN LUIS YAGÜE es el director de Relaciones con las Comunidades Autónomas de Farmaindustria. Médico especialista en medicina interna con estudios de especialización en Planificación Sanitaria, Economía de la Salud y Alta Dirección de Instituciones Sanitarias por el IESE, el Instituto de Empresa y Esade. EMILIO VARGAS, doctor en Medicina por la Universidad Complutense, especialista en Farmacología Clínica. Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de servicio de Farmacia Clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid. IÑAKI GUTIÉRREZ y ESTRELLA LÓPEZ PARDO me están diciendo por el móvil que se están conectando. Vamos a ir formulando la primera pregunta. Estrella es licenciada en Medicina. Máster en Epidemiología, Estadística e Investigación y también tiene un diploma universitario en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Actualmente es la directora general de Planificación y Reforma Sanitaria de la Consejería de Sanidad de la Xunta de Galicia. Iñaki es el director de innovación de BioEF y miembro de OSTEBA. Licenciado en Bioquímica y doctor en Neurociencias por la Universidad del País Vasco. Especialista universitario en Epidemiología Clínica por la Escuela Andaluza de Salud Pública y la Universidad de Granada. Máster de Bioética de la Universidad Ramon Llull y el Instituto Borja de Bioética. Presidente de HTAi.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Os iré dando la palabra. Procurad que las intervenciones no sean muy largas. Todo está grabándose, luego se manda a transcribir, nos mandan los literales en Word, os los mandamos a vosotros para que deis vuestro visto bueno, corregáis lo que queráis, porque, lógicamente, no es lo mismo en hablado que en escrito y en el informe va a venir entrecomillado con vuestro nombre las aseveraciones que hacéis respecto a las preguntas que se formulan. La idea es que las preguntas acaben agotándose y agotándose por dos caminos distintos, uno que nos lleve al consenso y, el otro que nos lleve al disenso. Todo ello, nos permitirá el análisis del discurso, que es lo que hará DIEGO BENAVENT. Es facultativo especialista de área de Reumatología en el Hospital Universitario La Paz de Madrid. Por tanto, grabamos, transcribimos, Diego os remite el fichero con vuestros entrecomillados, lo corregís y a partir de ahí hacemos el análisis del discurso. Es una persona profundamente conocedora del tema desde la perspectiva de la clínica y también desde la perspectiva de su conocimiento en datos de vida real y <i>big data</i> . Bueno, pues si os parece, vamos con la primera pregunta, que es si consideráis que la evidencia que hay disponible actualmente de los estudios realizados con datos de vida real es de suficiente calidad y robustez como para sacar conclusiones que permitan evaluar adecuadamente los nuevos medicamentos. El que quiera empiece.
Vargas	Bueno, pues nada, si queréis...
Moderador	Emilio.
Vargas	Empiezo yo diciendo. Pues, vamos a ver, yo creo que depende de lo que llamemos evaluación. Si lo nos referimos a evaluación orientada al registro y a la autorización, pues yo diría que difícilmente. Si llamamos evaluación a analizar lo que sucede con el medicamento cuando está en el mundo, desde el punto de vista de la calidad y utilización, desde el punto de vista de la seguridad, de la efectividad y de la búsqueda, incluso, de nuevas indicaciones, etcétera, etcétera, pues yo creo que en ese contexto sí, pero habría que diferenciar claramente lo que sería evaluación por agencia reguladora, que probablemente no sería su principal utilidad, aunque podría servir, tal vez, en casos de autorizaciones condicionales para luego confirmar que realmente hemos hecho lo que había que hacer, pero para lo que es el registro yo creo que no son especialmente importantes o útiles este tipo de diseños. Lógicamente, para las demás cosas que tienen que ver con el medicamento, incluso para temas de financiación, temas de fijación de precios, temas de renovación del precio, pues yo creo que sí pueden ser útiles.

(continúa en la pág. siguiente)

[00:10:57]	
Moderador	¿Quién quiere a continuación tomar la...?
Luis Yagüe	Bueno, yo...
Moderador	Venga, José Ramón.
Luis Yagüe	Los datos que podemos estar obteniendo en la actualidad de los <i>big data</i> y de los DVR sí son de calidad, y pueden ser robustos, aunque es una fuente de datos que tiene también sesgos bien conocidos. Además, conviene aclarar la finalidad de la información. Si lo que hablamos es de evaluación de medicamentos, hay que distinguir si se trata de la utilización de esta información a efectos de autorización del medicamento, o para facturación o a efectos de evaluar cómo está funcionando en el mundo real. Esto es de resultados en salud, en un paciente concreto, con un problema de salud definido y para el que está indicado el medicamento. Evidentemente son cosas distintas. En el primer caso, cuando estamos hablando de evaluación a efectos de autorización por parte de las agencias reguladoras, los criterios en cuanto al análisis de la eficacia, de la seguridad, y de calidad, son muy robustos y exigentes y la evaluación se realiza a través de los ensayos clínicos. Por lo tanto, yo lo veo más como un elemento complementario, no supletorio, al menos en este momento. Es muy probable que a medida que tengamos mayor experiencia y disponibilidad de datos podamos ver un mayor ámbito de aplicación.

(continúa en la pág. siguiente)

Lavandeira

Estoy de acuerdo con lo que han dicho los dos, como, evidentemente, no podía ser de otra manera. Creo que la post-autorización es muy interesante para evaluar aspectos que no han sido evaluados en la fase de autorización, porque evidentemente no se puede evaluar absolutamente todo, y, además, favorece la aportación de datos de la vida real, lo qué está pasando realmente y no solo la parte del ensayo. Además, creo que son datos que pueden favorecer mucho el acceso, al tener datos, efectivamente, reales y, evidentemente, como habéis dicho también me parece que es muy interesante, en todas esas autorizaciones que se encuentran condicionadas para avanzar de esa fase de condicionada y se convierta en una aprobación definitiva. Sin embargo, desde mi área de conocimiento y con todas las comillas, lo traigo a la mesa de debate, planteo si realmente el *big data* y los DVR pueden ser interesantes también en la fase de autorización, especialmente, por ejemplo, en el ámbito de enfermedades raras, cuando los ensayos clínicos están muy limitados por muchos aspectos, básicamente por el número de personas, donde muchas veces es difícil evaluar un número reducido y además en un aspecto donde se dan muchas veces problemas tanto para autorizar como para financiar para luego obtener acceso. Quizá este tipo de *big data* y los DVR podían ayudar también especialmente en este tipo de enfermedades la utilización de esta metodología.

(continúa en la pág. siguiente)

Hidalgo

Bueno, estoy de acuerdo con lo que se ha comentado anteriormente, pero creo que es verdad que los estudios de vida real, claro, claramente para una vez que el medicamento está en el mercado y para todo lo que tiene que ver con acuerdos de entrada al mercado, de acuerdos de riesgo compartido, de pago por valor o pago por resultados, son fundamentales, porque tienes que estar midiendo la eficacia y la efectividad en práctica clínica real y muchos de los pagos y del precio puede estar ajustado o relacionado con esto. Entonces, creo que esto es algo que se viene utilizando, se va a utilizar y se va a utilizar cada vez más. Luego ya en otra parte ya entraremos en los problemas que tienen estos datos, en quién los debe alimentar, cómo se deben sacar, cómo, bueno, todos los problemas operativos que hacen que, aunque tengan un potencial no sea tan fácil poder utilizarlo. Pero a mí me parece que la parte primera que ha comentado Lavandeira también es fundamental. Yo no creo solamente que sea importante en el caso de las enfermedades raras, que sin duda estoy totalmente de acuerdo contigo en que lo son, pero yo creo que estamos viendo que empieza a haber nuevos ensayos clínicos con formas diferentes, como son los *basket*, los *umbrella*, en donde no es posible tener un grupo de control dentro del ensayo clínico y estamos viendo que se están empezando a utilizar grupos de control retrospectivos con datos de práctica clínica real. Entonces, yo creo que esto cada vez va a ser una necesidad cada vez mayor, en terapia génica también, en, como digo, en los ensayos clínicos, sobre todo en estos nuevos, en *basket*, *umbrella*, o en aquellos ensayos con medicamentos oncohematológicos, como pueden ser a lo mejor los CAR-T también, en donde no puede haber un grupo de control y tenemos que utilizar probablemente grupos de control retrospectivo de práctica clínica real y, de hecho, ya se está avanzando en muchos casos y se está viendo que lo que, ya hay varios artículos publicados en este sentido en el que lo que te dicen los grupos de control retrospectivo pues parece que luego se va cumpliendo cuando tienes estudios hacia adelante. Entonces, creo que hay una capacidad importante y creo que las agencias reguladoras pues tendrán que empezar a utilizar estos datos como alternativas en donde no se puede tener un grupo de control, y cada vez van a ser más numerosas.

Moderador

Gracias. Pedro.

(continúa en la pág. siguiente)

Sánchez

Bueno, yo no voy a ser discrepante en absoluto con todas las opiniones que se han manifestado. Yo estoy de acuerdo en todo, absolutamente en todo lo que se ha dicho. Yo lo único que querría aportar es que tenemos que hablar de lo que puede ser el corto plazo y lo que puede ser más a largo plazo. A corto plazo es evidente que la utilidad pues está donde está, yo creo que se está desarrollando muy deprisa y que podemos mejorar muchísimo en todo lo que tiene que ver con la práctica clínica y también para revisar precios o para ver grupos de pacientes que puedan beneficiarse más de determinados fármacos. Ahora, yo soy un poco más optimista en lo que puede ser a largo plazo. Yo creo que pensar ahora que puedan ser sustitutos de los ensayos clínicos pues es imposible, pero yo creo que viendo cómo se está desarrollando toda esta área de investigación se pasará seguramente pronto a ser un ámbito bastante complementario. Ya lo es, como decíais, en algunas patologías o en algunos determinados tipos de medicamentos y no digo que va a ser sustitutivo en el largo plazo, pero se puede aproximar. Yo sí que confío en la capacidad tanto de las técnicas analíticas como de reducción de la incertidumbre que pueden llevar los datos en la vida real y el análisis masivo de datos en el largo plazo.

Gutiérrez

Sí y no. Cuando digo sí y no, yo creo que con los ensayos actuales no podemos extraer muchas de las conclusiones que son necesarias para los sistemas y, sin embargo, tenemos que trabajar alguna otra cosa *[suena un teléfono]*. Perdón. No, estaba comentando que, con los ensayos actuales, sobre todo con los que siguen marcando las autoridades regulatorias, tenemos serios problemas desde la parte de evaluación porque sufrimos el problema de tener que hacer comparaciones indirectas que no son deseables. Y, como bien decía Álvaro, en algunas áreas terapéuticas lo que estamos viendo es que los ensayos que se nos sirven, sobre todo de comparaciones frente a placebo, no son suficientes para extraer conclusiones, incluso nos llevan a datos erróneos de eficacia y efectividad que disrumen totalmente y que encima no son los deseables. O sea, que los datos de vida real son absolutamente necesarios. Creo que también necesitamos más transparencia en los ensayos actuales porque creo que se nos escapa..., así como los ensayos actuales, por ejemplo, en el caso de CAR-Ts académicos, tenemos el control de los subgrupos, en los ensayos muchas veces de promotor es difícil llegar a la finura del dato del paciente individual y eso nos hace que sea un problema de cara a la evaluación. Entonces, pues yo creo que es, como decía, sí pero no.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Gracias, Iñaki. Estrella, ¿quieres añadir algo a lo que ya se ha dicho?
López Pardo	Vamos a ver, yo opino que en el momento actual no hay suficiente calidad en los estudios sobre <i>big data</i> , fundamentalmente porque la calidad de la información que se recoge en la historia clínica y en los sistemas de información, es decir, en las fuentes primarias, no es de calidad, por la cobertura, fundamentalmente, por falta de codificación, pero también porque no hay una estrategia de recogida de la información. Y esta estrategia es fundamental si nosotros queremos basarnos en datos para realizar estudios de cualquier tipo, tanto estudios epidemiológicos como estudios de servicios sanitarios, como de evaluación de medicamentos. Por tanto, ahora mismo creo que no, pero a largo plazo, si trabajamos este aspecto, cosa bastante laboriosa y complicada, a través de protocolos, sí se pudiera plantear algún estudio interesante, sobre todo en la evaluación de servicios. Respecto a los estudios con datos de vida real, dispongo de alguna experiencia en el ámbito de la cardiología y de EPOC, y considero que tienen la ventaja de que nos dan un enfoque muy amplio, con visión de conjunto de lo que ocurre en todo el sistema sanitario, en cualquier nivel. También tienen la ventaja de ser representativos y muy eficientes. Entonces, por lo cual considero que en el futuro sí podrían ser una buena alternativa.
Moderador	Estupendo. ¿Os atreveríais a hablar de años, de ponerle una fecha a este futuro? Es decir, ¿cuándo conseguiremos —que creo que el apunte último de Estrella ha estado muy bien— que las fuentes primarias sean suficientemente fiables como para hacer un uso conveniente con esta finalidad de evaluación de nuevos medicamentos? ¿Tres años, cinco años, diez años?
Vargas	Pues puestos a decir cifras, yo me iría entre cinco y diez, vamos.
Moderador	Entre cinco y diez, vale, vale. Tenéis los micrófonos abiertos para intervenir los que queráis para ir cerrando, aunque yo creo que está bastante clara la contestación a esta primera pregunta, ¿no?
Hidalgo	Menos de cinco.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	¿Cómo veríais aquí el partenariado público-privado? Es decir, a mí me parece que conseguir codificar, arreglar información de calidad, desde el punto de vista de fuentes primarias, es casi una labor titánica en donde seguramente tendríamos que llegar a algún tipo —no sé cómo lo ves tú, Lavandeira—, de colaboración público-privada, es decir, a que estos esfuerzos sean compartidos pues como se hizo con genoma humano en el 2001, como se puede estar haciendo ahora con la lucha de la pandemia, me parece que es una tarea bastante titánica. ¿Cómo lo ves?
Lavandeira	Es que esta colaboración público-privada es como siempre el gran mantra en éste y en todos los aspectos y parece que tenemos unas barreras que lo hacen muy complicado. Efectivamente, yo creo que, por ejemplo, como en el COVID, que nos ha enseñado mucho de, cómo trabajando en la misma línea evidentemente los resultados son exponenciales. Es decir, el trabajo de lo público y lo privado en la misma dirección no suma dos, sino que suma exponencialmente y de manera logarítmica. Yo creo que hay mucha barrera, vamos a entendernos, que son la parte de lo que es el Derecho Administrativo y las imposibilidades procedimentales de lo público con la rapidez que tiene lo privado y los resultados que necesitan a corto plazo. Pero, evidentemente, me parece fundamental, entre otras cosas, porque estamos hablando de datos de vida real que al final deben ser evaluados en muchas ocasiones por esa asistencia sanitaria pública, que tiene la gran base de datos, por así decirlo, ¿no?
Moderador	Claro.
Lavandeira	Y probablemente lo privado no tenga los medios para explotar los datos que tiene lo público, pero que sí puede explotar de manera más eficiente lo privado. Y creo que esa concordancia es la ideal, siempre considerando, evidentemente, cumpliendo y garantizando toda la legislación en protección de datos, etcétera, etcétera. Pero evidentemente me parece fundamental y el COVID nos ha enseñado mucho al respecto, enseñándonos un camino.
Moderador	Te has metido sin querer, pero ya la formulamos, en la segunda pregunta. La segunda pregunta es las barreras, las barreras más críticas para la utilización de estos estudios de datos masivos y de datos de vida real en la evaluación de nuevos medicamentos. ¿Quién quiere arrancar?

(continúa en la pág. siguiente)

Vargas	Bueno, pues yo creo que ya se han ido comentando cosillas, ¿no? Por un lado, temas de calidad, de homogenización de los datos, de buscar una sistemática que sea reproducible y que nos permita que cuando distintos grupos hagan distintos estudios salgan las cosas más o menos parecidas, aunque sea con distintas bases de datos. Luego temas de control de posibles sesgos, pues yo creo que también son bastante importantes de precisar y de definir cómo hay que tratarlos, cómo hay que manejarlos, cuál es la manera más coherente de enfocar estos problemas. Y, bueno, pues yo creo que lo que se ha hablado también de temas legales, de protección de datos, de confidencialidad, de uso para investigación de datos cuyo uso no han sido previamente autorizado por el paciente. Temas que siempre nos generan dudas, ya que existen lagunas legales y esto hace que en un sitio te dicen que vale, que en otro sitio te obligan a retrospectivamente llamar a los pacientes para pedirles autorización. Es decir, todas estas cosas sin duda generarán y generan ciertos problemas que habrá que ir enfocando
Moderador	Gracias, Emilio. ¿Alguien quiere?
Hidalgo	Yo estoy de acuerdo, yo estoy de acuerdo totalmente con lo que comenta Emilio y además añadiría un problema que, para mí, lo he sufrido en primera persona muchas veces, que es el compartimiento de los datos. Es decir, el problema es que cuando estás trabajando con datos dices: «Bueno, venga, pues voy a trabajar con datos sanitarios, perfecto». Y si consigues los datos del hospital, de la historia clínica, etcétera, pues con mucho esfuerzo los tienes. Y ahora dices: «Bueno, y ahora quiero las bajas laborales». Las bajas laborales también las tiene el sistema, pero no se pueden cruzar. Es decir, y trabajando, que dentro del equipo en un proyecto en concreto sobre psoriasis estaba la responsable de datos del CatSalut, te decía: «Bueno, es que para poder conseguir estos datos es tremendamente complicado porque por un lado está, no los tengo...». Entonces, claro, también muchas veces el problema que tienes es que los datos, al igual que muchas veces la asistencia, son estancos, están en compartimentos estancos y es muy difícil conectar los datos de las personas en todas aquellas variables que son fundamentales para la evaluación y entonces esto que dices, hombre, en plena era de la información debería ser sencillo, pues no lo es tanto y muchas veces son problemas jurídicos: de protección de datos, de competencias entre distintos niveles de la Administración. Entonces, yo creo que esto es un freno importante para la aplicación de una evaluación del medicamento, de la tecnología sanitaria desde un punto de vista más global.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	¿Alguien quiere añadir algo más a barreras?
Gutiérrez	Sí, habría varias circunstancias, una sería la curación del dato. Yo creo que eso nosotros, que lo tenemos bastante interconectado, hemos tenido problemas y eso lo ha puesto en la palestra la pandemia, lo hemos visto con el tema de las vacunas. La otra sería el tema de la interoperabilidad, también me preocupa menos, cada vez va a más el compartir resultados más que el compartir datos, yo creo que en eso es encontrar fórmulas comunes que sirvan para el análisis y ahí hablabas de la colaboración público-privada. Europa nos ha mostrado que la colaboración público-privada es absolutamente necesaria y los proyectos que de hecho están generando plataformas estables han sido los proyectos IMI, los de <i>Innovative Medicines Initiative</i>, y que han sido, bueno, el que en estos momentos probablemente sea la plataforma que genere para compartir datos es la EHDEN OHDSI, relacionado con un IMI, y todo va relacionado en estos momentos más bien con: «Asegúrame que lo que tú tienes en casa es un dato fiable y está suficientemente curado. Yo te planteo los formatos y las fórmulas para el análisis, explótamelo con tu base de datos y luego ya haremos datos agregados». Pero esos grandes proyectos de <i>big data</i> sin arreglar las cosas en casa, es decir, sin saber que el dato que tenemos es fiable, al final lo que genera, es decir, la concatenación de errores al final lo que genera es más basura y ahí yo creo que el tema de curación, que por mucho que alguien nos haga la explotación de resultados, si lo que tenemos, el dato que tenemos es de baja calidad, ahí tenemos un problema muy gordo.
Moderador	José Ramón.
Luis Yagüe	Yo no he oído que hasta ahora hayamos hecho referencia a las barreras derivadas de la inmadurez de los sistemas que tenemos, o a los problemas de conexión entre sistemas. No me refiero solo entre el sistema sanitario y el de seguridad o servicios sociales, sino también dentro de los propios servicios sanitarios de las Comunidades Autónomas, la falta de intercomunicación y la falta de homogeneidad en los sistemas de información. No es comparable la situación que tienen algunas comunidades, tecnológicamente muy avanzadas, frente a otras que se han desarrollado tecnológicamente a otro ritmo. Es decir, yo creo que eso es una barrera importante. Y no veo que nadie se haya referido a ello.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	No, no lo han dicho. O sea, que te refieres a infraestructura, José Ramón.
Luis Yagüe	Claro, claro.
Moderador	Vale, vale.
Luis Yagüe	Si yo creo que en este momento si alguien me pregunta, como lo estás haciendo tú: «¿Dónde ves la principal barrera?», yo no veo que exista una barrera conceptual. Lo que hay es un problema de falta de desarrollo y de comunicación, de falta de conexión, por decirlo de alguna manera. Hablando del SNS tenemos un sistema disgregado y necesitamos que los diferentes subsistemas regionales o incluso intracomunitarios puedan “hablarse entre ellos”, igual que lo han sabido solucionar otros sectores de la economía, como la banca, por citar un ejemplo. En sanidad tenemos que mejorar la disponibilidad de información y, sobre todo, depurarla y compartirla. Podría poner muchos ejemplos de lo que no tenemos, pero mejor diré lo que si tenemos. Por ejemplo, disponemos de información muy precisa, actualizada, unificada, centralizada y homogénea sobre prestación farmacéutica (gasto farmacéutico para ser más preciso) pero poca o muy poca sobre resultados en salud, salvo la que podemos sacar del del INE o del CMBD.
Gutiérrez	Del CMBD.
Luis Yagüe	Claro, pero si de verdad queremos hacer un planteamiento un poquito más ambicioso, que vaya un paso más allá, yo creo que lo primero que tenemos que hacer también es mirar hacia dentro y ver que tenemos problemas dentro de la estructura, dentro de la propia arquitectura de los sistemas. No en la arquitectura del sistema a nivel de una determinada Comunidad Autónoma, sino a nivel del sistema, del Sistema Nacional de Salud. Ahí es donde yo veo el problema.
Moderador	Fenomenal. Pedro, me parece que querías...

(continúa en la pág. siguiente)

Sánchez	Yo estoy de acuerdo con todas estas barreras, y hay muchas más. Desde el punto de vista legal, desde el punto de vista técnico, tecnológico, lo que apuntaba José Ramón, pero a mí las barreras que más me preocupan no son estas, porque estas a fin de cuentas son barreras solucionables “fácilmente”. O sea, si hay que meter recursos, pues, bueno, habrá que buscarlos, pero se podrán aportar recursos. A mí me preocupan más las barreras que tienen que ver con un cambio de mentalidad a la hora de trabajar.
Moderador	Cambio cultural.
Sánchez	Sí. Cómo conseguir poner de acuerdo con tanta gente con intereses tan dispares, de que trabajen a la vez, de que se utilicen los datos para distintas cosas, no solamente para lo que quiera una parte, sino para cualquier uso posible ... Esa es la barrera que veo yo más problemática de todo esto, esa barrera cultural, esa barrera a cómo podemos utilizar de la mejor manera posible, de la manera más eficaz posible, toda la información que vamos a generar, que vamos a conseguir a través del trabajo de tantos profesionales y de los datos de tantos pacientes. Cómo vamos a ser capaces de utilizar eso de la manera más eficaz posible para los pacientes. Esa es la barrera que yo veo más importante. Y seguramente es una de las barreras donde menos incidimos. No estamos contando a la gente y a distintos grupos de interés para qué sirve, por qué es bueno, por qué va a cambiar, que es algo que puede ser revolucionario desde el punto de vista de la medicina y de la salud de la población. Yo esa es la barrera que veo ahora mismo más difícil de vencer.
Moderador	Estrella, quizá quieras añadir...
Vargas	Yo un breve comentario.
Moderador	Sí, adelante, adelante, perdonad.
Vargas	¿Estrella o yo?
Moderador	No, no, tú mismo y luego ya le dejamos a Estrella.

(continúa en la pág. siguiente)

Vargas	Vale, nada, yo simplemente hay que comentar que sí, que realmente las diferencias entre los sistemas de salud, las distintas estructuras de información son relevantes, pero en cierta medida creo que el <i>big data</i> lo que trata es de coger datos de estructuras diferentes, incluso de datos no estructurados, de fuentes variadas, para intentar generar una base común que te permita hacer un análisis global de la “película”. Es decir, que el <i>big data</i> en cierta medida debería servirnos para intentar solucionar esas diferencias y esos funcionamientos heterogéneos que tienen los distintos sistemas de salud y las distintas administraciones y debería ser capaz de, con distintas estrategias coger los datos que necesitas del sitio donde estén para generar la matriz que finalmente vas a necesitar para analizar, entiendo yo.
Moderador	¿Cómo lo ves tú, Estrella, ¿desde la perspectiva de un servicio regional de salud?
López Pardo	Sí, a ver, estando de acuerdo con Emilio, sí que es cierto que el <i>big data</i> puede solucionar estos problemas, pero también es cierto que cuanto mejor se recoja la información, más cobertura tendremos y más calidad. Yo creo que una barrera que nosotros tenemos en los servicios de salud es que nos hemos orientado demasiado al tema administrativo y de producción, por así decirlo, y menos a lo que es la información sanitaria, que es el núcleo esencial de lo que hacemos. Hemos a veces, aunque Galicia tiene una situación tecnológica muy avanzada, parece que hemos confundido la informática con la información, cosa que estoy segura de que otra empresa de otro sector también enfocada a producir valor no lo hubiera permitido. Nosotros tenemos que ser capaces de orientar nuestra información a un proyecto y es así cuando conseguiremos tener pues una información que nos permita evaluar. Yo creo que hay otra barrera importante y es la falta de perfiles profesionales que hagan entenderse a profesionales médicos e informáticos. Este perfil, por ejemplo, en nuestra Comunidad Autónoma existió en un tiempo pasado, pero ahora no existe y esto hizo avanzar mucho los sistemas de información en un momento determinado y también ha hecho que se hayan estancado. Entonces, yo creo que estas dos barreras son importantes.
Moderador	Gracias. Te estás refiriendo seguramente a los científicos de datos y a la gente que se dedica profesionalmente al manejo de las grandes bases de datos.

(continúa en la pág. siguiente)

López Pardo	Sí.
Moderador	Claro, la Administración Pública tiene rigideces insoslayables hoy por hoy y creo que esto que apuntas, Estrella, es enormemente importante y pertinente. También lo que apuntaba Pedro del cambio cultural, me parece que hablando de barreras forzosamente una puede ser la resistencia al cambio, que es inherente a la naturaleza humana, y si falta masa crítica por parte de los actores pues puede haber problemas con su implantación. No sé si alguien quiere añadir alguna cosa más sobre esta pregunta de barreras, que es clave, es un asunto muy importante.
Gutiérrez	Quizá un elemento que se nos olvida es el profesional sanitario, que es la gallina de los huevos de oro, es el que nos está procurando los datos en la mayor parte de los casos y que no ve un retorno por parte de los sistemas.
Moderador	Vale, vale.
Gutiérrez	Últimamente, cuando nosotros estamos contactando con profesionales, una de las cosas que nos dicen es: «Bueno, yo meto datos, datos, datos, cada vez se me exigen más, hay algunos de ellos que sirven para la gestión, pero no veo datos que me reviertan a mí el manejo en cuadro de mandos de mi paciente individual que me permitan comparar a los diferentes pacientes que yo tengo y por qué unos pacientes me van mal y unos me van mejor». Entonces, yo creo que tenemos que incluir también al profesional en este sentido porque al final es el que nos da el dato curado, el dato, el buen dato y el que nos va a permitir después hacer esos análisis, pero luego tenemos que revertir también en los profesionales, es decir, tenemos también que darle la vuelta y ofertarle algo a cambio.
Moderador	Te estás refiriendo, Iñaki, seguramente a retroalimentarles, es decir, a que del análisis que se haga de esas bases, se le retroalimente y se le diga: «Pues mira, tu práctica, comparada con estas otras, lo haces así o así o de esta otra manera». Te estás refiriendo a eso, ¿verdad? Que es lo que le gusta a la bata blanca.

(continúa en la pág. siguiente)

Gutiérrez	Sí, sí, sería el permitirle darles datos de ofrecer en comparación frente... Es una de las cosas que, por ejemplo, el sistema británico de salud lleva haciendo tiempo variado y nosotros el <i>audit</i> y el <i>feedback</i> lo llevamos bastante mal, que es el hacer el análisis y decir: «Bueno, sí, está muy bien, pero yo lo que quiero al final es poder aplicar determinadas cosas porque veo que o no hago mi práctica como hace mi compañero o no estoy aplicando de la misma manera o no me produce el mismo efecto en pacientes de similares características y cuál es la razón que está por detrás».
Luis Yagüe	A ver, yo estoy absolutamente de acuerdo con lo que dice Iñaki, es verdad, esto es así, nos olvidamos siempre de cerrar el circuito, de retroalimentar. Pero con un matiz. Cuando ese circuito genera gasto, sí que lo cerramos. Cuando la información es en relación con cuestiones administrativas, entonces, también cerramos el circuito, pero de una forma incompleta, con lo cual no incentivamos al profesional, que es clave ya que es el que proporciona la información. Lo voy a decir con otras palabras algo más gráficas. Al profesional, al médico, le llega puntualmente información sobre su gasto en medicamentos y la comparación con el gasto de otros colegas. Pero no tiene información agregada y comparada sobre los resultados en salud en sus pacientes gracias a esa utilización de medicamentos. Esto es un problema de diseño del sistema, o a lo pero es conceptual. Lo cierto es que desincentiva que los profesionales sanitarios participen. En muchos casos el mensaje que reciben es de gasto, es de «tú gastas más que ...», pero él se pregunta: «¿Y mis resultados en salud quién los está midiendo, ¿quién me facilita que la comparación con otros colegas sea en términos homogéneos y, así ver si estoy haciendo un uso eficiente de los recursos asignados?». Totalmente de acuerdo con lo que comentabais, el papel del sanitario y la necesidad de cerrar el circuito, de retroalimentarlo, pero con resultados en salud completos, no solo parcialmente con datos de gasto o gastos administrativos, que es lo que en este momento hay.
Moderador	Perfecto. Álvaro.

(continúa en la pág. siguiente)

Hidalgo

Yo creo que enlaza, totalmente de acuerdo con lo que ha dicho Iñaki y con lo que han comentado Pedro y Estrella en el cambio de cultura. Porque, claro, muchas veces el profesional tiene dos problemas, yo cuando estábamos con ellos te dicen, bueno, primero, que hay una duplicación de registros de datos, es decir, que hay bases de datos europeas, luego españolas, luego unas que son clínicas, otras que son para el seguimiento de los acuerdos de financiación condicionada o del precio condicionado. Entonces, hay una duplicación de datos y de registros que el profesional dice que no ve que tenga un sentido rellenar por triplicado cosas y además que no existe una figura, recursos humanos suficientes como pueden ser el *data manager*, no solamente a la hora de extracción y de análisis de los datos, sino para el volcado de los propios datos. Y luego que no existe retroalimentación para el profesional. Entonces, yo creo que es importante ese cambio de cultura en que, primero, el profesional no vea que los datos son una carga para él y, segundo, que además tienen una utilidad para lo que a él le importa, y lo que a él le importa..., le puede importar la contención del gasto, a veces sí, pero lo que sobre todo le importa es que su práctica clínica está teniendo unos buenos resultados de eficacia y de seguridad para sus pacientes y esto es clave. Y luego creo que también es fundamental pensar fuera del ámbito sanitario. Creo que necesitas un cambio estratégico de cultura para decir: «Bueno, yo tengo los datos de salud, pero es que a lo mejor necesito cruzarlos con los datos de una editorial». ¿Por qué? Porque en los datos de una editorial lo que tienes es a las personas, que sabes dónde viven, sabes las rentas, sabes no sé qué, o los datos del móvil, ya hemos visto, por ejemplo, que el INE, cuando hace las encuestas de movilidad de personas, ya no utiliza una encuesta, utiliza los datos de rastreo por el móvil. Es decir, que creo que tenemos que salir con los datos de salud y conectarlos con otros datos de los pacientes fuera de otros ámbitos para poder tener una visión mucho más de verdad de *big data* y de inteligencia artificial, que te pueda orientar sobre comportamientos, sobre hábitos y sobre proyecciones de demandas asistenciales futuras, y esto creo que es importante el cambio de mentalidad.

(continúa en la pág. siguiente)

Lavandeira	Totalmente de acuerdo. Me ha venido una conversación, sobre que el medicamento no se puede evaluar individualmente, que es la concepción tradicional desde el punto de vista coste-eficiencia. Sino que tiene mucho más valor: tiene un valor social, un valor laboral, educativo, de calidad de vida, de familias y de personas. Y eso, efectivamente, se puede analizar y contrastar a través de <i>big data</i>. Es decir, el paciente, así como tú has dicho, rastreando el móvil se ve si un paciente que si no tiene acceso a medicación está en su casa porque no puede moverse, por ejemplo, o hace una vida donde sale, entra, trabaja, va al cine y hace una vida relativamente normal, y eso te lo da el <i>big data</i>, ayudando a obtener resultados en salud, sin cargar además en exceso al paciente y al médico en la toma de datos que desconocen muchas veces su alcance y objetivo. Ese aspecto me parece fundamental. Y en el fondo es lo que al final se sigue evaluando, hay que evaluar desde un punto de vista más global, general y con beneficio a lo que es la sociedad y al paciente, y no solo desde el punto de vista costo-eficiente del medicamento.
Moderador	Correcto. Correcto. Muy bien. ¿Alguien quiere añadir algo más al tema barreras o pasamos a los riesgos? Que es distinto, pero yo creo que cerramos círculo, esperemos que de una manera virtuosa. ¿Queda algo en el tintero de barreras o nos metemos ya en riesgos? Vamos a riesgos. ¿Cuál veis? A ver, aquí yo creo que los de leyes tienen mucho que decir, ¿verdad?
Lavandeira	Bueno, creo que han salido cosas que podían ser barreras, riesgo. Por ejemplo, el tema de protección de datos me parece clave.
Moderador	Absolutamente.

(continúa en la pág. siguiente)

Lavandeira	Riesgo, por ejemplo, probablemente es que podemos tener un estudio fantástico, que, si no tengo consentimientos aceptados, todo ello se me va al traste porque sería absolutamente ilegal o alegal. Por otro lado, siguiendo la parte de protección de datos, me puede llevar que por una necesidad de anonimización de los datos, que al final no llegue a ningún resultado. Tengo que anonimizar tanto que al final, lo comenté al principio Iñaki y alguno lo habéis comentado, los datos que me proporciona no me dicen nada porque no soy capaz de validar esos datos o de enfocarlos adecuadamente o que me ayuden para un paciente o para un grupo de pacientes. Por otro lado, el no saber muy bien de dónde viene la base de datos ni qué datos estoy utilizando, entre otras cosas dado por el tema de la confidencialidad, realmente qué datos utilizo. Si eso, como no sé qué datos trato, me lleva a un determinado sesgo en donde manejo los datos de una determinada manera o no incluso para llevarlo a un determinado resultado. Como luego la subjetividad, ¿no?, la subjetividad tanto del que da el dato como del que está allá apuntando datos porque considera que puede ser relativamente interesante o no. Todo esto al final son riesgos que nos pueden llevar a un resultado final que no tenga nada que ver quizá con la realidad o que directamente no lleve a resultado final porque tenga que paralizar el estudio por un incumplimiento igual legal de toda esta parte de protección de datos.
Moderador	Interesante. ¿Quién quiere intervenir ahora?
López Pardo	Bueno, yo veo el riesgo, por ejemplo, de tomar la información que interese para demostrar pues cierta efectividad o seguridad, ¿no? Para lo cual, bueno, ya me estoy pasando al otro lado, pero seguramente habría que protocolizar la extracción de datos. Y también veo como un riesgo que el diseño del estudio sea muy débil si no se controla la calidad en origen por la institución o por la organización. Es decir, si nosotros tenemos una historia clínica codificada y buscamos una efectividad en un medicamento de la EPOC, pero resulta que esa codificación de EPOC no está controlada, pues podría estar obteniendo conclusiones erróneas.
Moderador	¿Quién más quiere apuntar algún riesgo?

(continúa en la pág. siguiente)

Sánchez

Bueno, yo si me permitís, yo veo dos riesgos importantes. Uno de los riesgos que veo es el riesgo famoso del que tiene un martillo que todo le parece un clavo, ¿no? Cuando tienes un martillo en la mano todo parece un clavo. Yo creo que en este caso ese es un riesgo. O sea, yo creo que es importante saber para qué sirve, por lo menos en este momento, ¿eh?, tal y como está el desarrollo de la técnica y cómo es la realidad cotidiana. Yo creo que es muy importante, decía Estrella, el diseño de los trabajos, yo creo que eso es fundamental. Yo creo que es importante conocer bien las limitaciones y saber para qué se hace un estudio y qué se quiere extraer del estudio. Me parece un riesgo el no tener eso claro en los distintos estudios que se puedan hacer, al menos, ya digo, en este momento. Yo creo que ese es un riesgo importante. Y luego yo creo que hay un riesgo también derivado, yo por lo menos lo percibo así. En algunos casos cuando lees los análisis —a lo mejor también es un poco por mi profesión de economista—, hay muchas veces que uno ve las correlaciones y enseguida se imagina la causalidad detrás. Ese es un riesgo, yo creo, que se debe evitar en todos estos estudios. En muchos casos lo que puedes obtener son correlaciones, seguramente muy grandes, muy robustas, pero yo creo que inferir causalidad de esas correlaciones es un paso que nos puede llevar a un riesgo importante de interpretación de los estudios. Esas son las dos cosas que quería apuntar.

Moderador

Iñaki, ¿tú desde la perspectiva de las agencias de evaluación, ves algún riesgo?

(continúa en la pág. siguiente)

Gutiérrez

Hombre, el riesgo es la banalización de las preguntas de investigación, por una parte, yo creo que eso es importante. El problema que puede existir relacionado con que algunos puedan decir: «Bueno, pues como ya tenemos un sistema electrónico que nos analice los datos, para qué necesitamos alguien que los evalúe», ¿no? Ese puede ser un riesgo, dices, bueno, pues el tema de, yo creo que Pedro lo ha puesto muy en la palestra, el tema de la banalización de, bueno, llegamos a estos resultados, parece que sobre la base de este análisis de *big data* con inteligencia artificial resulta que llegamos a estas conclusiones y el no hurgar detrás en todo lo que eso conlleva. Otro riesgo muy claro, obviamente, es lo que estamos hablando, no podemos llegar a unas buenas conclusiones si partimos de unos datos erróneos. Y hay mucha gente que es osada en ese sentido y que dice: «Bueno, tengo muchos datos, sin saber si esos datos son buenos o son malos, intento de manera serendípica hacer un análisis y finalmente llego a unas conclusiones que no tienen nada que ver y que no nos sirven finalmente para tomar soluciones». Y luego yo creo que el no hacer una reflexión, porque estábamos antes hablando del tema de la necesidad de analistas del dato y el tema de bioinformáticos, etcétera, etcétera, y matemáticos, pero yo creo que nos falta gente que reflexione, yo creo que nos falta gente que haga las preguntas que tienen sentido para los sistemas y yo cada día echo más de menos, eso, personas que se paren, que reflexionen, que hagan un análisis del alcance y que se hagan las preguntas adecuadas. Y parece que ahora es, y eso lo veo en mi propia consejería, que, bueno, han llegado cuatro tecnólogos y te dicen: «Bueno, de aquí cogemos los datos que están en el...», sí, sí, eso está claro, cogemos los datos, porque además en nuestro caso sí que tenemos una infraestructura bastante adecuada y en ese sentido nos podemos sentir privilegiados, pero por otro lado dices, bueno, pero no es solo eso, necesitamos otras personas que hagan las preguntas pertinentes. A veces también las impertinentes.

Moderador

Álvaro Hidalgo, ¿puede ser un riesgo la dictadura del algoritmo?

(continúa en la pág. siguiente)

Hidalgo	Yo creo que sí y por eso coincido totalmente con Iñaki y creo que con Pedro. Creo que ya sabemos que si se tortura suficiente a un dato termina diciendo lo que alguien quiere que diga. Entonces, es fundamental tener estrategia, saber lo que estás buscando y luego saber que, bueno, pues que el análisis cuantitativo siempre lleva una probabilidad de error y que la correlación y la casualidad, como bien decía Pedro, no es lo mismo. Entonces, muchas veces si solamente predominamos el estudio meramente cuantitativo y muy estadístico-econométrico pues a lo mejor estamos pasando por alto cosas importantes en lo cualitativo y a veces pues cosas que tienen que ver con la percepción de las personas, de los pacientes, del profesional, de las motivaciones, de los incentivos, esto pues es complejo buscarlo o encontrarlo en un algoritmo. Entonces, creo que fundamental es estrategia, visión y una visión yo creo también un poco no cortoplacista, sino con una capacidad de mirar al medio plazo como poco.
Moderador	Bien. Emilio, ¿desde la perspectiva de un gran hospital público con mucho peso en investigación aplicada, tú ves algún riesgo al empleo de los datos masivos y de los datos de vida real?
Vargas	Bueno, yo creo que lo que han comentado, ¿no? Esto de pescar en los datos y torturarlos o como queramos llamarlo es algo que se ha venido haciendo en la historia de la ciencia pues desde que el mundo es mundo, ¿no? Entonces, yo creo que cuando en vez de tener 20 datos tienes 3.000 datos, pues probablemente esa posibilidad de ir buscando hasta que encuentras algo que te gusta podría ser bastante habitual. Entiendo que tiene que solucionarse de la misma manera que en su momento se solucionó con los ensayos clínicos: sistemática, método, protocolo, todo previsto y nada hecho <i>a posteriori</i> ; en fin, yo creo que estas cosas hay que solucionarlas con las mismas recetas o con recetas parecidas a las que la hemos solucionado en otros ámbitos de la investigación. Pero evidente que el tener las preguntas relevantes y las preguntas interesantes es lo que nos puede llevar a que esto sirva; si nos ponemos a hacer preguntas con poco interés o si nos ponemos a jugar con los datos sin tener preguntas previas lo que nos ocurrirá es que no sepamos dónde estamos o que no lleguemos a ninguna parte.
Moderador	Gracias. ¿Alguien quiere añadir algo más o pasamos a la siguiente pregunta?

(continúa en la pág. siguiente)

Gutiérrez	Yo creo que el riesgo, solo por terminar, el riesgo de la interpretación. En parte lo hemos dicho y lo hemos visto sobre todo con el tema de, ahora lo estamos viendo con el tema de la pandemia: lo rápido que es, por ejemplo, los <i>mass media</i> en estos momentos, la interpretación de los datos, ¿no? Y, de hecho, hay una bronca muy gorda, ahora todo el mundo te dice cuál es la vacuna más eficaz y cuando te lo preguntan seriamente: «¿Y tú qué opinas?», «Hombre, no he visto todavía ningún ensayo comparativo; entonces, eso que me digas que la vacuna más eficaz es la que tiene el 95 % en esto, pues...». Y, sin embargo, nuevamente, yo creo que es el tema de la osadía, o sea, el tema de la osadía de la interpretación. El tema de la osadía en la interpretación y la verificación de resultados y su luego aplicación en la práctica y en la toma de decisiones.
Moderador	Gracias, gracias. Yo creo que prácticamente ha salido...
Luis Yagüe	¿Me dejas?
Moderador	Sí, claro, venga, José Ramón, adelante.
Luis Yagüe	Sí, muy bien. Bueno, me ha gustado mucho Iñaki lo que ha dicho, es decir, en esta pandemia se han olvidado de los científicos y la están gobernando los políticos, sin participación real de los científicos, lo cual no me parece que sea lo más adecuado. Creo que en el debate han salido cosas muy interesantes: diseño adecuado, preguntas idóneas, huir de la dictadura del algoritmo, estrategia, visión a medio plazo... y en todo esto ¿qué papel tiene la industria farmacéutica, en concreto el laboratorio titular de la comercialización del medicamento? Porque estamos hablando de evaluación de nuevos medicamentos y no sé en qué lugar ponemos la retroalimentación con los laboratorios. Es decir, hay que dar un paso más y avanzar en esa estrategia, en esa visión a medio plazo, en ese diseño de los procedimientos y de la participación, abriendo la puerta para que tanto los laboratorios como los pacientes -no debemos olvidarnos de ellos- puedan tener una participación real. Y, por supuesto, los clínicos. Y para mí uno de los riesgos es ese: que no se tenga en cuenta que tiene que estar también abierto a la participación de todos los que están directamente afectados y que pueden aportar mucho valor.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	¿Alguien quiere añadir alguna cosa más? Vale, pues si os parece, pasamos a la siguiente pregunta: ¿en qué áreas de la medicina consideráis que pueden tener más impacto las investigaciones realizadas con metodología de datos clínicos a gran escala y las nuevas técnicas para su procesamiento? ¿Serviría igual para todo tipo de medicamentos o no, hay que hacer salvedades? ¿Quién se anima a arrancar?
Vargas	Bueno, puestos a elegir, pues yo casi me orientaría en su mayor utilidad hacia enfermedades crónicas o especialidades que tengan más, enfermedades de larga evolución. Y luego, desde el punto de vista de medicamentos, pues más que a grupos terapéuticos, su mayor utilidad yo creo que podría ser, yo creo que ya lo hemos dicho, por un lado los medicamentos huérfanos, porque nos podría servir luego para generar cohortes de seguimiento a corto plazo sin mucha complicación, y luego también podría ser especialmente interesante en aquellos medicamentos que tengan autorizaciones condicionales o autorizaciones dudosas en las que, también se podrían estructurar programas de seguimiento con más facilidad de lo que probablemente se estén haciendo ahora. Y ese sería mi enfoque.
Hidalgo	Te lo he dicho en privado, Juan, pero te lo digo ahora en público, que el documento está francamente bien y es un placer leerlo. Lo que tiene que ver con la inteligencia artificial en lo que son los procedimientos diagnósticos, es decir, en todo lo que tiene que ver con las pruebas, con la imagen, el fondo de ojo... Yo creo que esto sí que va a ser una aplicación muy importante y que va a generar un cambio organizativo y de liberación de recursos creo que importante. Entonces, aparte de, como hemos hablado, de terapias génicas, raras, de todo lo que tiene que ver con ensayos donde solamente tienes un brazo, creo que ahí es fundamental, condicionadas, como ha dicho Emilio, y luego todo lo que tiene que ver también con la incertidumbre en los resultados y, por lo tanto, en aspectos que están ligados con el precio después de eliminar esas incertidumbres.

(continúa en la pág. siguiente)

Lavandeira	Esto Estoy totalmente de acuerdo, con lo que habéis dicho tanto Emilio como Álvaro, ya lo adelantaba yo con la primera pregunta. Creo que nos va a quitar mucha incertidumbre, este tipo de datos donde no podemos llegar con los ensayos clínicos. Creo que además desde un punto de vista no solo jurídico, sino también ético nos puede ayudar al análisis y la evaluación de medicamentos donde podamos evitar temas de placebo en los ensayos y podamos tener con este tipo de datos, las historias naturales y demás conocimiento que sustituya a ese brazo de placebo, facilitando datos fiables, donde haya, gracias a este tipo de datos, mayor facilidad de acceso y, bueno, pues lo que habéis comentado, totalmente de acuerdo.
Moderador	Gracias. ¿Quién se anima ahora?
Gutiérrez	Bueno, en salud decimos que hay tres áreas de incertidumbre y, bueno, una, sobre todo, la habéis comentado ya, que está relacionada con la incertidumbre de evidencia. En las áreas de mayor incertidumbre en la evidencia yo creo que es un área en la cual claramente tenemos interés en trabajar. Yo creo que la segunda área sería el área del silo de la incertidumbre económica y ahí yo creo que desde el punto de vista utilitarista probablemente aquellas áreas terapéuticas de las cuales tenemos un mayor impacto económico son áreas que tienen, desde el punto de vista de los sistemas, tienen interés, ¿por qué?, porque el evidenciar con dato pues seguridad o eficacia, bueno, en este caso efectividad, que nos pueda servir a reconducir las relaciones que podemos tener con el proveedor, son áreas, por ejemplo, áreas terapéuticas como antes he hablado del tema de los CAR-Ts o el tema de las patologías oncológicas, quizá menos el área de cardiovascular, pero también en el área de enfermedades raras, porque son silos de presupuesto de alto impacto presupuestario y que desde el punto de vista de los sistemas tiene interés. Quizá el tercer nivel de incertidumbre, que es el de la provisión de servicios, eso yo lo veo más difícil que sea abordable con inteligencia artificial y, de hecho, seguimos sin tener en estos momentos, sin saber cuántas vacunas de cada uno de los proveedores vamos a recibir la semana que viene, ¿no? Esa es una incertidumbre que creo que con inteligencia artificial no la vamos a conseguir solucionar. Pero las dos partes, sobre la incertidumbre en la evidencia, sobre todo cuando estamos trabajando sobre ensayos clínicos que no nos aportan la eficacia que nosotros o, digamos, la certidumbre sobre la eficacia que nosotros queremos tener, que es la comparación del estándar de práctica frente a la nueva solución, y la otra, que estaría relacionada con el tema de cuánto de verdad vamos a tener que pagar, pues serían las dos áreas yo creo que la inteligencia artificial y el análisis de <i>big data</i> tiene mucho sentido.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Estrella, te veo con ganas de intervenir.
López Pardo	Bueno, yo también estoy de acuerdo que el área de la cronicidad y sobre todo de la pluripatología, donde confluyen muchas enfermedades y factores de riesgo y que requieren una visión transversal y global, incluso holística, que sobrepasa la información que disponemos en el ámbito sanitario serían objeto de <i>big data</i> . También, como habéis comentado, las enfermedades raras. El estudio de eventos de baja incidencia, los estudios de <i>big data</i> creo que son muy efectivos porque requieren de muy pocos recursos para realizarlos, sobre todo cuando hay eventos de baja incidencia. Y, por último, en la evaluación de servicios sanitarios. Creo que <i>big data</i> aporta este punto de vista global que actualmente las publicaciones científicas no disponen, investiga el neumólogo desde su punto de vista, el médico de atención primaria desde el suyo, el internista desde el suyo, pero nadie está viendo el trayecto global del paciente.
Moderador	Interesante. ¿Quién se anima?
Sánchez	Bueno, yo simplemente por apoyar lo que se ha dicho. Yo creo que es muy importante el papel de estas técnicas y de estos métodos, en este momento como complemento de lo que ya tenemos. Entonces, lo que decía Iñaki sobre las áreas de elevada incertidumbre creo que ahí es crítico. O sea, yo creo que si a algo puede ayudar es a arrojar más luz en esas áreas donde seguramente no hemos dispuesto de la mejor evidencia posible y nos gustaría tener evidencia adicional. Entonces, yo creo que ahí es fundamental para demostrar el valor de los fármacos y también como decía antes Álvaro Lavandeira, el fármaco aporta valor en muchos ámbitos, no solamente en los resultados en salud, que es seguramente el principal y el fundamental, pero, bueno, no olvidemos que también en cuanto herramienta a disposición de los sistemas sanitarios pues puede ayudar a manejar mejor lo que son los costes globales del sistema. Yo creo que eso también es relevante. Desde luego, las enfermedades raras son fundamentales; yo creo que a eso se debería aspirar y en ese sentido es importante que no nos quedemos solamente en el área de nuestro hospital o nuestra región o nuestro país, yo creo que estas técnicas han nacido y sirven sobre todo cuando se aplican a un número importantísimo de pacientes y yo creo que la integración con otros países y otras áreas es fundamental.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Muy bien. ¿Alguna aportación más a esta pregunta? ¿José Ramón?
Luis Yagüe	Quizás hay un aspecto en el que quizá podía ayudar mucho lo que estamos comentando. Me refiero a los medicamentos que tienen varias indicaciones, donde es fundamental tener una buena información en cuanto a resultados en salud para cada indicación concreta, porque hasta ahora se están haciéndose análisis muy a <i>grosso modo</i> . Y quizás en este tema –medicamentos con multi-indicación y tratamientos en los que se utilizan asociaciones de medicamentos de diferentes laboratorios, se podrían hacer aportaciones muy interesantes, tanto para solucionar problemas de financiación como alcanzar evidencia sobre resultados en salud.
Moderador	Emilio, comentabas al principio de tu intervención las áreas de la medicina que te parecía que podrían tener más impacto, pero quizá nos hemos dejado, aunque Álvaro lo ha apuntado un poco, todo lo que tiene que ver con el cribado y el despistaje, donde realmente la inteligencia artificial, sobre todo en dos especialidades, medicina de laboratorio y diagnóstico por imagen, es donde además hay más desarrollo tecnológico, donde hay mucho más conocimiento instalado y donde posiblemente estas tecnologías pueden jugar un papel importante, ¿no te parece?
Vargas	No, sin duda, sin duda. Vamos, yo creo que es donde más futuro lo que pasa, en fin, es que no se trata de estrategias terapéuticas. Estoy pensando desde el lado del tratamiento.
Moderador	Sí, estábamos hablando de terapias, fundamentalmente, pero, bueno, digo, oye, nos hemos comido el cribado.
Vargas	Pero sí, lógicamente, yo creo que el apoyo que pueden dar estas estrategias en técnicas diagnósticas, a radiólogos, a médicos nucleares, a analistas, bioquímicos puede ser brutal. Bueno, incluso a médicos clínicos tomando decisiones complejas con sus pacientes. Es decir, que sí, lógicamente, el futuro del diagnóstico también pasa por estas “historias”, entiendo yo.
Moderador	Perfecto. Bueno, pues vamos entonces si no hay ninguna intervención más a la pregunta cinco: ¿cómo consideráis que se podría llevar a cabo una validación de estas nuevas metodologías de investigación para aceptar las conclusiones arrojadas por los estudios de grandes cantidades de datos?

(continúa en la pág. siguiente)

Vargas	Bueno, pues, chico, yo también aquí emplearía las recetas habituales, ¿no? Yo creo que lo que tocaría pues sería, teniendo preguntas importantes, interesantes y relevantes y objetivos adecuados, pues intentar probarlos con distintos modelos, con distintos grupos, con distintas bases de datos y ver si los resultados que se obtienen son más o menos coherentes y los similares. Y luego también utilizar, cuando tengamos ensayos clínicos pragmáticos de infinidad de gente, pues también en esa situación hacer un estudio con <i>big data</i> o RVD y ver si realmente los resultados que obtenemos son similares y están orientados en la misma línea. Es decir, que tendríamos que utilizar lo que habitualmente utilizamos para validar las distintas estrategias de metodología de investigación.
Moderador	Fenomenal. No sé, ¿alguno de los dos Álvaros quiere añadir algo más?
Lavandeira	Bueno, la verdad es que estoy bastante de acuerdo. Efectivamente, hay que valorar y básicamente yo creo que aquí la valoración de la propia metodología en la toma de datos y cómo se tratan los datos me parece que aquí es la clave para luego validar el posible resultado. Deben evitarse los sesgos, favoreciendo la mayor objetividad posible, a través de patrones y modelos fidedignos.
Moderador	Estamos hablando, por tanto, de estandarización y, de que desde cualquier punto del mundo se pueda replicar tu trabajo. Iñaki, ¿cómo ves este asunto de la validación de las nuevas metodologías?
Gutiérrez	Yo creo que hay bastantes cosas hechas. Yo creo que hay trabajos de Erasmus de Rotterdam, de la colaboración Erasmus de Rotterdam con la Universidad de Oxford. El tema de la estandarización de las metodologías de interoperabilidad, no de datos, sino de resultados, y el tema de la estandarización de los formatos, yo creo que hay un estándar de datos bastante extendido a nivel europeo, que son los estándares OMOP, y luego también de la selección de variables, etcétera. O sea, yo creo que ya hay bastantes cosas bastante adelantadas. En este sentido, yo creo que cualquier cosa que determine calidad y luego algo que hemos aprendido también del análisis económico, que es el tema de los análisis de sensibilidad, hay trabajos hechos.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	¿Alguien quiere apuntar alguna cosa más? ¿El tema de los costes? Yo veía la semana pasada con Joan, me presentaba Joan Rovira un trabajo que han hecho con fondos del Horizonte 2020, que se llama HTA Impact, donde están estandarizando costes unitarios en 12 países europeos, algo de lo que venimos hablando los que nos dedicamos un poquito a la farmacoeconomía, ¿verdad, Álvaro?, pues desde hace 20 o 25 años; bueno, pues también se están haciendo ahí pinitos. No es nada fácil, ¿eh?, pero... Porque, ¿qué pensáis de todo esto? ¿Se va en la dirección correcta? ¿Estas tecnologías nos van a poder ayudar a través de estos procesamiento tan rápidos o todavía hay que hacer mucho por la curación del dato primario, como apuntaba Iñaki? ¿Cómo lo veis?
Gutiérrez	Hombre, yo asistí ayer a todas las presentaciones de Impact HTA, del proyecto europeo, y me pareció interesantísimo. De hecho, todos los paquetes de trabajo aportaban una solución adecuada. Yo creo que en este sentido tanto el trabajo de Juan como alguno de Panos Kanavos o alguno de los del equipo de Jurgen o del equipo de Magnus, hay ahí bastante hecho tanto por la London School of Economics como por la UCSC en Roma. O sea, que sí, yo creo que van en muy buena dirección y son desarrollos metodológicos muy adecuados.
Sánchez	Yo creo que tiene que servir para eso. O sea, verdaderamente, cuando hablamos de los usos del <i>big data</i> y estos métodos hablamos, evidentemente, de los resultados en salud, pero, lo decíamos antes, esto es una cuestión no solamente de eficacia o efectividad, es de eficiencia también. Entonces, es claramente, un derivado del estudio, pero un derivado que en algunos casos se puede convertir en el punto fundamental. Yo creo que nos va a ayudar y nos va a ayudar mucho. Y es bueno que exista este ánimo por estandarizar los costes. A ver si se consigue, sería un avance magnífico.

(continúa en la pág. siguiente)

Hidalgo	Yo estoy de acuerdo, el tema de la estandarización es muy importante, sobre todo es importante a la hora de la comparación internacional y a la comparación también entre regiones. Y luego otro aspecto fundamental es que el <i>big data</i> o la inteligencia artificial o el proceso de datos o como lo queramos llamar tiene que ser capaz no solamente de asignar los resultados de salud y el consumo de recursos que hacen los pacientes, sino que también debería de ser capaz de asignar otras variables. Entonces, dentro de estas variables está claro que los costes directos sanitarios sería como lo mínimo que se le puede exigir debería ser relativamente sencillo de poder asignar, y luego otros aspectos, como los costes relacionados con la productividad o temas de bajas, que he comentado antes, o los costes directos no sanitarios, será más complejo, pero también debería ser capaz. Es que si solamente tienes <i>big data</i> para medir lo clínico y no coges la parte de eficiencia, te falta algo en la ecuación. Entonces, es básico que se integre también la parte económica.
Moderador	Estrella, ¿verdad que para tomar decisiones de asignación de recursos dentro de tus funciones de planificación necesitas estos informes de eficiencia?
López Pardo	Bueno, nosotros casi siempre lo que manejamos es la evaluación de la accesibilidad, de la adecuación y de la eficiencia, y de la seguridad, por supuesto. Pero claro que es una foto conjunta, no es solo el valor clínico, ¿no?
Moderador	¿Alguien quiere añadir? ¿A lo mejor tú, Lavandeira, desde la perspectiva más jurídica, cómo ves esto?

(continúa en la pág. siguiente)

Lavandeira

A mí me ha encantado lo que ha dicho Estrella ahora, si me lo permite Estrella, me ha encantado, que valoran el valor del medicamento no solo por la parte clínica, eso me ha encantado, me lo apunto y ojalá lo hagáis en todos los medicamentos y en todas las prestaciones sanitarias. Es fundamental, estamos hablando que excede de lo que es la sanidad. Evidentemente, es el ámbito sanitario el que tiene que favorecer la prestación del medicamento, pero no podemos olvidarnos que al final aquí hay unos sujetos, que son los ciudadanos, que son sujeto de derechos, de derecho a la protección de la salud, que es un derecho que se configura como un derecho prestacional, es decir, para que los ciudadanos tengamos derecho a que se nos proteja nuestra salud, la Administración tiene que poner los medios necesarios para prestarnos servicios de salud, entre ellos, evidentemente, en este caso que nos trae aquí, el acceso, la dispensación y acceso al medicamento. Por lo tanto, ya ha salido antes, el principio filosófico o ético del utilitarismo en sanidad: tengo recursos limitados, evidentemente, a cuanto más llegue mejor, pero eso significa que puede haber pacientes que se nos quedan fuera de este sistema sanitario que entendemos y que así lo queremos universal. Hay pacientes que este sistema utilitarista hace que se queden directamente fuera. Vuelvo otra vez a las enfermedades raras, por ejemplo, que es lo que yo más conozco. De todos los criterios QALY, AVAC, etc., los medicamentos huérfanos evidentemente no cumplen ninguno. Pero hay otras derivadas, como son jurídicas o éticas de acceso, como lo que estamos hablando aquí. El medicamento ayuda a que la persona mejore y ayuda a formar parte y a colaborar también en la propia sostenibilidad del sistema. Se dice que si yo doy un determinado medicamento que vale miles de euros o cientos de euros, no lo sé, puedo poner en riesgo el sistema sanitario; ese medicamento ayuda también a que esa persona contribuya al sostenimiento de ese sistema, de manera que al final es una pescadilla que se muerde la cola en el sentido positivo de: que lo que yo gasto, por un lado, me está viniendo por el otro. Como decía antiguamente popularmente: las gallinas que entran por las que salen, ¿no? Lo que pasa es que solo estamos valorando las gallinas que salen, pero no gracias a los efectos beneficiosos del medicamento] cuáles más me están entrando. Y este análisis me parece fundamental. Y vuelvo a lo anterior: el *big data* puede ayudarnos con muchos estudios a valorar cuál es el valor real de lo de un medicamento y no solo su PVP, aportando nuevas variables, conociendo el precio real en consonancia el retorno que tiene en la sociedad esa inversión en medicamento.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Perfecto.
Luis Yagüe	A mí me gusta mucho lo que estás diciendo, Álvaro. Además, saca a relucir la importancia de la opinión del paciente. Es decir, sí, hablamos mucho de medir, de la efectividad, del resultado, ¿y cómo lo valora el paciente? Porque aquí falta un elemento clave. Hemos hablado pues de medir, pero tenemos que introducir también ahí la valoración que hace el paciente. No sirve si no tenemos en cuenta cuál es el valor que está dando el paciente a un determinado tratamiento, a una determinada terapia, a una determinada intervención quirúrgica. No es solo hablar del resultado en términos crudos, hay que hablar también o matizarlo o cruzarlo con el valor que le da el propio paciente, que es precisamente el sujeto de la intervención y la razón de ser de todo lo que estamos haciendo. Y nos estamos olvidando de él. El paciente es la razón de ser de todo lo que estamos hablando y todavía no le hemos puesto en el centro. Sí, todo da vueltas alrededor de él, pero todavía no le hemos preguntado: Y qué prefiere, ¿cuál es la intervención que prefiere?, más allá de que una cueste 3 y la otra cueste 3,5, porque las diferencias son de este orden. Considero fundamental que cuando hablamos de estas cuestiones, es decir de medir, de evaluar de eficiencia, tengamos en cuenta el valor que el paciente da a todo ello. El valor y la opinión del paciente y sus preferencias. No es lo mismo, por poner un ejemplo, una prostatectomía por una neoplasia, que deje como efectos no deseados una disfunción eréctil o problemas de incontinencia de orina, que esa misma intervención con una técnica diferente, o realizada por un profesional con mayor experiencia, que no dé lugar a esos efectos no deseados. No es lo mismo una mastectomía radical, que incluya o no, cirugía reconstructiva de la mama. Es obvio que estamos hablando de que tener en cuenta la opinión del paciente. Si no lo hacemos, si no contamos con él, podremos ser muy tecnológicos, muy eficientes, pero nos habremos olvidado de cuál es la esencia y la razón de ser de los médicos, de la medicina y de los sistemas sanitarios.
Lavandeira	Eso, si me permites apuntar que totalmente de acuerdo, al final también son resultados en salud.
Moderador	Claro, son los PROMs y los PREMs.
Luis Yagüe	Claro, claro, claro. Son los resultados en salud.

(continúa en la pág. siguiente)

Lavandeira	La no inversión en medicamento significa que tengamos una persona en su casa, que no va a trabajar, coste social, laboral, educativo, psicológico, de todo tipo.
Luis Yagüe	Es que para mí esos son los resultados en salud también, claro.
Lavandeira	Tienes razón, claro, un poco lo que hablaba antes. Y no se nos olvide, es que tú hablas de la opinión del paciente. Si es que el paciente, en verdad, en nuestro sistema no opina, debe decidir y debe decidir, pero no porque yo lo piense así, es que lo dice la ley. La Ley de Autonomía del Paciente, establece que, de los principios éticos y filosóficos que aquí conocemos todos: de beneficencia, autonomía, justicia, equidad, etcétera, lo que positiviza y normativiza es el principio de autonomía, es decir, que el paciente decide sobre las intervenciones que se hacen sobre él. Es que eso es lo que está en el BOE, lo que pasa es que, hay otras derivadas, pero realmente [lo que la ley propugna con total precisión es el principio de autonomía del paciente. Por lo tanto, no es que solo opina, si me permites, José Ramón, va más allá, es que decide.
Luis Yagüe	Sí, sí, estoy totalmente de acuerdo contigo, Álvaro.
Lavandeira	Y decide, evidentemente, con la información recibida que sea accesible a él, claro, porque el paciente o el ciudadano no tiene porqué ser médico, y además dice también la ley que decide sobre las diferentes opciones terapéuticas disponibles, y lo dice la ley exactamente, literalmente así.
Luis Yagüe	Artículo 1 de la Ley de Autonomía del Paciente.
Lavandeira	Eso significa; sobre todas las opciones terapéuticas disponibles. Por lo tanto, si está la intervención A y B, como bien dice José Ramón, me tienen que informar y yo decido sobre ellas. Pero si está el medicamento A o B o el medicamento o el no medicamento también tengo derecho a decidir sobre esto.
Luis Yagüe	Absolutamente de acuerdo.
Lavandeira	Eso está positivizado en la ley, en el BOE, no es un principio ético ni filosófico., Se trata de un derecho del paciente o el ciudadano.
Luis Yagüe	Totalmente de acuerdo contigo, Álvaro, totalmente de acuerdo.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Muy bien. ¿Alguna aportación más a esta pregunta? Pasamos a la siguiente: ¿consideráis que la pandemia ha acortado los plazos en el desarrollo e implementación fundamentalmente de la tecnología <i>machine learning</i> ? ¿O todavía es pronto para contestar esto? ¿O ya viene de atrás? Iñaki, ¿cómo ves tú esta pregunta así más de...?
Gutiérrez	¿Tecnológica?
Moderador	Eso es.
Gutiérrez	Yo creo que al menos ha quitado miedos.
Moderador	Ha quitado, interesante lo que acabas de aportar. Desarróllalo un poquito, por favor.
Gutiérrez	Yo creo que ha quitado miedos, había bastante renuencia por parte de los sistemas de utilizar estos tipos de tecnologías, lo que podrían aportar. Y yo creo que la alta incertidumbre que hemos tenido en determinados momentos a lo largo de la pandemia y la necesidad que se tenía de obtener datos de manera rápida y encontrar soluciones que podríamos usar han hecho que se aceleraran los plazos y que en estos momentos al igual que, al igual que los principios de yo creo otro tipo de tecnologías que están más relacionadas con la relación con los pacientes, que en nuestro sistema, que somos quizá pues más acostumbrados al trato persona a persona, han hecho que pues las consultas telefónicas, las consultas con videollamadas, etcétera, etcétera, se hayan estandarizado, en el caso de este yo creo que también se han acelerado. Yo creo que también ha habido un aprendizaje acelerado de los que más pegas ponían, ¿no? Yo creo que tenemos buenos, lo que llamaríamos DPO (delegados de protección de datos) o los que se dedican a la protección de datos y que saben mucho de leyes, pero que no sabían mucho de tecnología, yo creo que ha sido un curso acelerado para esa gente de este tipo de tecnologías. Y yo creo que tenemos que congratularnos que han aprendido aceleradamente durante la pandemia.
Moderador	¿Cómo lo veis el resto?

(continúa en la pág. siguiente)

Vargas	Bueno, yo, por la experiencia de mi hospital, creo que la línea ha sido esa, ¿no? Yo creo que aquí se ha intentado unir grupos, se ha intentado utilizar todos los sistemas de información que teníamos para generar algo que han llamado laguna de datos en las que había información prospectiva de todos los pacientes que se iban ingresando en el hospital y, bueno, creo que, efectivamente, eso ha creado una cultura, un pequeño cambio cultural que probablemente facilite las cosas para nuevas batallas en las que nos metamos.
Luis Yagüe	Yo estaría de acuerdo en que es pronto para sacar conclusiones. Es indudable que hemos dado pasos de gigante, en muchos aspectos. Fijaos en el campo del medicamento, y más en concreto en las vacunas de la Covid-19. A día de hoy, hemos logrado, en apenas diez meses, tener no una, si no cuatro vacunas autorizadas disponibles y otras 88 en desarrollo. Un proceso que en otras condiciones habríamos necesitado hasta 10 años para lograrlo. Estamos viviendo un cambio aceleradísimo. Es verdad que se han dado avances muy importantes en la investigación, en el acceso a nuevos avances tecnológicos, pero seguimos teniendo asignaturas pendientes en la comunicación entre los profesionales sanitarios y en la comunicación entre el paciente y el profesional sanitario. Me decía un gerente no hace mucho: «El problema que tengo ahora es que tengo algún médico que ya no quiere ver al paciente, quiere atenderlo por teléfono» y a mí eso me parece terrible...
Gutiérrez	El problema no era que no lo quieran ver ahora, el problema es que tampoco lo querían ver antes <i>[risa]</i> .
Luis Yagüe	No lo veo exactamente así. Creo que estamos ante un nuevo reto, me refiero a la utilización adecuada de los medios de comunicación que hoy tenemos disponibles. Personalmente creo que es mucho más agotador y que el médico tiene más posibilidades de error cuando atiende a un paciente por teléfono que cuando lo hace en persona. No estoy negando la atención telefónica, todo lo contrario. Lo que digo es que tenemos nuevos modelos de relación que no acabamos de encajar bien.
Lavandeira	No hay manera de colgarlo, no hay manera de colgarlo <i>[risa]</i> .
Vargas	Bueno, ya puestos a chascarrillos, yo creo que por teléfono lo que pasa es que al final acaban pidiendo o acaban pidiéndose más pruebas complementarias, más analíticas, más de todo y no sé yo si al final es rentable en términos globales la teleconsulta, pero bueno.

(continúa en la pág. siguiente)

Luis Yagüe	No lo sé. Lo cierto es que sí, que hemos dado pasos de gigante; hace un año no manejábamos las plataformas informáticas de comunicación, tal y como lo hacemos ahora. Hace un año no hacíamos la utilización de las tecnologías que estamos teniendo en este momento. Pero creo que es prematuro sacar conclusiones, porque el desarrollo ha sido acelerado y muy asimétrico. Entiendo que hace falta pararse y reflexionar, y analizar y evaluar para decidir lo que tenemos que incorporar y lo que tenemos que dejar a un lado. Lo que de verdad nos ayuda, por ejemplo, a humanizar la relación profesional en el sistema sanitario, o a mejorar la efectividad en las evaluaciones y aquello que tenemos que dejar porque realmente solo nos ha servido para este momento de pandemia y crisis sanitaria, social y económica. Esa sería mi reflexión.
Sánchez	Yo realmente quiero pensar que la respuesta a la pregunta es sí, pero por otra parte el miedo que me da o el riesgo que le veo es que esto se vea en el contexto de excepcionalidad de una crisis sanitaria de estas dimensiones. Ese es el riesgo que veo, que no se aprecie como una evolución natural, digamos, de cómo se tiene que desarrollar la medicina, los diagnósticos, los tratamientos, etcétera, sino que se asocie este tipo de utilización a situaciones excepcionales, cuando en mi opinión yo creo que esto debería ser en el medio o largo plazo un estándar. Eso es un poco el miedo que me da. Pero, ya os digo, yo creo que la respuesta es sí. Hemos visto, y Álvaro Hidalgo pues lo sabe bien, lo complicado que era muchas veces explicar a la gente cómo influye la salud en la economía; bueno, eso, desde luego, esa complicación se terminó con la pandemia. Pero en este caso en concreto me da miedo que muchas de las cosas que se han desarrollado en este entorno se puedan ver más como una situación excepcional que como una situación, digamos, de normalidad a medio plazo.
Hidalgo	Yo creo que sí que es un cambio importante y, de hecho, pues el otro día estaba con unos amigos que son médicos de primaria y también de especializada, que, vamos, nos conocemos desde hace 25 años y nos vemos por estas fechas porque les hago la declaración de la renta y entonces pues siempre tenemos ahí el <i>meeting</i> fiscal.

(continúa en la pág. siguiente)

	Y, bueno, y yo les preguntaba por esto y me decían que en lo que es la gestión diaria, la parte de las tecnologías les ha cambiado de forma importante y que creen que eso ha quedado para permanecer, y la comunicación también entre primaria y especializada por la tecnología yo creo que también. Entonces, yo creo que esta parte sí. Creo que hay países que sí que han utilizado mucho la inteligencia artificial y la monitorización de la población a través de datos, como pueden ser por ejemplo Corea del Sur o Singapur, que han utilizado esto de forma bastante bien. Y yo no creo que esto vaya a decaer, o sea, yo creo que se ha visto que es necesario, si quieres estar prevenido ante una situación como esta, el manejar de forma adecuada la información y, alguien lo decía, creo que era Iñaki, que no sabíamos cuántas vacunas se iban a... O sea, creo que es que también luego en todos los procesos de compra, en todos los procesos de seguimiento, en todo esto creo que es fundamental la introducción de las nuevas tecnologías, no solamente..., en la gestión de <i>stocks</i>, en la gestión de la demanda, etcétera. Entonces, yo creo que sí que esto, para mí, ha supuesto un fuerte paso hacia delante y acelerar muchas cosas que no estaban previstas, por lo menos en el corto plazo.
Gutiérrez	Mira, por añadir un dato, Álvaro, nosotros teníamos una utilización de la «Carpeta salud del ciudadano» bastante baja y a raíz de que se podía acceder a las citas de vacunación a través de la carpeta de salud hemos multiplicado por tres la utilización.
Hidalgo	Esto es lo que me decían también, lo de la carpeta de salud, efectivamente.
Moderador	Estrella, ¿cómo ves tú...? Perdón.
Gutiérrez	Y eso ha sido espectacular. No, no, no, nada.
Moderador	Le preguntaba a Estrella cómo ve ella desde la administración sanitaria ese asunto.
López Pardo	Yo creo que durante este periodo sí que se ha aplicado más la tecnología <i>big data</i> en modelos epidemiológicos, ¿no? Pero la pregunta es si el modelo ha madurado. Yo creo que para madurar hay que desarrollar una estrategia. Es decir, sí que ha sido positivo que se le ha perdido el miedo y ya muchas personas hablan de <i>big data</i> o de datos aplicados a la vida real, pero necesitamos algo más para que el proyecto madure y se consolide. Pero sí, ha tenido un impacto positivo en el impulso de carpetas de salud, cita no presencial etcétera como dice Iñaki, pues el uso de carpetas de salud.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	¿Hay algún <i>gap</i> insoslayable en este momento que veáis para que se quede definitivamente? ¿O desde la perspectiva de la tecnología no lo hay? Es decir, será más lo que hablábamos antes, el cambio cultural, la resistencia humana al cambio. ¿Cómo...? Y terminamos ya con esta pregunta, si alguien quiere añadir algo a este respecto.
Lavandeira	Desde el otro lado, sin estar en los sistemas sanitarios gestionando ni como médico ni como gestor, yo creo que aquí ha habido la clave, alguien lo ha comentado, creo Emilio, es la palabra urgencia. La urgencia hace que no podamos establecer una estrategia, que es muy interesante, como bien decía Estrella, pero también creo que nos ha hecho pensar de una manera más americana, si queréis, es decir, vamos a dejar de planificar y de pensar y vamos a actuar, que muchas veces por tanto pensar no actuamos. La parálisis por el análisis. Y no hemos tenido más remedio que actuar, a llamar a pacientes, como comentaba antes Emilio a tener una coordinación mayor con los diferentes servicios, donde al final se busca el bien del paciente desde un punto de vista integral. El paciente no es de medicina interna ni de hematología ni de no sé dónde, es integral. Quiere decir que se le trata de manera integral y los servicios se ponen a disposición de ese paciente y, por lo tanto, al conocimiento global de la enfermedad, cosa que no estaba sucediendo, que hemos comentado antes. Yo creo que la aprobación acelerada, ya no solo como un elemento regulatorio legal que aparece en una normativa, sino una aprobación acelerada de verdad, donde, como comentaba José Ramón, con tres o cuatro vacunas ya disponibles, aprobadas y además con unos resultados fantásticos y donde millones de personas hacen colas para ponerse la vacuna, con independencia que al principio había los antivacunas y algún tipo de movimiento extraño, pero que por el peso específico al final ha dado la razón que hay ahí como 20 millones de vacunados, creo que sería, con una primera dosis al menos. Y ese compromiso de la ciudadanía yo creo que ha sido clave. Hay otros países donde están regalando cervezas y pizzas para que te vacunes. Aquí no hace falta, oigo mucha gente que cuando dicen a alguien «Me han citado y no puedo ir», te contestan: «Oye, que voy yo por ti, que va mi hijo...».

(continúa en la pág. siguiente)

	Y respecto a la telemedicina, dos aspectos. Decía José Ramón o Iñaki que hay médicos que no ven a sus pacientes, pero al paciente la telemedicina le es muy interesante también y muy útil. La telemedicina ahorra perder colegio, ahorra perder horas de trabajo y, evidentemente, no puede ser todo telemedicina, pero probablemente el sistema debería también aprender qué es necesario hacer vía telemedicina, porque es probable que muchas veces en muchas consultas no sea necesario llenar salas de espera, horas perdidas, cuando probablemente no haya necesidad de ver directamente al paciente. Yo creo que en esto la empresa privada ha aprendido mucho, ya que muchas cosas se pueden hacer en tu casa, como teletrabajar, donde ganas muchos aspectos: gana el medioambiente, que ahora está tan de moda, ahorras desplazamientos, hospitales abarrotados, etcétera. Incluso se favorece la asistencia de pacientes que tienen problemas de movilidad, edad, que tienen que ser acompañados, con discapacidades, donde la movilidad en el hospital tampoco es especialmente fácil. Pero yo creo que, respecto a la urgencia y por terminar y no ser muy pesado, que empieza a ser muy tarde, la palabra «urgencia», por el COVID, efectivamente tenemos una sensación de que como todo va tan rápido, tenemos que ir muy rápido, pero es que hay patologías que también tienen urgencia y que no nos acordamos de ellas, como son raras o están olvidadas, y a ese paciente el tener un tratamiento le es igual de urgente. Pero, claro, como lo viven 50 o 100 o 300 o 500 pacientes, pues estamos en todo ese análisis, en todos esos procedimientos lentos, largos y tediosos donde al final no acaban de llegar los medicamentos. Yo creo que la palabra «urgencia» es interesante en todos los aspectos porque la salud o la falta de salud de una sola persona para él es urgente. En ese aspecto el COVID nos ha traído muchísimas enseñanzas que podemos aplicar, por supuesto, sí.
Moderador	Muy bien. Fenomenal, la verdad es que quedan dos preguntas que ya son muy concretas. Os voy a pedir que seáis precisos: ¿la gobernanza de los datos ha de pasar por acuerdos de colaboración público-privada?
Vargas	Uf, complicada decisión.
Gutiérrez	Vamos a decir no.
Vargas	Decir que no es difícil, pero... [risa]

(continúa en la pág. siguiente)

Gutiérrez	No, yo creo que no, yo creo que no. Y, además, yo creo que hay que devolver otra vez el dato al ciudadano. De hecho, las plataformas que se están montando en estos momentos en los sitios en los cuales tienen sistemas más hospital centristas, como es el alemán o el holandés, curiosamente no va por la colaboración público-privada ni tan siquiera por la gobernanza del dato privado, sino va por la gobernanza a través de la provisión del dato y de lo que es el dato vuelva al ciudadano. O sea, y en estos momentos son plataformas en las cuales los ciudadanos ejercen el poder absoluto del dato. Y lo que no sé es si en este país, bueno, eso es factible en el sentido —eso ya os dejo a los juristas—, pero no se nos olvide que el dato es del ciudadano, por mucho que, digamos, el custodio sea el sistema de salud y en nuestro caso somos sistemas muy garantistas y públicos, pero el dato sigue siendo del ciudadano.
Vargas	De todas formas, vamos a ver, si hablamos de medicamentos, al final muchas de las cosas que se va a pedir sobre ellos va a ser responsabilidad de la industria farmacéutica el proveerlas, así como el gestionarlas y el organizarlas. En este sentido, aunque desde mi perspectiva es difícil pensar que puedan estar de alguna manera en el sistema de macrogobernanza del asunto, si son uno de los principales usuarios de ese tipo de datos y la Administración les va a pedir que utilicen y presenten esos datos de determinada manera, pues probablemente algún papel habría que darles en cómo se va a gestionar todo el pastel en su conjunto.
Moderador	Lavandeira, ¿cómo lo ves? Es complejillo, ¿no?
Lavandeira	Sí, mucho. Aquí, y disculpadme la precisión, la palabra gobernanza, no está en el reglamento de protección de datos.
Moderador	Lo sé.
Lavandeira	Y aquí no estamos hablando de la gobernanza de un proyecto, de la gobernanza del resultado, estamos hablando de la gobernanza de los datos. Que yo sepa, insisto, igual me equivoco, la palabra gobernanza no existe en el reglamento de protección de datos personales. Yo aquí hablaría de coordinar, aquí hay unas claves que es: quién es el responsable de los datos, no de quién es el dato, porque como decía Iñaki, está claro que es del ciudadano y eso yo creo que es incuestionable. No todos los datos tampoco.

(continúa en la pág. siguiente)

Existen también esas anotaciones de las historias clínicas privadas del médico, yo entiendo que sí son del médico, no del paciente, pero, bueno, ya son matices. Pero para ser preciso, quizá, efectivamente, la gobernanza del proyecto yo estoy de acuerdo que sea público-privada, lo he dicho al principio, sin duda, pero evidentemente hay alguien que tiene que ser responsable del tratamiento de los datos y esto no es teórico, sino que es una responsabilidad legal: clarificar quién es el responsable y quién es el encargado. Yo creo que el responsable del dato, en este caso, en esta gobernanza, en esta coordinación, o en esta gestión tiene que ser o es, sin duda, la Administración Pública. Yo creo que esto no cabe duda, como decía Iñaki, por ser custodio del dato. Otra cosa es que haya diferentes encargados, que puede ser la propia Administración o el sector privado, como puede ser, por ejemplo, la industria, que puede trabajar como encargado, pero siempre bajo el acordeón y bajo esa, ahora sí, gobernanza y al dictamen de lo que dice el responsable, que yo entiendo, siempre tiene que favorecer la coordinación. Por lo tanto, la gobernanza en el proyecto, efectivamente, tiene que ser mutua, o sea, público-privado sin dudarlo, pero definir claramente, legalmente quién es responsable, quién es encargado y además en base a qué, porque no vale todo, es trascendental. Tampoco vale que el encargado de un dato trate una serie de datos, con objetivos diferentes para los que en principio los estoy tratando. No vale tampoco que yo me quede datos que no se corresponden, que esto es muy habitual, por eso planteaba Emilio: «es que hay veces que tenemos que re-llamar a los pacientes a decirles: “Oye, dame autorización para hacer esto con los datos”». Porque la ley dice, no se nos olvide, que, si tengo unos datos, no los puedo utilizar para lo que quiera, solo los puedo utilizar para aquello para lo que los recogí. Por lo tanto, si yo tengo un proyecto determinado que no ampara esa recogida, tengo que pedir nuevamente el consentimiento al paciente, salvo, bueno, que efectivamente el CEIM establezca que no, que yo también tengo mis dudas respecto de esto. Sabéis que la normativa de estudios observacionales de noviembre establece que debes tener consentimiento, salvo que el CEIM establezca que es de interés social. Yo tengo aquí mis dudas respecto de esto. No sé si el CEIM tiene esa capacidad para determinar si, efectivamente, por sí mismo no se pide el consentimiento. Bueno, esto es un tema más tedioso y que vendrán diferentes experiencias, y que en este aspecto la Agencia de Protección de Datos tiene que solventar. Pero yo creo que el responsable del dato es lo público y el encargado tenga que ser o sea también lo privado. En ese aspecto, fenomenal.

(continúa en la pág. siguiente)

Vargas	Sí, yo creo que sí tiene razón, yo había interpretado gobernanza en un término más amplio, no específicamente centrado en el dato. O sea, que sí, entiendo la parte final de la frase pues así queda la cosa clara.
Moderador	¿Para todos? ¿Pedro, a lo mejor te apetece?
Sánchez	Yo creo que hay que poner todas las garantías de que para los pacientes va a prevalecer su privacidad, que no va a haber ningún problema, en fin, todo eso va siempre por delante, no podía ser de otra forma. Pero yo vuelvo a lo mismo, yo verdaderamente creo en el potencial de esta técnica, de esta metodología y lo que no me gustaría es que se perdiera potencial de utilización y de beneficio para los pacientes, los ciudadanos, el sistema sanitario, la economía, etcétera, etcétera, por una cuestión que es meramente formal. Aquí yo estoy de acuerdo con Álvaro, yo creo que aquí, desde luego, hay una parte regulatoria importantísima que corresponde a la Administración y es la que tiene que velar, pero en lo otro, yo creo que no tendría ningún prejuicio a la hora de poder admitir en esta co-gobernanza o como lo queramos llamar, a la iniciativa privada. Entonces, mi respuesta sí sería afirmativa.
Luis Yagüe	Es indudable que muchas veces confundimos los deseos, o las expectativas, con los pronósticos más realistas. A mí me gustaría decir que sí, porque ese sería mi deseo, pero, ahora, si me pides el pronóstico, es decir: «¿Y qué va a ocurrir?», yo te diré: «Pues no, no veo muy próximo ese acuerdo de colaboración público-privado». Mucho me temo que no se va a producir, al menos en el corto plazo; para lograrlo hace falta abandonar muchos prejuicios, de un lado y de otro, y saber distinguir lo importante de lo accesorio, y abrir el espacio necesario para que esa colaboración se materialice.
Moderador	Estrella, ¿cómo lo ves tú?
López Pardo	Vamos a ver, yo no voy a decir depende [risa]. La gobernanza creo que sí debería ser de la Administración, pero la gestión que supone quizás registrar, extraer los datos, trasladarlos en plazo, en el formato preciso, etcétera, esto tiene un coste. Lógicamente, los servicios de informática o de información de una Consejería de Sanidad no están preparados, no están dimensionados para esta función. Entonces, considero que, desde ese punto de vista del uso, sí que debería llegarse a acuerdos de colaboración.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Interesante esta variable que introduces. Hidalgo.
Hidalgo	Yo creo que coincido con la idea. Yo creo que es fundamental la cooperación y creo que tiene que haber cooperación y, además, ya estamos viendo, lo hemos visto, por ejemplo, y quizá en el caso de las vacunas del COVID es claramente un ejemplo de cooperación público-privada a la hora de ya diseñar todas las fases, lo que es desde la autorización, desde lo que son los ensayos clínicos a lo que es la autorización y luego incluso el acceso y el precio y la producción. Entonces, yo creo que, en la parte regulatoria, desde mi punto de vista, creo que ahí la colaboración va a ser cada vez más importante, porque justo donde puede tener una mayor utilidad es ahí donde los datos que suministra la industria farmacéutica en los ensayos clínicos para que tomen las decisiones las agencias reguladoras tienen que estar alineadas y trabajado de forma conjunta. Creo que luego la parte de propiedad del dato o custodia del dato creo que probablemente sí que tiene que estar en la parte pública, pero creo que la colaboración público-privada para la puesta en marcha de los sistemas de información... Mira, creo que ha sido José Ramón, ¿no?, que ha hablado del tema de multiindicación, claro, uno de los problemas que tiene el fijar el precio diferente en las distintas multiindicaciones es que muchas veces el tratamiento no va ligado al paciente, es decir, que cuando tú tienes... El tratamiento va ligado al producto, pero no va ligado a la indicación. Entonces, los sistemas de información no saben, una vez que tienes la caja del medicamento y los viales, a qué paciente, con qué indicación se le ha dado un determinado vial, porque no hay una trazabilidad, y sabemos que, por ejemplo, hay alguna industria farmacéutica que está colaborando con servicios regionales de salud para conseguir en los fármacos multiindicación esa trazabilidad. Es decir, claro que el médico sabe que le está poniendo un anti-TNF equis a ese paciente, lo que no sabe es si ese anti-TNF lo ha comprado a un precio, lo ha comprado a otro precio, cuándo ha entrado ese anti-TNF en el hospital, es decir, que... y ahí hay un modelo claro de colaboración público-privada. Entonces, yo creo que sí que es importante.
Moderador	¿Alguien, Iñaki, cierras tú si quieres esta pregunta? ¿O Emilio? Quién queráis.
Luis Yagüe	Perdona, repítelo, Juan.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	No, que cerréis el que queráis esta pregunta, últimas aportaciones.
Luis Yagüe	Para poder cerrar la pregunta teníamos que concretar un poco más de qué hablamos cuando nos referimos a la gobernanza, porque, claro, no es lo mismo la gestión de datos que su administración y la obtención de resultados y posibles conclusiones. Es que aquí hay muchas variables. Cuando hablamos de la gobernanza de los datos estoy queriendo entender en la línea que antes ha apuntado Álvaro, es decir, en la línea de poder utilizar esos datos de una forma conjunta, ambas partes. No en el sentido de que me van a contratar porque la Administración es insuficiente para poder montar un sistema informático o alimentarlo. No, estoy pensando en lo otro. Por eso digo que conviene acotar un poco más la palabra gobernanza de datos, y concretar los términos y las condiciones a qué nos estamos refiriendo. Y es ahí donde yo decía que me gustaría que, efectivamente pudiéramos ir a entornos de colaboración público-privada, para poder obtener la mayor rentabilidad posible a toda la información que podemos obtener gracias al <i>big data</i>. Esa es mi idea. Ahora bien, tengo mis prevenciones a que esto, efectivamente, pueda ser así, porque habitualmente la Administración es muy celosa en el tratamiento de los datos de los pacientes. Y eso es muy correcto, es una obligación impuesta por la ley. Pero hay buscar fórmulas que permitan la utilización conjunta de los resultados de los datos obtenidos, convenientemente anonimizados, para garantizar la confidencialidad. Estoy pensando en aplicaciones concretas que pueden aportar vías de investigación de las que se podrían beneficiar los pacientes y, por extensión, el sistema sanitario y toda la sociedad. Sin embargo, el camino no parece fácil ni está aún trazado, de ahí que vea con cierta prevención este asunto. Para avanzar creo que habría que concretar un poquito más de qué estamos hablando cuando nos referimos a la gobernanza de datos y a las posibilidades de acuerdos de colaboración público-privado.
Moderador	Vale, gracias. ¿Iñaki, quieres añadir algo más? ¿O alguien?

(continúa en la pág. siguiente)

Gutiérrez	Sí, que me gustaría que esa transparencia de la gobernanza fuera bívoca, no fuera unívoca. Hay bastantes reclamaciones por parte de las compañías de que las administraciones no les facilitan el dato y, de hecho, bueno, pues ahora sí que es cierto que hay acuerdos de colaboración, lo que llamáramos los acuerdos de riesgo compartido o los acuerdos de entrada gestionada, en las cuales la Administración está compartiendo datos y de cara a establecer luego nuevos criterios de valor que puedan ayudar a, bueno, pues a ajustar los precios a los cuales se hacen las compras públicas. Pero a mí hay una de las cosas que todavía no se discute, que ese es en el plano de la evaluación, pero a mí en el plano de la regulación y en el plano de la información para la toma de decisiones que es, que yo siempre suelo decir a las compañías, es: ¿para cuándo vamos a compartir las bases de datos de los ensayos clínicos con promotor privado? Que yo muchas veces les digo: «A mí me gustaría hacer análisis de subgrupos de los datos que vosotros tenéis en vuestras bases de datos en ensayos fase 2 y fase 3. Y ese dato no se comparte. Y hay veces que...
Luis Yagüe	Sin duda este es un camino que ya se ha iniciado, ¿no?
Gutiérrez	Yo todavía, en alguno de esos ensayos y en alguno sobre todo en enfermedades raras todavía los acuerdos son confidenciales y cuando tú quieres acceder al dato, igual hay veces que sí se comparte y de hecho me ha pasado con algunas compañías que se ha compartido el dato con algún país, pero que esos datos no son públicos.
Luis Yagüe	Tienes razón en una cosa, ahí hay un debate muy bonito: la transparencia, ¿un fin o un medio? Es un debate muy interesante y poliédrico, pero que se nos escapa de lo que queremos hablar hoy. ¿No os parece?
Moderador	Sí, sí. Pues si os parece, la última pregunta: ¿cómo pensáis que se debería abordar la validación de esta evidencia por parte de las autoridades? ¿De la misma forma que los ensayos clínicos aleatorizados? Y aquí os pediría que lo desarrollarais en el doble plano regulación-evaluación.

(continúa en la pág. siguiente)

Vargas	Bueno, vamos a ver, si lo contempláramos desde un punto de vista regulatorio, pues probablemente habría que intentar hacer algo que tuviera un perfil parecido a lo que son las normas de buena práctica clínica en el contexto de los ensayos. Pero, claro, todo eso con mucho cuidado, con mucha tranquilidad y no haciendo que el propio cumplimiento de esa norma te genere más trabajo que hacer el estudio.
Moderador	El ensayo.
Vargas	En su conjunto. Es decir, que, bien está si es para motivo regulatorio que haya algún tipo de supervisión por parte de la Administración, pero, bueno, vuelvo a decir que no sea algo que genere tal cantidad de papeleo y de notificaciones y de controles que haga que tengas que trabajar más para hacer eso que para hacer el proyecto. Y si no es con un motivo claramente regulatorio, pues, en fin, yo lo dejaría al albur de la ciencia en su conjunto, es decir, pues las publicaciones, la revisión por pares, la lectura y la crítica por parte de otras personas interesadas y no intentaría sobredimensionar los aspectos de control administrativo de este tipo de estudios.
Moderador	Interesante. ¿Alguien quiere?
Sánchez	Yo solamente quiero decir que estoy de acuerdo con Emilio. O sea, yo creo que esa distinción es crítica y, desde luego, si esto va con un fin regulatorio debe tener unas garantías próximas, seguramente, a lo que se da ahora mismo en el ámbito de los ensayos clínicos. En el otro ámbito yo creo que no tiene por qué alcanzar la regulación a ese tipo o a ese ámbito.
Moderador	¿Y el resto de los participantes del <i>focus</i> ?
Hidalgo	Sí, yo igual, yo también estoy de acuerdo. Creo que es totalmente diferente cuando utilizamos esos datos para llegar a un acuerdo regulatorio y, por lo tanto, de autorización del medicamento e incluso me atrevería a decir incluso de decisión de financiación y fijación de precio, y con los acuerdos o con los estudios que son de práctica de clínica real que se van a dar después. Yo creo que si sobredimensionas la parte de los datos de práctica clínica real de evidencia con trabas administrativas y con demasiados requisitos pues pierdes gran parte de su potencialidad porque muchas

(continúa en la pág. siguiente)

	veces una de las cosas que tiene o que estamos marcando es que el <i>big data</i> es una colección de datos que están ahí y que no se han puesto con un fin específico, con lo cual creo que no los podemos estructurar como queremos cada vez que queramos hacer un tipo de estudio. Entonces, yo sí que diferenciaría mucho esas dos vertientes. Y cuando he dicho en la decisión de precio de regulación me refiero en la parte de eficacia, no antes de la..., no de aprobación condicional y de acuerdo de riesgo compartido, que ahí sí que necesitaremos datos en práctica clínica real y que no tengan que estar tan regulados. No sé si me he explicado bien.
Moderador	Sí.
Gutiérrez	Mira, yo creo que la solución va a venir por una cosa que nadie esperaba, que es la hecatombe que va a surgir en el área de dispositivos médicos. Es decir, los que hemos estado trabajando con una regulación de dispositivos médicos bastante laxa que permitía una entrada a los sistemas bastante por la puerta de atrás...
Moderador	Sí.
Gutiérrez	Con la nueva regulación desde mayo en adelante va a haber una exigencia para generar datos de vida real que le va a suponer una transformación a los sistemas de salud, que va a generar probablemente centros validadores del dato y probablemente el generar una red de centros de datos fiables que va a ayudar también a la propia credibilidad de los datos en vida real para el medicamento. No sé hasta qué punto en la parte regulatoria, que veo dudas, pero sí que va a exigir un alineamiento mayor entre los evaluadores y los proveedores.
Moderador	Te hemos perdido, Iñaki.
Gutiérrez	De cara a los tipos de los ensayos que se han de realizar... No, estaba diciendo que la MDR y la exigencia que va a tener para la exigencia de datos de vida real probablemente haga que los sistemas también se tengan que transformar para medicamentos. Y, bueno, pues, de hecho, ahora se está haciendo la reclamación de decir, bueno, no solo necesitamos <i>notified bodies</i> para el tema de dispositivos, sino que vamos a necesitar muchos... Porque no hay un sistema, así como sí hay un sistema de farmacovigilancia, no hay un sistema de dispositivo de vigilancia y eso va a tener una exigencia que probablemente redundará también en la recogida de datos mejores en el caso del fármaco.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Muy bien.
Gutiérrez	Y no me gustaría ser gerente de hospital ahora.
Moderador	Ya, ya [risa]. ¿Alguien más quiere hacer el uso de la palabra?
Vargas	Que algunos pinitos en vigilancia de productos sanitarios hay hechos, afortunadamente.
Moderador	Ya, ya. Sí, pero es verdad que el umbral de exigencia va a subir de manera considerable y va a tensionar el sistema de evaluación, qué duda cabe. Yo creo que ahí acierta plenamente Iñaki en su comentario. Lavandeira, ¿cómo ves esto? Y cerramos contigo y con Estrella.
Lavandeira	Yo creo que habrá que evolucionar en esa validación y, un poco en la línea que dice Iñaki, evolucionar la validación de los datos, pero también creo, también comentaba Álvaro, que tampoco se puede convertir de nuevo en más trabas regulatorias. Al final, los datos están ahí, efectivamente. Entonces, que al final lo importante es la metodología, igual que en cualquier ensayo clínico, valoras también la metodología para ver luego los resultados, ¿no? Una vez que la metodología, efectivamente, no tiene sesgos, es adecuada y demás, tampoco poner puertas al campo, es decir, validemos en función de lo que son las realidades, igual que validar esos datos, efectivamente, o aprender esa validación, pero yo que siempre pienso desde el punto de vista de la regulación, es decir, vamos a ser proactivos y entender la validación como un mecanismo para avanzar, como hablaba antes de la urgencia, con rapidez, con proactividad, y no tener otra traba a regular la evidencia, a regular el dato, a regular lo regulable. Es como poner puertas al campo, ¿no?, no vamos a poner más puertas al campo porque entonces estamos cargando doblemente, más regulaciones para el ensayo, para los datos, para el <i>big data</i> , es decir, que al final, se pierde la eficacia, pierde la efectividad y pierde el sentido de ser, sencillamente.
Moderador	Estrella, ¿tú ves a la Administración con capacidad de respuesta para esta así llamada nueva exigencia regulatoria?

(continúa en la pág. siguiente)

López Pardo	Bueno, yo no sé si tiene capacidad de respuesta. Yo en el ámbito de la evaluación opino lo mismo que vosotros, pero en el ámbito regulatorio creo que a los condicionamientos actuales sí que habría que añadir el aseguramiento de la calidad de la fuente primaria de la información. Y yo esto no lo vería como una traba, sino que lo vería como una protección de cara al ciudadano. Yo sé que esto sería pues una barrera más, pero es necesario conocer y asegurar la calidad de la fuente de la que se obtiene la información. Y ahora mismo, en cuanto a la capacidad tecnológica y de extracción de datos y también de diseño de protocolos previos controlados, yo creo que seguramente no, no tengamos ahora mismo esa capacidad. Pero cuando llegue el momento, habría que desarrollarlo, claro.
Moderador	Muy bien. No sé si alguien quiere decir algo más.
Vargas	Pues yo si me dejáis.
Moderador	Sí, por favor, claro.
Vargas	Un comentario casi fuera un poco de la “película”, pero que sí me gustaría decirlo, la verdad. Tiene que ver con las normas de buena práctica clínica y la monitorización. Y la verdad es que yo creo que en cierta medida la monitorización de los ensayos en los últimos años ha ido haciendo una bola que genera un trabajo que tiene un valor añadido porque garantiza que los datos son fiables, pero luego también genera una cantidad de trabajo absolutamente innecesario brutal y muchas veces, vamos, yo he visto monitorizaciones, y tengo cierta experiencia, en las que se revisan 45 cosas y las variables principales no se revisan. Entonces, lo que sí me gustaría resaltar es que la estrategia que se adopte para garantizar la validez de los datos y su fiabilidad debe ser hecha con sentido común y con perspectiva de beneficio real, que sea una cosa alejada de la realidad. Creo que, en el caso de los ensayos clínicos, tiene que ver con la existencia de las CROs, que van generando normativas que ocasionan más trabajo, pero que realmente no aporta mucho valor añadido. Y al final se hacen normativas que lo que hacen es hacer mucho trabajo y muchas cosas que realmente no serían absolutamente necesarias. Y yo lo que sí resaltaría es que en este nuevo “embarque” que estamos haciendo, que mantengamos la sensatez y el sentido común y que se pida solo lo que es necesario para garantizar la calidad de esos datos, no más.

(continúa en la pág. siguiente)

Moderador	Muy bien, la verdad es que es un cierre estupendo. No sé si alguien... Pues si no hay más palabras, daros las gracias por pasar este rato con nosotros, yo creo que ha sido muy, muy interesante.
	<i>Fin de la transcripción</i>

RESULTADOS DEL ANÁLISIS FOCAL

Estado de la cuestión

En los últimos años, el uso de Big data y nuevas metodologías de investigación y análisis han introducido una perspectiva de vida real en la investigación clínica. Así, la mayor granularidad en la información y el incremento del conocimiento, han permitido aumentar la precisión y la certidumbre en el uso de los tratamientos. Se aborda la situación de la evidencia actual con relación al Big data y DVR en la primera pregunta, en la cual se cuestiona si dicha evidencia es de suficiente calidad y robustez para sacar conclusiones que permitan la evaluación de medicamentos.

Primeramente, los participantes señalan la importancia de la interpretación en el término “evaluación”, que puede dar lugar a interpretaciones diversas. Así, parece haber acuerdo entre varios panelistas en que sí existe evidencia de estudios de vida real que permiten analizar lo que sucede con el medicamento desde el punto de vista de la calidad, utilización, seguridad o efectividad. No obstante, en el caso que dicha evaluación implique procesos de autorización por parte de las agencias reguladoras, la mayoría de los panelistas muestran dudas en que esa información presente la robustez necesaria en el momento actual. Dichos procesos han de seguir unos criterios estrictos y consolidados, tradicionalmente presentados en los ensayos clínicos, que deben mantenerse para poder tomar decisiones basadas en evidencia de calidad. En cualquier caso, se reconoce que es probable que incluso en el escenario regulatorio, el Big data sea una alternativa en términos de actividad regulatoria en un futuro próximo. Aunque no hay un claro consenso en este horizonte temporal, la estimación de unos cinco años es la más compartida por los miembros del grupo, que ofrecen rangos diversos entre un futuro inmediato y un horizonte de 10 años.

Para hacer uso del Big data en la evaluación de medicamentos, será un requisito indispensable que las fuentes primarias de los mismos muestren fiabilidad y validez. El hecho de que la información que se recoge en la historia clínica y en los sistemas de información no sea de calidad suficiente, se señala como uno de los principales motivos de que no haya evidencia robusta que permita tomar decisiones regulatorias en los estudios de Big data.

Barreras y riesgos de Big data y DVR en la evaluación de nuevos medicamentos

En la segunda pregunta, referente a las barreras para el desarrollo de estudios de Big data y DVR en la evaluación de nuevos medicamentos, los participantes señalan retos relevantes a diferentes niveles, en áreas que implican barreras metodológicas, legales, estructurales o culturales.

Respecto a la metodología, se pone de manifiesto la importancia de mantener una alta calidad de los estudios, mediante una sistemática reproducible que opere con datos fiables, garantizando la validez de las conclusiones. También se insiste en la importancia de no incurrir en sesgos, los cuales se deben identificar, precisar y tratar de anticipar, para poder extraer resultados congruentes y realizar una correcta interpretación de la información. Se señalan también barreras legales, como la importancia de la protección de datos y de la confidencialidad, cuya carga burocrática en muchos casos dificulta los procesos de extracción e integración de los datos. Relacionando estas dos barreras, se comenta que la anonimización, necesaria para mitigar los problemas éticos derivados del uso de datos personales, puede inducir sesgos en el análisis y conducir a problemas de interpretación en los resultados.

Entre las barreras de tipo estructural se remarca la dificultad de la interoperabilidad, con sistemas informáticos sin conexión y con datos de diversas fuentes en compartimentos estancos, que repercute en la capacidad de explotación de los datos. Tanto la descentralización geopolítica del Sistema Nacional de Salud, como la falta de conexión entre la atención primaria y especializada o entre la medicina pública y privada, contribuyen a esta compartimentalización. Se comenta la existencia de proyectos europeos que han logrado superar esas barreras de forma satisfactoria, mediante una estrecha colaboración público-privada, como está fomentando *Innovative Medicines Initiative* (IMI), una asociación público-privada cuyo objetivo es acelerar el desarrollo de medicamentos.

Uno de sus proyectos fundamentales es la plataforma llevada a cabo por el grupo European Health Data & Evidence Network (EHDEN) con la colaboración de Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI), que permite compartir datos entre países europeos. Por otro lado, se señala la importancia de la barrera cultural, incidiendo en la necesidad de explicar por qué estas nuevas tecnologías que permiten un análisis de resultados en salud desde una perspectiva global, serán relevantes tanto para gestores como para sanitarios. En ese sentido, se subraya la falta de perfiles profesionales que faciliten la comunicación entre equipos clínicos e informáticos. Para los profesionales de la salud, lograr integrar el nuevo conocimiento de análisis de datos con la práctica clínica convencional es un difícil reto. En ese contexto, es comprensible la existencia de resistencias en la recolección e integración de datos para los estudios, en tanto que no se ponga de manifiesto su importancia y se facilite su recogida. Se insiste así en la relevancia de la retroalimentación al profesional sanitario, en la que vea que los datos que se han generado de su práctica clínica tienen utilidad para la evaluación de parámetros como la seguridad y la eficacia de los medicamentos, así como de otros resultados en salud relevantes para los pacientes, clínicos y gestores.

En cuanto a la tercera pregunta, relacionada con la anterior, los participantes señalan dos riesgos fundamentales que pueden comprometer los resultados de los estudios de Big data y DVR en la evaluación de nuevos medicamentos. En primer lugar, se apuntan a riesgos derivados de problemas en el diseño de los estudios. La pregunta de investigación debe ser la piedra angular de la investigación desde los comienzos, ya que permitirá enfocar el sentido clínico del estudio y facilitará la interpretación de los resultados. En esa línea, se tratará de describir de forma detallada la metodología y el proceso de extracción y análisis de datos a priori, para evitar caer en sesgos de confirmación (*"cherry picking"*) y no caer en conclusiones erróneas por una incorrecta interpretación de las correlaciones; la interpretación de hallazgos casuales como causales, puede conducir a conclusiones erróneas. Según comenta uno de los panelistas "si se tortura suficiente a un dato termina diciendo lo que alguien quiere que diga". Por todo ello, es fundamental establecer buenas hipótesis de investigación e investigarlas mediante una metodología adecuada, para lo cual el protocolo de investigación y el plan de análisis estadístico son herramientas fundamentales en el desarrollo de estudios de evaluación de medicamentos con DVR. Por otro

lado, se señala que la falta de calidad de los datos es uno de los problemas fundamentales a los que se enfrentan estos estudios. La intrínseca naturaleza heterogénea de los datos en salud, dentro de un sistema sanitario que no ha sido diseñado para su recolección, en un contexto en el que habitualmente no se hace uso de estándares de calidad unificados y aprobados, compromete una buena calidad del dato. Se debe velar por asegurar un correcto abordaje de las diferentes dimensiones que influyen en dicha calidad, como la completitud, la integridad, la estandarización del formato o la consistencia. Para este reto de garantizar la calidad del dato, sin duda hacen falta equipos multidisciplinares de clínicos y técnicos que aborden esta tarea compleja con el detalle que requiere.

Principales áreas de interés

Son varias las áreas de la medicina en las que los panelistas consideran que las investigaciones realizadas con metodología de datos clínicos a gran escala pueden tener un gran impacto. Por un lado, los panelistas se enfocan en patologías caracterizadas por cronicidad y en contextos marcados por pluripatología. La disponibilidad de una mayor granularidad y transversalidad de la información se señala como facilitador en el manejo de patologías cuya evolución presenta importante complejidad clínica y que conducen a una elevada incertidumbre; de manera particular, se señalan las enfermedades oncológicas y cardiovasculares. Se menciona que estas áreas de incertidumbre podrán verse beneficiadas en los campos del diagnóstico y la decisión clínica, y dentro de ésta, de forma particular en la adecuación terapéutica. Se remarca la importancia de evidenciar el valor del fármaco no solo a nivel de efectividad, sino de costes globales para el sistema, para poder beneficiar a diferentes actores dentro del sistema sanitario. Por otra parte, los panelistas señalan el campo de las enfermedades raras. Estas patologías suelen presentar retrasos en el diagnóstico significativos que dificultan la instauración de un tratamiento precoz que pueda prevenir su avance, por lo que la detección precoz de las mismas es un campo de gran interés. Mediante el uso de Big data e inteligencia artificial, pueden establecerse relaciones dinámicas a gran escala y rastrear patrones que permitan su identificación en estadios iniciales. En esa misma línea, se mencionan los medicamentos huérfanos, que podrían identificarse y monitorizarse mediante cohortes de seguimiento para disponer de información más precisa de sus resultados.

Validación, evaluación y evolución

La quinta pregunta –en relación con la validación de estas nuevas metodologías de investigación– presentó un alto grado de acuerdo entre los participantes, que coincidieron en la importancia de un diseño adecuado de los estudios, así como de la validación externa de las conclusiones, para garantizar la calidad y confiabilidad de los sistemas. La validez externa en el ámbito de la medicina se refiere al grado en que los resultados de un estudio pueden ser generalizados a otras poblaciones distintas, y por tanto podrá alcanzarse por distintos caminos que muestren la fiabilidad de las conclusiones. Así, se menciona que podrán realizarse ensayos clínicos pragmáticos, análisis en distintos grupos, o aplicar distintos modelos basados en inteligencia artificial para evaluar la consistencia de los resultados de un estudio. Uno de los panelistas señala que, más allá de la evaluación de los resultados, también se debe estandarizar y validar la propia metodología de extracción y manejo del dato, permitiendo de este modo evitar sesgos en los resultados obtenidos. Se señala que existen estándares aceptados a nivel europeo en el manejo de datos y selección de variables, como el modelo de datos Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP), que presenta una tabla que incluye todos los datos observacionales que son relevantes para la identificación de la información demográfica, intervenciones de la salud y resultados de pruebas en distintos dominios clínicos. Si bien el valor clínico está en el centro de la investigación, se insiste en que es fundamental la evaluación de otros dominios pertinentes en el campo de la sanidad, como son la accesibilidad, la adecuación de las intervenciones o la eficiencia. Varios panelistas señalan que para sacar el máximo provecho del Big data y de la inteligencia artificial, esta tecnología ha de ser capaz no solamente de asignar los resultados de salud que presentan los pacientes, sino que también debería de ser capaz de asignar otras variables como los costes directos sanitarios, e idealmente costes directos no sanitarios y costes indirectos. En este sentido, se hace mención al proyecto de investigación europeo IMPACT HTA, que tiene como objetivos comprender las variaciones en los costes y los resultados en salud en distintos países e integrar datos clínicos y económicos de diversas fuentes, para mejorar los métodos de evaluación económica en el contexto de la evaluación de tecnologías sanitarias. También se pone de manifiesto la relevancia de los resultados reportados por el paciente (PROMs, del inglés Patient Reported Outcomes Measurements), así como la experiencia reportada por el

paciente (PREMs, del inglés Patient Reported Experience Measurements), para poder analizar la percepción del estado de salud del paciente y su valoración de las intervenciones realizadas.

Otro de los aspectos abordados en el grupo de discusión evalúa si la pandemia ha acortado los plazos en el desarrollo e implementación de la inteligencia artificial. Hay una percepción compartida por varios panelistas de que probablemente sea necesario esperar algo de tiempo sacar conclusiones respecto a esta cuestión- mencionando la posibilidad de que los cambios se circunscriban al contexto de excepcionalidad de la crisis sanitaria. No obstante, el escenario de alta incertidumbre generalizada que ha propiciado la pandemia por COVID-19 ha producido un cambio cultural hacia la reducción de resistencias y la pérdida del miedo a la novedad durante este tiempo. Por un lado, la necesidad de obtener datos de manera rápida y encontrar respuestas a preguntas de investigación ha facilitado la aceleración de los plazos de implementación a nivel global en el área sanitaria. Uno de los ejemplos más tangibles que se menciona en referencia a las nuevas tecnologías es la telemedicina, disciplina que llevaba muchos años tratando de abrirse paso en los hospitales y que en apenas unos meses sufrió una evolución sin precedentes. Asimismo, la denominada “carpetita de salud del ciudadano”, que permite el acceso a información sanitaria y administrativa personalizada y que previamente presentaba baja penetrancia de uso, ha visto multiplicada por tres su utilización, especialmente a raíz de que se podía acceder a las citas de vacunación. También se comenta el rápido desarrollo de medicamentos y productos sanitarios, permitiendo la disponibilidad de cuatro vacunas en menos de un año, mientras que más de ochenta se encuentran en desarrollo. Respecto del tema en particular de uso del Big data y DVR, uno de los panelistas comenta que en ciertos países como Corea del Sur o Singapur se ha utilizado Big data e inteligencia artificial para la monitorización de la población. Se insiste en la importancia de desarrollar una estrategia para que maduren los proyectos que han surgido en el contexto de urgencia propiciado por la crisis de la pandemia por COVID-19.

Aspectos regulatorios: Gobernanza de los datos y aceptación de las conclusiones

En cuanto a la cuestión de si la gobernanza de los datos ha de pasar necesariamente por acuerdos de colaboración público-privada, se evidencian distintas

perspectivas que nutren el debate. Los panelistas ponen de manifiesto posiciones variadas en cuanto a la interpretación del término “gobernanza de los datos”. Según señala uno de los participantes, dicho término no aparece en el reglamento de protección de datos, por lo que podría dar lugar a interpretaciones diversas. Por ello, matiza que es más preciso hablar sobre quién es el responsable de los datos y no tanto de a quién pertenece el dato (ya que parece claro que el dato pertenece al ciudadano), y comenta que la Administración Pública ha de regular la gestión de estos.

Si nos referimos a la gobernanza de un proyecto, es entonces cuando parece haber consenso entre los panelistas en la necesidad de colaboración público-privada. Se menciona la complejidad y coste que tiene la gestión de los datos, para los cuales las administraciones públicas pueden beneficiarse de acuerdos de colaboración para poder obtener mayor rentabilidad a la información obtenida gracias al Big data. En ese sentido, se remarca la relevancia de la transparencia bidireccional público-privada en el manejo de los datos.

La última pregunta evalúa las opiniones de los panelistas en cuanto a la validación de la evidencia por parte de las autoridades. Existe un claro consenso en que el enfoque ha de ser distinto en el plano de regulación y en el de evaluación. Los panelistas coinciden en que en el plano regulatorio se debería seguir la línea de los ensayos clínicos, estableciendo normas de buenas prácticas que sean supervisadas por la administración. No obstante, dicho proceso debería realizarse con una carga de burocracia razonable que no impida el avance de los proyectos. Por otro lado, con relación a la aceptación de las conclusiones sin un motivo regulatorio, los panelistas están de acuerdo en que se podrán seguir reglas algo más laxas, y que la validación vendrá de la mano de la aceptación de las investigaciones por la comunidad científica (en forma de revisión por pares en revistas científicas). En cualquiera de los casos, y según señala uno de los panelistas, es fundamental tener presente que “la estrategia que se adopte para garantizar la validez de los datos y su fiabilidad debe ser hecha con sentido común y con perspectiva de beneficio real”.

PARTE 3

HOJA DE RUTA

Como colofón a este estudio, se detalla a continuación una Hoja de Ruta cuyo propósito es contribuir al mejor aprovechamiento de las oportunidades que presenta el uso de datos masivos de vida real en la evaluación de medicamentos. El siguiente cuadro de síntesis, estructura en forma de guía accionable los hallazgos principales que van a permitir superar barreras y activar los facilitadores clave en este empeño.

Cuadro de Síntesis.- Hoja de Ruta para el avance del Big Data y de los Datos de Vida Real en la evaluación de medicamentos

1. Sentar las bases de forma sistemática y estructurada.

- Establecer un marco regulatorio y de gobernanza.
- Garantizar la calidad del dato.
- Avanzar en la estandarización y replicabilidad de los procesos de investigación.
- Invertir en infraestructuras y en personas formadas en ciencia de datos.
- Propiciar la interoperabilidad de información entre organizaciones, sectores y pacientes.

(continúa en la pág. siguiente)

2. Definir estrategias ambiciosas.

- Planificar estrategias sofisticadas de análisis dejando margen a la innovación abierta
- Formar a los responsables de evaluación en el uso, interpretación y comprensión de potencialidades de la ciencia de datos.
- Educar a clínicos y gestores en la interpretación y comprensión de las potencialidades de la ciencia de datos.
- Plantear estudios en poblaciones reales completas, con datos conectados a nivel paciente y superando la fragmentación de ámbitos asistenciales.

3. Garantizar un uso seguro y ético.

- Respeto a las normativas sobre ética y protección de datos.

4. Explotar de forma acelerada y masiva las potencialidades existentes.

- Acelerar los procesos de incorporación de la innovación en medicamentos.
- Impulsar los procesos de sustitución de opciones terapéuticas que añaden menos valor o menos seguras.
- Construir un sistema de salud que aprende donde se difumina la barrera entre acto clínico e investigación.
- Generar redes globales que permitan abordar los retos de las enfermedades raras y de situaciones clínicas específicas de alta complejidad (pluripatología, final de vida, embarazo, poblaciones pediátricas, etc.).
- Construir sistemas de vigilancia de efectos adversos con enfoques y alcances extendidos.

5. Sincronizar el marco regulatorio y las prácticas clínicas y de gestión con el avance de la ciencia de datos de tal forma que permita acelerar los procesos de evaluación de medicamentos.

Los grandes datos de vida real obtenidos de diversas fuentes, así como las nuevas metodologías para su análisis, proporcionan información complementaria a los ensayos clínicos, que aporta conocimiento sobre la efectividad y seguridad de las intervenciones en práctica clínica. De este modo, se pretende obtener una visión más precisa del alcance terapéutico real de ciertos medicamentos, que permita conocer mejor sus características e incluso ajustar los precios de adquisición. Existen ejemplos en que se hace uso de estos estudios para mejorar el entendimiento de las enfermedades, para descubrir nuevos marcadores útiles en la estratificación de pacientes o terapias, o para potenciar la farmacovigilancia (1). Si bien es evidente la potencialidad de estos avances, se han presentado a lo largo del libro algunas de las necesidades no cubiertas, barreras y riesgos a los que se debe hacer frente para poder sacar rendimiento de estas nuevas metodologías.

A pesar de las buenas perspectivas que se han presentado en torno a los estudios de evidencia en vida real (RWE, del inglés Real World Evidence), se necesita una mayor estandarización en los procesos de investigación para que las conclusiones de las investigaciones impacten en las decisiones sobre regulación de medicamentos. En ese sentido, se menciona el informe recientemente publicado por la EMA-HMA, bajo el título “Evolving Data-Driven Regulation”, que aporta información para la toma de decisiones estratégicas y la planificación en relación con estudios de RWE. En dicho informe se presentan 10 recomendaciones compatibles con el actual marco jurídico de la UE para la regulación de los medicamentos, que se centran en procesos regulatorios, identificando iniciativas que reforzarían el paradigma normativo con un impacto inmediato en salud pública (2). Se espera con ello apoyar a las agencias reguladoras y demás agentes interesados para que aprovechen la oportunidad de tomar decisiones sólidas, basadas en datos y en evidencia, que sustenten el desarrollo, la autorización y la supervisión de la seguridad y la eficacia de los medicamentos. Según se puede entender en el informe, y como ha quedado patente en la discusión de los panelistas, es imperativo que se destinen recursos por parte de los distintos agentes implicados para adaptar nuevas formas de trabajo que incorporen Big data y tecnologías para su procesamiento.

En la revisión de la literatura, el análisis DAFO y la discusión de los panelistas, se ponen de manifiesto las barreras predominantes que surgen en el desarrollo

de los estudios de Big data y DVR en la evaluación de nuevos medicamentos; así, las barreras estructurales y las barreras culturales cobran un gran protagonismo. El camino desde la información al conocimiento pasa por disponer de buena calidad de los datos y de un adecuado manejo de las bases que los contienen. La cantidad de información es relevante, pero ésta pierde su valor si no es de calidad. Esto es particularmente importante en el sector de la salud, en donde muchos datos están incompletos o son imprecisos. Una variabilidad insuficiente, un etiquetado impreciso del dato o una integración incorrecta de los mismos comprometen la obtención de información completa, válida y fiable.

Se subraya la importancia de continuar por el camino de la interoperabilidad, entendida como la capacidad de diferentes sistemas de información para intercambiar información y hacer uso de ella. En los próximos años, el aumento exponencial de datos médicos y su convergencia con datos genómicos o biofisiológicos plantea un futuro con bases de datos aún más complejas y heterogéneas, que requieren una estrategia de manejo y análisis sofisticada. De hecho, un importante valor añadido de los estudios de fármacos con DVR estriba en poder hacer uso de información más allá de la disponible a nivel de los registros estructurados de los hospitales.

Superar el reto que presenta la barrera cultural es fundamental para la aceptación de los estudios de RWE en la evaluación de medicamentos. Los gestores y profesionales de la salud, si bien suelen tener experiencia en materia estadística, habitualmente no presentan conocimientos en ciencia de datos para llevar a cabo una interpretación adecuada de los estudios de RWE. Además, hay ciertas reticencias por parte de los clínicos a las nuevas tecnologías que han aparecido de mano de la historia clínica electrónica. Esto es comprensible, en un contexto en el que la historia clínica electrónica supuso una gran promesa, pero que posteriormente fue percibida por muchos sanitarios como un aumento de la carga de trabajo sin un claro valor añadido. Este hecho, sumado a la percepción de falta de transparencia de las herramientas de inteligencia artificial y al miedo de que se reemplace el trabajo clínico, contribuye a que muchos profesionales presenten resistencias a estas nuevas tecnologías. No obstante, por analogía a otros avances anteriores en medicina, una visión probablemente más realista de la situación es que el Big data y la inteligencia artificial

complementarán la información de los profesionales de la salud con relación al uso de fármacos, aportando nuevo conocimiento y capacidades que permitan disminuir el exceso de carga de trabajo al que se enfrentan a diario. Es evidente la importancia de la inversión en educación de los profesionales para lograr una mayor aceptación y penetrancia de las investigaciones con estas nuevas metodologías. Los diferentes agentes implicados en los procesos de evaluación y regulación de medicamentos deberían tener al menos una comprensión básica de las potencialidades y limitaciones que presentan los estudios de RWE. Esto facilitará la ejecución de proyectos más realistas, así como el mejor conocimiento de los desafíos que presenten los proyectos más ambiciosos.

A caballo entre las barreras estructurales y culturales surge el reto de mantener una impecable seguridad de los datos. La Comisión Europea deja ver la transcendencia de la seguridad en un documento de reciente publicación sobre ética y protección de datos (4). En él se exponen las potenciales consecuencias adversas relacionadas con la combinación y el análisis de diferentes conjuntos de datos, del uso indebido de las aplicaciones, así como del riesgo de discriminación institucionalizada. En ese sentido, se menciona que en caso de proyectos que impliquen manejo de datos personales a gran escala se deberá proporcionar un análisis detallado de las implicaciones éticas de los métodos de investigación, así como de la compatibilidad del procesamiento de los datos con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD). Por ello, está ganando relevancia la figura de Delegado de Protección de Datos (DPO, del inglés Data Protection Officer), que estará involucrado en todas las fases de un proyecto con DVR para asesorar sobre la seguridad de los datos.

Tras abordar estas barreras, la aceptación de los estudios de RWE pasa por la validación de las respuestas que estos proporcionan. Para obtener una respuesta válida, el primer paso es hacer una buena pregunta de investigación, que aborde hipótesis concretas que se vean plasmadas en un protocolo y un plan de análisis estadístico detallado. Esto debe hacerse de manera escrupulosa, manteniendo el rigor con el que se realiza la planificación de un ensayo clínico tradicional, si bien probablemente disminuyendo la carga burocrática para facilitar su desarrollo. Es comúnmente aceptado que en el caso de los ensayos clínicos existe un menor riesgo de incurrir en sesgos que en los estudios de RWE, ya que en estos no hay enmascaramiento de la intervención, lo

que puede conducir a que no se comparen poblaciones similares; por ello, es probablemente más difícil evaluar los estudios de RWE que los ensayos clínicos. No obstante, esta dificultad en la interpretación no ha de conllevar una falta de validez en los resultados. Existen métodos estadísticos avanzados (por ejemplo, métodos basados en *propensity scores*) para abordar las diferencias entre las poblaciones que se comparan- mitigando los sesgos de selección. Sin embargo, son varios los investigadores que cuestionan si estos métodos son suficientes para abordar y equilibrar las diferencias que puedan subsistir entre los grupos. Por ello, se están desarrollando estudios de RWE que plantean preguntas que ya han sido abordadas en ensayos clínicos, con el objetivo de comparar los resultados entre ambas metodologías. Uno de estos proyectos es la iniciativa RCT Duplicate (Randomized Controlled Trials Duplicated Using Prospective Longitudinal Insurance Claims: Applying Techniques of Epidemiology), que pretende comparar resultados de ensayos clínicos con estudios de RWE que plantean las mismas preguntas. Con ello se espera aumentar la validez de los estudios de RWE, así como avanzar en el conocimiento de las técnicas estadísticas pertinentes para las distintas preguntas sobre medicamentos. En cualquier caso, hay que mantener presente que, de forma genérica, los resultados arrojados por estudios de RWE y por ensayos clínicos aleatorizados no son directamente comparables entre sí, dadas las diferencias entre las poblaciones a estudio que se suelen presentar con ambas metodologías.

Entre las promesas cumplidas por el Big data y RWE en el campo de la evaluación de medicamentos se encuentra la capacidad de obtener información en periodos menos dilatados en el tiempo, gracias a la existencia de grandes bases de datos conectadas. Un ejemplo de ello es el programa Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI), colaboración interdisciplinar de múltiples agentes con el objetivo de sacar partido a los datos sanitarios a gran escala mediante estudios de investigación colaborativa. Otro ejemplo de origen nacional es la compañía médica Savana, que ha publicado varias investigaciones internacionales mediante el uso de una novedosa metodología basada en procesamiento del lenguaje natural para extraer la información no estructurada del texto libre de las historias clínicas (5). Una de las claras ventajas de estos proyectos es la agregación de datos de distintos centros, pudiendo hacer análisis a gran escala con poblaciones representativas de territorios amplios y múltiples países. El aumento de publicaciones científicas por estos grupos en los

últimos años es un reflejo de la mayor aceptación que han ganado los estudios de RWE por la comunidad científica.

En este sentido, una de las cuestiones abordadas a lo largo de este libro se centra en las áreas en las que los estudios de RWE pueden aportar más valor. Según comentan los panelistas en la discusión, algunas de estas áreas son las enfermedades raras o ciertos tipos de cáncer, en donde el diseño de ensayos clínicos controlados aleatorios puede encontrar dificultades. En el primer caso, por la dificultad de encontrar suficientes pacientes para un ensayo, mientras que, en el segundo, puede ocurrir que no haya ningún fármaco disponible para utilizar en un segundo brazo comparador. Otros casos mencionados a lo largo del libro son la identificación de efectos adversos a largo plazo (evaluación de la seguridad), el estudio de nuevas indicaciones de fármacos, las investigaciones de uso de recursos sanitarios, o la evaluación de medicamentos en pacientes en subgrupos específicos –como pacientes con pluripatología, niños, ancianos o embarazadas.

La evaluación y regulación de medicamentos se encuentra ante un cambio de paradigma que viene marcado por estudios que analizan datos de la vida real. Parece evidente que se deben seguir apoyando los modelos reguladores sólidos y establecidos, pero que estos se verán reforzados por un panorama de datos en constante evolución, con potencial para acelerar los procesos de investigación. La ciencia está avanzando a una mayor velocidad que los sistemas regulatorios, pero han de buscarse caminos para que este decalaje no impida el desarrollo de las mejores opciones terapéuticas. Para aprovechar esta oportunidad, se requiere una actuación firme y orquestada de los diferentes actores del ecosistema médico y farmacéutico, hacia un escenario en el que la evolución de los datos y la tecnología permita avanzar en la evaluación y regulación de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh G, Schulthess D, Hughes N, Vannieuwenhuyse B, Kalra D. Real world big data for clinical research and drug development. *Drug Discov Today*. 2018 Mar;23(3):652-660. doi: 10.1016/j.drudis.2017.12.002. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29294362.

2. [Internet] https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/hma-ema-joint-big-data-taskforce-phase-ii-report-evolving-data-driven-regulation_en.pdf
3. Saripalle R, Runyan C, Russell M. Using HL7 FHIR to achieve interoperability in patient health record. *J Biomed Inform.* 2019 Jun;94:103188. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103188. Epub 2019 May 4. PMID: 31063828.
4. [Internet] [ethics-and-data-protection_he_en.pdf](#) (europa.eu)
5. Canales L, Menke S, Marchesseau S, D'Agostino A, Del Rio-Bermudez C, Taberna M, Tello J. Assessing the Performance of Clinical Natural Language Processing Systems: Development of an Evaluation Methodology. *JMIR Med Inform.* 2021 Jul 23;9(7):e20492. doi: 10.2196/20492. PMID: 34297002.

