

# Medicina basada en evidencia: el peso de los datos en la sintonía final de la terapéutica

Francesca Pichara<sup>1</sup>, Carla Avellaira<sup>1</sup>, Grace Crane<sup>1</sup>, Frederick Bujis<sup>1</sup>, Adriana Reyes<sup>1</sup>, Nate Carrintong<sup>1</sup>, Jorge Fuentealba<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Roche Laboratorios. <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Avanzadas en Biomedicina, CIAB-UdeC, Universidad de Concepcion, Chile. <sup>3</sup>Departamento de Fisiología, Fac. de Ciencias Biologicas, Universidad de Concepción, Chile.

---

Los tiempos de pandemia nos han mostrado la ruptura de paradigmas que habíamos observado por décadas sin cuestionarnos acerca de su validez; sin embargo, hoy en día nos hemos dado cuenta de que la voluntad y la decisión política, sumadas al desarrollo científico actual, han sido capaces de establecer récords en términos del desarrollo e implementación de terapias efectivas para el tratamiento del COVID-19. Sin embargo, en este y en otros tantos ejemplos, la pieza que falta en el puzzle, tiene que ver con un elemento que no depende ni de las farmacéuticas ni de los gobiernos, sino que de la implementación de las estrategias terapéuticas, o de inmunización en este caso, en el mundo real, donde se generan los datos que consolidaran las aplicaciones o determinarán futuros ajustes o modificaciones, es decir la sintonía fina de los abordajes médicos y terapéuticos a los que se expone la población general en las innovaciones biomédicas destinadas a mejorar su calidad de vida o curar sus enfermedades.

---

En este sentido, la generación y el manejo de datos, sumados a la adecuada documentación de evidencias biomédicas, representan un valioso elemento para la toma de decisiones, si es que son capaces de cumplir con estándares de calidad y de validación necesarios para ser considerados datos científicamente valorables. En este sentido, la pandemia sigue siendo el mejor ejemplo, de que los elementos de decisión de mayor valor, son los datos conseguidos en el mundo real, y en la exposición de poblaciones diversas y heterogéneas a una estrategia terapéutica determinada; lo que permite finalmente establecer parámetros tan relevantes como la efectividad, la

seguridad y la eficacia de estrategias terapéuticas, especialmente aquellas que involucran el uso de nuevos medicamentos.

Estos elementos fueron discutidos en el pasado curso latinoamericano “From Clinical Research and Real Data To Health Decision: Fundamental Elements” organizado por la Universidad de Concepción y Roche Chile, durante 3 semanas en el mes de Enero pasado, en un formato virtual, especialmente creado para esta iniciativa. Esta actividad fue una más de las desarrolladas a la fecha en el marco del convenio RWE/RWD, entre la Universidad de Concepción y Roche Chile, el cual contó con el patrocinio de la Sociedad de

La seguridad y la eficacia de estrategias terapéuticas, especialmente aquellas que involucran el uso de nuevos medicamentos, fueron elementos discutidos en el pasado curso latinoamericano “From Clinical Research and Real Data To Health Decision: Fundamental Elements” organizado por la Universidad de Concepción y Roche Chile.

Farmacología de Chile (SOFARCHI), Y en el que ambas instituciones trabajan para la implementación de esta iniciativa en Chile y Latinoamérica. El curso contó con la participación de cerca de 80 asistentes de Latinoamérica, Asia y Europa, y contó con la participación de destacados expertos internacionales en temas como el manejo de evidencia y datos del mundo real con aplicación en biomedicina. Durante las sesiones se discutieron temas relacionados a la validación de fuentes de datos, el valor de los estudios observacionales, la calidad de los datos y las oportunidades que estos generan, aspectos regulatorios, las experiencias que existen a la fecha y los desafíos futuros para la medicina y la terapéutica basada en evidencias del mundo real.

Amodeo de recordatorio, es bueno considerar que en el mundo complejo de la evidencia científica, donde navegamos sobre los conceptos de Real World Data (RWD) y Real World Evidence (RWE), Los datos del mundo real son datos relacionados con el estado de salud del paciente y/o la prestación de atención médica recolectada en una visita médica habitual desde una variedad de fuentes y Real-World Evidence, es la evidencia clínica sobre el uso y posibles beneficios o riesgos de un producto médico derivado del análisis de RWD que representa un temendo potencial; así, la evidencia del mundo real (RWE) ofrece la oportunidad de respaldar la evidencia de los ensayos clínicos para comprender mejor a los pacientes, las vías de atención clínica y ayudar a definir enfoques de tratamiento óptimos en la práctica desde una atención estándar a un tratamiento ajustado y sintonizado con la realidad de los pacientes.

En este sentido, el potente desarrollo de la tecnología de documentación ( las nubes de datos, sistemas de inteligencia artificial y otros) y de recogida de datos, respalda cada vez más la forma en que cuidamos a los pacientes, permitiéndoles participar de forma activa en la supervisión y el seguimiento de sus tratamientos y terapias en beneficio de su propia salud, lo que además brinda a los investigadores nuevas herramientas para obtener información de cómo se comportan las herramientas terapéuticas y las estrategias farmacológicas en el mundo real sobre

la enfermedad y su manejo. Hoy día se trabaja arduamente en consensuar criterios que certifiquen y estandaricen los requisitos de calidad que debe cumplir esta información o evidencia, para representar un elemento de decisión validado. Como resultado, la tecnología irrumpe casi sin permiso en la terapéutica para sistematizar la información y ponerla al servicio de los sistemas de salud como un instrumento clave para la toma de decisiones y la gestión terapéutica.

Así, tanto el RWD y RWE, plantean desafíos para los sistemas de salud y sus reguladores con el objetivo de adaptar e incorporar estas nuevas herramientas que refuercen los elementos utilizados en la toma de las decisiones médicas y de políticas de salud. En este sentido, la aparición de nuevas herramientas para el análisis avanzado de grandes volúmenes de datos, respalda los esfuerzos por aprovechar la gran disponibilidad de datos en la atención médica. Los avances en la potencia informática, el manejo de datos y las técnicas de análisis sofisticadas se están adaptando al campo de la salud y proporcionan una fuente no dimensionada aún, de valiosa información clínica para perfeccionar la toma de decisiones médicas y terapéuticas.

Cabe preguntarse entonces, ¿cómo aprovechamos la información proveniente del RWD?, Es esencial pensar con anticipación sobre qué tipo de fuentes de datos se necesitan para responder la pregunta de investigación específica, su validación, su estandarización y la adecuada selección de las variables, representan elementos críticos para un adecuado uso de la RWE y RWD. A medida que aumenta la disponibilidad de RWD, su validación y estandarización debería permitirnos aumentar nuestra confianza en el uso y la aplicación de RWE, que podría complementar los resultados de los ensayos clínicos, fortalecer la toma de decisiones regulatorias y clínicas, y su uso como una fuente para la evaluación de resultados terapéuticos, entre otros. Así, RWE no sólo complementa, sino que también amplía la evidencia de los ensayos aleatorizados. Las nuevas formas de generar evidencia integral incluye estudios de RWD, ensayos pragmáticos, ensayos adaptativos, ensayos de diseño híbrido, así

Tanto el RWD y RWE, plantean desafíos para los sistemas de salud y sus reguladores con el objetivo de adaptar e incorporar estas nuevas herramientas que refuercen los elementos utilizados en la toma de las decisiones médicas y de políticas de salud.

como la combinación de datos de ensayos con datos externos. Sin embargo, existen desafíos para aprovechar todo el potencial de RWD. La armonización de datos y la interoperabilidad semántica de los sistemas de gestión, las consideraciones sobre la calidad de los datos, el sesgo y el acceso a los datos o el intercambio de datos son todos los aspectos que deben tenerse en cuenta. Se necesita colaboración, pública y privada, para poder abordar esos temas como una comunidad científica y aprovechar todo el potencial de RWD, donde un ecosistema de atención médica más personalizado promete una atención mejor, más óptima y sin problemas que mejora los resultados para los pacientes.

Existen aun numerosos desafíos, como por ejemplo la estandarización en la estructura de los datos (por ejemplo, más del 50% de los registros médicos electrónicos no están estructurados, como notas de manos del médico, informes de laboratorio, imágenes, datos de sensores, archivos de video), la calidad de esta información (precisión, integridad y trazabilidad), así como normas estandarizadas y el debido cuidado a la privacidad de los datos sensibles de cada paciente, representan elementos críticos y fundamentales para un análisis adecuado y robusto de los datos médicos de la práctica clínica. Comprender el contexto de los datos, diseñar cuidadosamente el estudio y aplicar las técnicas analíticas apropiadas, ayuda a reducir el sesgo y producir un RWE adecuado para el propósito.

#### **El Desafío Normativo y regulador de las agencias internacionales**

Existe un creciente interés por parte de los reguladores de todo el mundo sobre el tema de los datos del mundo real y la evidencia del mundo real. El desafío de comprender las complejidades en el uso e interpretación de los datos del mundo real, es una permanente preocupación de los entes reguladores a nivel mundial, y como esta evidencia podría sumarse a la información que soporte el registro o los nuevos usos de medicamentos a incorporar en los arsenales terapéuticos. El reciente proceso de generación y inmunización acelerada de la población en esta pandemia de COVID-19, nos proveerá de un ejemplo claro de aquello, ya que el ajuste en la toma

de decisiones se está haciendo sobre la ejecución del proceso, y en la medida que los datos se van generando, se produce el ajuste fino de la estrategia. Existe un gran interés por parte de los reguladores por comprender las complejidades involucradas en el uso de datos del mundo real y también cómo RWD puede tener un impacto en las aprobaciones de medicamentos, y que pudiese representar elementos adicionales de decisión sobre el impacto potencial y los resultados a largo plazo de los nuevos y tratamientos existentes.

Una de las aplicaciones actuales más importantes de RWD, que involucra el ámbito regulatorio y el respaldo a las decisiones emanadas de la autoridad, tiene relación con el uso de esos datos RWD en el contexto de estudios de eficacia y seguridad, y así adquirir más información sobre los perfiles comprender el perfil de eficacia y seguridad de los medicamentos recientemente aprobados, o para evaluar su riesgo-beneficio durante la aprobación de medicamentos, proporcionando datos de apoyo como la historia natural de enfermedades, controles externos para estudios de un solo brazo y para respaldar las expansiones de información médica.

Muchos países ya han tomado como propio este desafío, y, por ende, valorado su potencial utilidad. Es, y es así que diferentes agencias ya han publicado marcos y guías de RWD y RWE/E (incluida la FDA; EMA, China, Taiwán, etc.); y otros tantos, donde el tema comienza a activar las primeras acciones tendientes a generar el marco regulatorio macro, para luego ir al detalle de los mismos, siendo el objetivo común, el desarrollo de una norma de consenso internacional que homologue los esfuerzos en generación y análisis de datos en diferentes partes del mundo, bajo un criterio y estándar de calidad similar. Así, el principal desafío será la calidad de los datos, ya que a menudo los datos del mundo real se derivan de fuentes que no fueron diseñadas para responder preguntas de investigación. Por lo tanto, mejorar la calidad de los datos es una iniciativa global clave que está actualmente en marcha, con una serie de esfuerzos diferentes, como los talleres de calidad de los datos y los documentos técnicos que han sido publicados por organizaciones de políticas como Duke Margolis, y la iniciativa de transparencia RWE que se organiza por

Existen aun numerosos desafíos, como la estandarización en la estructura de los datos, la calidad de esta información, así como normas estandarizadas y el debido cuidado a la privacidad de los datos sensibles de cada paciente.

ISPOR. Estos y otros esfuerzos esperan abordar algunos de los problemas comunes que se encuentran con el uso de RWD, lo que puede ayudar a los reguladores a tener más confianza en la aplicabilidad de RWD para aprobaciones y evaluaciones de medicamentos, allanando el camino para aprobaciones más rápidas de medicamentos en áreas de alta necesidad médica insatisfecha en muchos países.

En síntesis, este curso internacional, ha puesto sobre la mesa la necesidad de que en países como Chile y Latinoamérica en general, requieran un sistema de medicina cada vez más organizado, integrado y uniformado bajo varias políticas de modernización de la información biomédica, la evidencia médica del mundo real represente una oportunidad de desarrollo para la incorporación activa del análisis de datos, como una herramienta adicional en la toma de decisiones sanitarias, ya sea públicas o privadas, enfocadas en patologías o en el registro, indicación y uso de medicamentos y dispositivos médicos. La oportunidad está, ahora se deben aunar criterios, y esfuerzos para el desarrollo de este tipo de iniciativas, como una acción pionera frente a los nuevos tiempos. La implementación de la vacunación contra COVID-19, es el mejor ejemplo del potencial de los datos y el ajuste continuo de la terapéutica en función de ello.