

HTAi 2022 Foro de Políticas en Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Latinoamérica

Evidencia del Mundo Real (Real World Evidence): Experiencias y desafíos para la toma de decisiones en América Latina

VII Foro de Políticas en Evaluación de Tecnología Sanitaria en
Latinoamérica (Latam Policy Forum). Brasilia, Agosto 2022.

Descripción general del Documento Base

El documento se compondrá de las siguientes secciones:

- 1. Sección Introducción**
- 2. Sección Antecedentes**
- 3. Sección Evidencia del Mundo Real (RWE)**
- 4. Sección Experiencias Internacionales**
- 5. Sección Referencias**

Este documento ha sido elaborado por: Sebastián García Martí - Instituto Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Guadalupe Montero - Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS), Verónica Sanguine - Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria - Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Federico Augustovski - Instituto Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), and Andrés Pichon Riviere - Instituto Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).

Introducción

En el glosario de la sociedad Internacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTAi), se define la evidencia de vida real (RWE, Real World Evidence en inglés) como “evidencia derivada del análisis de datos del mundo real” (RWD, Real World Data en inglés). Se definen a los RWD, como datos recolectados con otros fines distintos a la investigación específica, que proporcionan información sobre la prestación rutinaria de atención de la salud y el estado de salud de la población objetivo.”¹

Es entonces necesario distinguir entre estos términos complementarios “evidencia del mundo real” (RWE) y “datos del mundo real” (RWD).

Los RWD se refieren a los datos recopilados fuera de los ensayos controlados aleatorizados tradicionales (a veces llamados pivotaes por las agencias regulatorias, los que se utilizan como evidencia para lograr la aprobación de la comercialización). Estos RWD consisten en una amplia gama de información posible, sobre los diferentes estados de salud de las personas y sobre la provisión de cuidados de la salud, provenientes de una gran variedad de fuentes, como por ejemplo, bases de datos administrativas, historias clínicas digitales, datos de facturación, registros de productos, registros de enfermedades específicas, datos generados por los pacientes, así como datos provenientes de aplicaciones en dispositivos móviles y otros.

La RWE es en cambio la evidencia que se obtiene del análisis de los RWD sobre el uso, riesgos y beneficios de las tecnologías sanitarias así como del estado de salud de una población.

Algunas de las potencialidades de los estudios de “vida real” en distintas fases del ciclo de evaluación de tecnologías sanitarias son la caracterización de aquellos pacientes o enfermedades con necesidades no satisfechas o poco controlados, la identificación de efectos adversos no tan frecuentes mediante farmacovigilancia o la descripción de los patrones habituales de tratamiento con su consiguiente utilidad para definir los comparadores estándar en un ensayo clínico o en una evaluación económica. También permiten aportar información para la realización de acuerdos de riesgo compartido o el monitoreo de intervenciones una vez incorporadas. En ocasiones este tipo de información puede complementar los ensayos clínicos controlados aleatorizados para evaluar la efectividad comparativa de distintas tecnologías o

¹ Oortwijn W: Real-world evidence in the context of health technology assessment processes- from theory to action. HTAi Global Policy Forum. Dic 2018. Disponible en: https://htai.org/wp-content/uploads/2019/02/HTAiGlobalPolicyForum2019_BackgroundPaper.pdf

intervenciones en determinadas situaciones donde puede ser más compleja o difícil su realización.²

Los RWD y la RWE están teniendo creciente importancia en las diferentes etapas del ciclo de vida de las tecnologías sanitarias, desde las etapas iniciales 'regulatorias' hasta las de adopción y cobertura por los sistemas de salud, incluyendo también su monitoreo una vez incorporadas.³

El objetivo del séptimo Foro de Políticas en Evaluación de Tecnología Sanitaria en Latinoamérica de 2022 será discutir y entender la utilidad y potencial de la utilización de la RWE en los procesos de ETESA y toma de decisión, analizar los problemas que las agencia de ETESA y los diferentes actores enfrentan respecto a su utilización, y definir una serie de principios clave y acciones que puedan servir para guiar el establecimiento y desarrollo de la utilización de la RWE en la evaluación de tecnologías sanitarias y toma de decisiones en América Latina.

¿Que es la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA)?

La ETESA es un proceso multidisciplinario que utiliza metodologías explícitas para determinar el valor de una tecnología sanitaria a lo largo de su ciclo de vida (O'Rourke 2020). Su propósito es informar el proceso de toma de decisión para promover sistemas de salud equitativos, eficientes y de alta calidad. Esta información es utilizada por los sistemas de salud para tomar decisiones que afectan sobre todo la forma en que se asignan los recursos sanitarios, como por ejemplo la decisión de dar cobertura a una determinada tecnología sanitaria, o la decisión de incorporarla a un paquete de beneficios.

Las tecnologías sanitarias constituyen hoy una parte indispensable de todo sistema de salud y su uso se ha incrementado en las últimas décadas. La introducción de nuevas tecnologías ha representado en general beneficios significativos, en términos de prevención, seguridad, mejoras en la salud y calidad de vida o reducción de efectos adversos. Sin embargo, en un contexto en el cual los recursos son limitados, la correcta incorporación y difusión de las tecnologías se ha convertido en un desafío y, en algunos casos, un serio problema.

La rápida aparición de tecnologías y el aumento del volumen de la evidencia disponible son hoy una realidad para todos los sistemas de salud. Brindar servicios de salud implica tomar decisiones acerca de qué intervenciones deben ser ofrecidas (e implícita o explícitamente cuáles no), la forma en que se organizará el sistema de salud, quién pagará por estas intervenciones; y también cómo y quiénes deben proveerlas. El desafío es lograr resultados en salud adecuados con los recursos disponibles, habiendo contemplado también los valores sociales, las expectativas y demandas de la población.

² Annemans, L. The use of real world data throughout an innovative medicine's lifecycle. Disponible en: <https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/innovatieve-geneesmiddelen/Paginas/innovative-medicins-lifecycle.aspx>

³ McNair D, Lumpkin M, Kern S, Hartman D. Use of RWE to Inform Regulatory, Public Health Policy, and Intervention Priorities for the Developing World. Clin Pharmacol Ther. 2022 Jan;111(1):44-51

Actualmente, una gran cantidad de países se han comprometido a alcanzar la cobertura universal en salud (CUS) para su población, siendo uno de los objetivos priorizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el contexto de la CUS, la priorización de intervenciones es una estrategia central, y en los documentos desarrollados por este organismo se considera de fundamental importancia que la misma se realice en base a la mejor evidencia disponible y a través de un proceso deliberativo que tome en cuenta los valores sociales^{4 5}. En este contexto, los decisores sanitarios han comenzado a necesitar cada vez más información confiable y detallada que les permita tomar decisiones transparentes y legítimas a la hora de fijar prioridades, para lograr obtener el máximo beneficio con presupuestos limitados. El crecimiento y desarrollo de la ETESA refleja esta demanda de información sólida y transparente que sirva como aval para tomar decisiones sobre el desarrollo, incorporación y difusión de tecnologías sanitarias⁶. Precisamente la ETESA tiene sus orígenes en esta creciente preocupación por la expansión de nuevas y costosas tecnologías sanitarias en los 1970s y las limitaciones de los sistemas de salud para financiar su uso. Como disciplina evolucionó desde los años 70' para convertirse en una especialidad multidisciplinaria cuyo propósito es unir y sintetizar la evidencia disponible con el fin de ayudar a los decisores sanitarios, profesionales de la salud y pacientes a entender el valor relativo de las tecnologías.

El desarrollo de la ETESA ha sido especialmente notable en los últimos 20 años y constituye hoy un componente indispensable de los sistemas de salud de muchos países. En la región de Latinoamérica y el Caribe (LA) han surgido varias iniciativas. Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México y Uruguay cuentan con agencias de ETESA miembros de INAHTA (sigla de la Red Internacional de Agencias de ETESA), y diversos países latinoamericanos aplican actualmente, en diferente medida, la ETESA en la toma de decisiones sobre asignación de recursos. La mayor parte de estas iniciativas de la región están agrupadas en RedETSA, la red de evaluación de tecnologías sanitarias de América Latina (<http://redetsa.org/>), coordinada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

La ETESA tiene la potencialidad de ser una herramienta de gran utilidad para los tomadores de decisión. Sin embargo, si no se realiza y utiliza de forma adecuada, se corre el riesgo de producir una asignación ineficiente de recursos, dar cobertura a intervenciones de poco o nulo beneficio, impedir o demorar el acceso de pacientes a tecnologías sanitarias útiles, exponer a los pacientes a riesgos innecesarios, y enviar mensajes equivocados a los productores de tecnologías, entre otros⁷. A su vez, la ETESA no es un ejercicio puramente técnico, y el proceso de toma de

⁴ Terwindt F, Rajan D, Soucat A. Priority-setting for national health policies, strategies and plans. In: Schmets G, Rajan D, Kadandale S, eds. Strategizing national health in the 21st century: a handbook: World Health Organization (WHO); 2015:71

⁵ World Health Organization (WHO). Making fair choices on the path to universal health coverage. Final report of the WHO Consultative Group on Equity and Universal Health Coverage 2014: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112671/1/9789241507158_eng.pdf?ua=1. Accessed 11- 3-2016

⁶ Gabbay J, Walley T. Introducing new health interventions. BMJ. 2006;332(7533):64-65.

⁷ Wilsdon T, Serota A. A comparative analysis of the role and impact of health technology assessment. . London:UK: Charles River Associates; 2011: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/hta_final_comparison_report_13_may_2011_stc1.pdf

decisiones debe tomar en cuenta dimensiones cada vez más amplias. Por estos motivos, dado que las decisiones que se tomarán a través del proceso de ETESA tienen el potencial de afectar a un gran número de personas e instituciones, se han propuesto una serie de principios básicos que la ETESA debería cumplir. Estos principios incluyen aspectos como la transparencia en el procesos de realización de ETESA y la toma de decisión, el involucramiento de actores relevantes, la existencia de mecanismos explícitos para decidir qué tecnologías serán evaluadas, y la existencia de un vínculo claro entre la evaluación y la toma de decisión.^{8 9 10} Muchos de estos aspectos fueron tratados en las diferentes ediciones del Foro de Políticas de HTAi para Latinoamérica.^{11 12 13 14 15}

Antecedentes y Objetivos del Foro

El Foro de Políticas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (del inglés Policy Forum) es una actividad organizada por HTAi (de su sigle en inglés Health Technology Assessment International). Se creó en el año 2004 con el objetivo de proporcionar un espacio neutral para llevar a cabo discusiones de carácter estratégico sobre el estado presente de la ETESA, su desarrollo, y sus implicancias para los sistemas de salud, la industria, los pacientes y otras partes interesadas. El mismo convoca a representantes de tres grupos principales de instituciones: 1) tomadores de decisión sobre la cobertura y reembolso/precios de medicamentos y dispositivos en los sistemas de salud; 2) organismos que realizan ETESA en apoyo de estas decisiones; y 3) empresas biomédicas productoras de tecnologías. Se realiza desde hace 17 años con foco en

⁸ Daniels N, Sabin J. *Setting limits fairly: learning to share resources for health*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2008

⁹ Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, Sullivan SD. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008. Summer;24(3):244-58; discussion 362-8

¹⁰ Pichon-Riviere A, Augustovski F, Rubinstein A, Martí SG, Sullivan SD, Drummond MF. Health technology assessment for resource allocation decisions: Are key principles relevant for Latin America? *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Oct;26(4):421-7

¹¹ Pichon-Riviere A, Soto NC, Augustovski FA, García Martí S, Sampietro-Colom L. Health technology assessment for decision making in Latin America: good practice principles. *Int J Technol Assess Health Care*, 34:3 (2018), 1-7

¹² Pichon-Riviere A, Soto NC, Augustovski FA, Sampietro-Colom L. Stakeholder involvement in health technology assessment process in Latin America. *Int J Technol Assess Health Care*, 34:3 (2018), 1-6

¹³ Pichon-Riviere A, GarcíaMartí S, Oortwijn W, Augustovski F, SampietroColom L (2019). Defining the Value of Health Technologies in Latin America: Developments in Value Frameworks to Inform the Allocation of Healthcare Resources. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 35, 64–68

¹⁴ Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alfie V, Sampietro-Colom L (2020). The link between health technology assessment and decision making for the allocation of health resources in Latin America. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 36, 173–178

¹⁵ Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Alfie V, Sampietro-Colom L (2021). Identification and selection of health technologies for assessment by agencies in support of reimbursement decisions in Latin America. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1–8

Europa y EE.UU; y desde hace 10 años, en Asia. En el año 2016 comenzó a realizarse también en Latinoamérica, siendo este el séptimo Foro que se realizará en la región.

El enfoque, la agenda y los detalles logísticos fueron desarrollados por un Comité Organizador compuesto por el presidente del Foro y representantes de las instituciones participantes (tres representantes del ámbito público y tres representantes del ámbito de empresas productoras de tecnología). El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (IECS – www.iecs.org.ar) actuó como la Secretaría Científica.

El proceso de selección del tópico de este séptimo Foro comenzó durante el sexto Foro e incluyó los siguientes pasos:

1. Se procedió a la elaboración de un listado de temas potencialmente relevantes a partir de las propuestas/temas sugeridos por parte de los miembros del Foro Latinoamericano y se realizó una votación durante el cierre del Foro 2021 para identificar los tópicos más prioritarios para el 2023.
2. Envío de dicho listado a los miembros del Comité Organizador para sus comentarios/sugerencias.
3. Selección del tópico final a través de un proceso deliberativo en el Comité Organizador

En base a este proceso, el tópico seleccionado para este séptimo foro fue “Real World Evidence: Experiencias y desafíos para la toma de decisiones en América Latina”.

Esta séptima edición del Policy Forum Latinoamericano se concatena con los seis anteriores: Policy Forum 2016: El primero de los Policy Forum de LA se realizó en Costa Rica. En este encuentro se discutió sobre los “Principios de buenas prácticas en la aplicación de la Evaluación de Tecnología Sanitaria en la toma de decisiones en Latinoamérica”. Como resultado del mismo los principios priorizados como más relevantes para promover la aplicación de ETESA en LA fueron:

- Transparencia en procesos de realización de ETESA y de comunicación de sus resultados
- Involucramiento de los actores relevantes en el proceso de ETESA
- Existencia de mecanismos de apelación
- Existencia de mecanismos claros para el establecimiento de prioridades en ETESA
- Existencia de un vínculo claro entre la evaluación y la toma de decisión

Policy Forum 2017: Este segundo Policy Forum, llevado a cabo en Lima, tuvo como tema central la incorporación de distintos actores en el proceso de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, un aspecto que había sido identificado como prioritario durante el primer Policy Forum.

Policy Forum 2018: Se realizó en Montevideo en 2018 y discutió sobre marcos de valor en ETESA.

Policy Forum 2019: Se realizó en Buenos Aires y tuvo como eje la relación entre la ETESA y la toma de decisiones.

Policy Forum 2020: Fue realizado en forma on-line y discutió los mecanismos utilizados por las agencias de ETESA para priorizar las evaluaciones a realizar.

Policy Forum 2021: También realizado en forma on-line, discutió el rol de los procesos deliberativos en la ETESA

(Todos los resultados de las discusiones mantenidas durante estos cinco Policy Forum están disponibles en una serie de publicaciones: Pichon-Riviere et al 2018-2021)

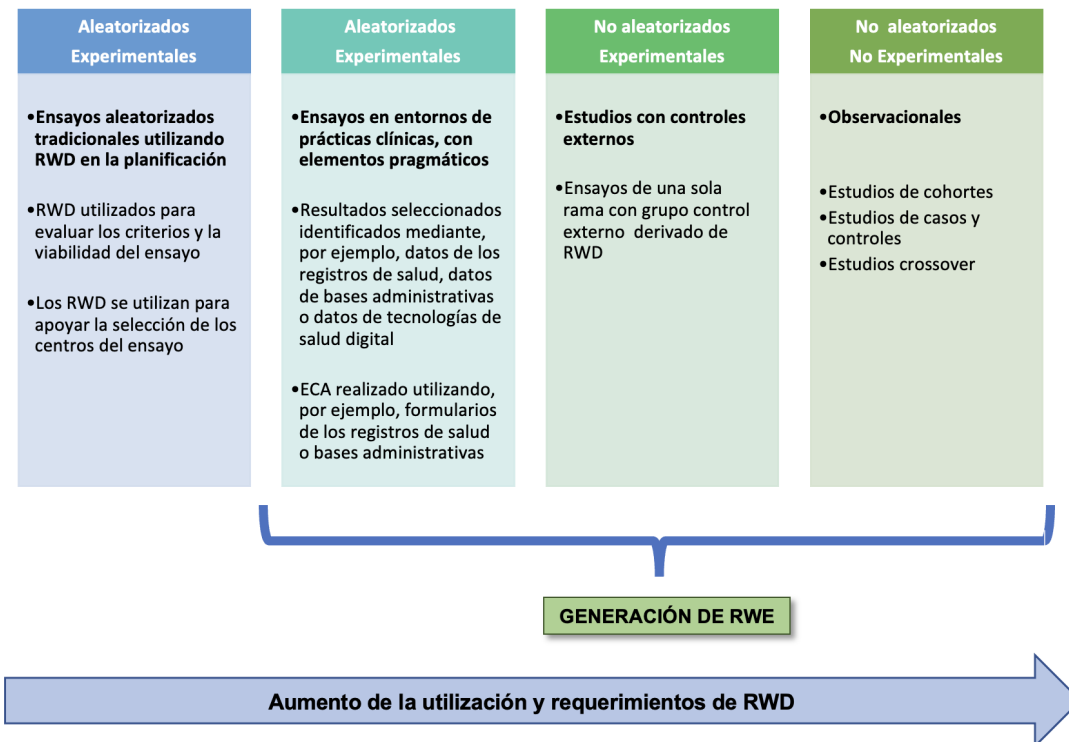
Los objetivos principales de este séptimo Foro de Políticas en Evaluación de Tecnología Sanitaria en Latinoamérica serán:

- Explorar el estado actual de la utilización de RWD/RWE en las diferentes etapas de los procesos de ETESA en Latinoamérica (incluyendo también aspectos relacionados con la generación y análisis de los RWD)
- Explorar los aspectos positivos/negativos, ventajas/desventajas y principales consecuencias/dificultades de la utilización de RWE en la Región
- Explorar las limitaciones/barreras/riesgos y las oportunidades/facilitadores para la implementación/profundización de la utilización de RWE en la Región
- Discutir e identificar los principales aspectos contextuales que deberían tenerse en cuenta en la región al momento de implementar/profundizar la utilización de RWE, así como los principios de buena práctica y requisitos que debería cumplir el sistema de salud para llevarlos adelante
- Discutir la potencial aplicabilidad de los diferentes modelos utilizados en el mundo a los sistemas de salud de Latino América, y generar una serie de recomendaciones para guiar el establecimiento y desarrollo de la utilización de la RWE en la evaluación de tecnologías sanitarias y toma de decisión en América Latina.

Introducción a RWE. Definición. Antecedentes. Marco conceptual

Como fué mencionado en la introducción, se considera RWE a aquella información analizada juiciosamente y proveniente del análisis de RWD (datos recolectados sin tener como fin específico un estudio de investigación).

En la figura a continuación se describen tanto los distintos diseños como tipos de datos y su potencial utilidad en el contexto de la generación de RWE.



Utilización creciente y requerimientos de RWD en distintos tipos de diseño de estudios en RWE

Gráfico adaptado de Concato J. Real-World Evidence - Where Are We Now? N Engl J Med. 2022 May 5;386(18):1680-1682.

Los RWD y su análisis y transformación en RWE, actualmente son utilizados en mayor o menor medida por los diferentes actores del sistema de salud. Entre sus principales aplicaciones se pueden mencionar¹⁶:

- Caracterizar las condiciones de salud, las intervenciones, las vías de atención y los resultados y experiencias de los pacientes.
- Comprender la seguridad de las tecnologías médicas, incluidos los medicamentos, los dispositivos y los procedimientos de intervención
- Evaluar el impacto de las intervenciones (incluidas las pruebas diagnósticas) en la prestación de servicios y las decisiones sobre la atención

¹⁶ Real-world evidence framework. NICE UK. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/real-world-evidence-framework-feedback>

- Evaluar la aplicabilidad de los ensayos clínicos a los pacientes en condiciones de práctica habitual
- Diseñar, completar y validar modelos económicos (incluidas estimaciones del uso de recursos, calidad de vida, tasas de eventos, prevalencia, incidencia y resultados a largo plazo)
- Desarrollar o validar tecnologías de salud digital
- Identificar, caracterizar y abordar las desigualdades en salud
- Aportar información para la generación de acuerdos de riesgo compartido

Un uso específico tanto por las agencias regulatorias como por las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias es complementar la información proveniente de los ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs) en ocasiones en que la realización de los mismos puede ser compleja o difícil para complementar los mismos en la evaluación de la efectividad comparada entre intervenciones.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) son la fuente priorizada cuando se analiza la evidencia sobre la eficacia de las intervenciones. La aleatorización garantiza que cualquier diferencia en las características iniciales entre los grupos a comparar se distribuya de manera homogénea entre los mismos.

Sin embargo, los ECAs a veces no están disponibles o no son directamente relevantes para las decisiones sobre la atención de los pacientes. Aunque muchas veces los ECAs logran responder acerca de la eficacia -y a su vez son requeridos- por las agencias regulatorias que autorizan la comercialización de nuevas tecnologías sanitarias (FDA, EMA, ANVISA, etc); raramente logran responder a la pregunta de los sistemas de salud (pagadores, prestadores) de la efectividad de las tecnologías en condiciones habituales.

A su vez, los ECAs pueden ser especialmente difíciles de realizar en poblaciones con enfermedades raras debido al pequeño número de pacientes, necesidades insatisfechas que dificultan la realización de estudios en estas poblaciones o variaciones en la práctica clínica.

En algunos casos no es posible contar con información proveniente de ECAs, por varias razones, entre ellas¹⁷:

- la aleatorización se considera poco ética o inviable (por ejemplo, para algunas enfermedades raras o graves con necesidad insatisfecha importante)
- los desafíos técnicos hacen que la aleatorización sea poco práctica, lo cual es más común para los dispositivos médicos y los procedimientos de intervención
- no hay financiación disponible para un ensayo (por ejemplo, cuando la intervención ya se utiliza en la práctica habitual).

¹⁷ Real-world evidence framework. NICE UK. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/real-world-evidence-framework-feedback>

De manera similar, los ECAs de alta calidad pueden ser un desafío para los dispositivos médicos y los procedimientos de intervención debido a la dificultad del cegamiento, la importancia de los efectos de aprendizaje, los cambios en el estándar de atención que dificultan la elección del comparador, los cambios en las características de la tecnología en el tiempo que pueden impactar en el desempeño, y capacidad de investigación limitada o acceso a financiamiento.¹⁸

También es posible que la evidencia de los ECA no sea suficiente para la toma de decisiones porque el comparador no refleja el estándar de atención, los grupos de población relevantes están excluidos, existen diferencias importantes en los comportamientos de los pacientes, las vías de atención o los entornos difieren de la implementación en la práctica habitual, el tiempo de seguimiento es limitado, se utilizan resultados sustitutos no validados o los ensayos fueron de mala calidad.¹⁹

Es en estos contextos donde algunos otros diseños enmarcados en lo que se considera RWE pueden ser utilizados. Dentro de los mismos se encuentran, estudios observacionales como por ejemplo de cohortes prospectivas o retrospectivas, u otros diseños como ser ensayos clínicos “pragmáticos”.

Por otro lado, más allá que la RWE podría usarse para complementar la información proveniente de otro tipo de estudios y acelerar el acceso de las tecnologías en algunos grupos de pacientes, existen barreras para su uso, entre las que se incluyen:²⁰

- Desafíos para acceder a datos de alta calidad de manera oportuna
- Preocupaciones sobre la procedencia y calidad de los datos
- Riesgo de sesgo por limitaciones de información
- Confianza limitada en la integridad de algunos estudios de evidencia del mundo real debido a la complejidad de la generación de evidencia y la oportunidad de “seleccionar” los resultados
- Dificultades en el análisis de los mismos que limitan su validez interna

¹⁸ Fleurence RL, Shuren J. Advances in the Use of Real-World Evidence for Medical Devices: An Update From the National Evaluation System for Health Technology. Clin Pharmacol Ther. 2019 Jul;106(1):30-33

¹⁹ Real-world evidence framework. NICE UK. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/real-world-evidence-framework-feedback>

²⁰ Framework for FDA's Real-World Evidence Program. FDA. 2018

Rol y utilidad potencial de RWE a lo largo del ciclo de vida de la ETESA

La RWE puede tener distintas utilidades durante las diferentes fases del ciclo de vida de una tecnología sanitaria, es decir, desde la fase de desarrollo, la fase de acceso al mercado, la fase de utilización una vez incorporada e incluso la obsolescencia.

En cada una de estas fases se utilizan distintos diseños o fuentes de datos. En este documento al referirnos a RWE damos por sentado que la misma se genera a partir RWD que son el insumo necesario para generar este tipo de información.

En el background paper del Policy Forum global de 2018²¹, sobre RWE y ETESA, se discute el rol y utilidad potencial de la RWE a lo largo del ciclo de vida de la ETESA. Se identificaron una serie de aplicaciones potenciales en las diferentes etapas del ciclo de vida que son mencionadas a continuación (principalmente basadas en un documento de Annemans 2017)²².

Durante la fase de desarrollo

Durante la fase de desarrollo algunas de las utilidades de RWE pueden ser: caracterizar mejor las enfermedades, las poblaciones de pacientes y comprender las necesidades actuales, así como permitir realizar estudios de carga de enfermedad. Identificar a aquellos pacientes que podrían participar en estudios de investigación, facilitando los procesos de reclutamiento. Permitir la realización de ensayos clínicos "pragmáticos o realista" permitiendo incorporar resultados de la práctica clínica habitual.

Durante la fase de acceso al mercado

Aprobación de comercialización (agencias regulatorias):

La RWE puede proporcionar información adicional para la aprobación de tecnologías, especialmente en los escenarios en donde la evidencia proveniente de ECAs no está disponible, por ser tecnologías innovadoras, enfermedades raras o ultra-raras, o imposibilidad ética de conducir un ECA por ejemplo. Además la RWE puede proporcionar información adicional, de soporte, con mayor validez externa que los ECAs, así como ofrecer datos inherentes a diferentes subgrupos poblacionales, al uso fuera de las indicaciones inicialmente aprobadas (el llamado uso "off-label"), uso inapropiado de tecnologías y para validar el uso de puntos finales surrogados en determinadas patologías.²³

²¹ Oortwijn W: Real-world evidence in the context of health technology assessment processes- from theory to action. HTAi Global Policy Forum. Dic 2018. Disponible en: https://htai.org/wp-content/uploads/2019/02/HTAiGlobalPolicyForum2019_BackgroundPaper.pdf

²² Annemans, L. The use of real world data throughout an innovative medicine's lifecycle. Disponible en: <https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/innovatieve-geneesmiddelen/Paginas/innovative-medicins-lifecycle.aspx>

²³ Use of real-world evidence in single-drug assessments. Ottawa: CADTH; 2018. (Environmental scan; no. 74)

La RWE también puede colaborar a una mejor comprensión del tratamiento habitual de los pacientes, y de los estándares de atención, así como a una mejor comprensión de las complicaciones, los eventos adversos, la progresión de la enfermedad, el uso de recursos y los costos que potencialmente pueden ser utilizados para la realización de Evaluaciones Económicas.

Para decisiones cobertura (financiadores del sistema de salud, agencias de ETESA, prestadores):

En ocasiones mas allá del aporte de información complementaria a los ECAs en la decisión sobre políticas de cobertura, la RWE puede ser útil para la generación de acuerdos de riesgo compartido o la cobertura condicional con el desarrollo de evidencia que permite en ocasiones optimizar las decisiones en escenarios de incertidumbre acerca del verdadero beneficio de las tecnologías.

Durante la fase de utilización una vez incorporada

Durante esta fase puede permitir evaluar los resultados de las tecnologías en la práctica real (adherencia, identificación de subgrupos de pacientes con mayor beneficio o evaluación de la seguridad). Esta información puede servir como insumo en los acuerdos de riesgo basados en resultados, la reevaluación del verdadero beneficio de una tecnología que podría llevar a evaluar la desinversión de la misma o como insumo para el desarrollo de sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas.²⁴

Desafíos de la RWE en el contexto de la ETESA

El mayor uso de RWE requiere fuentes de datos adecuadas (RWD) y de calidad (por ejemplo historias clínicas electrónicas, bases de datos administrativas, registros de pacientes, dispositivos portátiles, plataformas de redes sociales, sitios web de organizaciones de pacientes, genómica, biomarcadores). Por otro lado existe cada vez mas una producción creciente de datos provenientes de “woreables” que plantea desafíos al momento de ser utilizados no solo en cuanto a su análisis sino en cuanto a la privacidad y acceso a los mismos.

Como se describe en el ‘libro blanco’ del Duke-Margolis Center for Health Policy²⁵ se reconoce que datos y evidencia no son lo mismo; los RWD son necesarios pero no suficientes para generar RWE. Existe una clara necesidad de separar estos conceptos entre sí.

²⁴ Pearson SD, Dreitlein WB, Towse, A, Hampson G, Henshall C. A framework to guide the optimal development and use of real-world evidence for drug coverage and formulary decisions. J Comp Eff Res. 2018;7:1145–52

²⁵ Characterizing RWD Quality and Relevancy for Regulatory Purposes. October 2018. Duke-Margolis Center for Health Policy

Actualmente se encuentran en debate aspectos tales como el momento y la manera adecuados para incorporar la RWE en las ETESA. También sobre qué impacto tendría su incorporación para los diferentes actores, como los pacientes, los profesionales de la salud, financiadores, fabricantes, decisores y evaluadores de tecnologías.

Durante el Policy Forum Global sobre RWE realizado en 2018 los desafíos claves relacionados con el uso de RWE identificados por HTAi²⁶ que también son aplicables a la región fueron:

- ¿Para qué preguntas de ETESA podría la RWE ser aceptada como adecuada para su propósito?
 - ¿Cuándo usar RWE a lo largo del ciclo de vida de la tecnología?
 - Calidad de los datos de fuentes del mundo real
 - Infraestructura de datos y acceso a datos
 - Problemas de transferibilidad
- Para qué preguntas de ETESA podría ser aceptable o útil el uso de RWE

Las preguntas clave que están relacionadas con este tema incluyen: ¿En qué casos la ETESA puede beneficiarse del uso de RWE? Pero a su vez ¿Cuál es la aceptabilidad de RWE por parte de los tomadores de decisiones y los financiadores?

La RWE puede ser utilizada para múltiples propósitos. Entre los distintos fines se incluyen proporcionar evidencia sobre la historia natural y la epidemiología de una enfermedad, proporcionar información sobre el tratamiento e intervenciones en la práctica habitual, aportar información en las decisiones de aprobación regulatoria, y ser útil para el monitoreo de la utilización de las tecnologías una vez incorporadas. Por otro lado, y cada vez más en ETESA, especialmente en análisis de costo-efectividad, decisiones de cobertura de los financiadores o acuerdos de pagos basados en resultados. La RWE también puede ser útil para estimar costos en atención médica así como también proporcionar información para complementar la evidencia de ECAs u otros hallazgos de investigación existentes.

Más allá de estas potenciales utilidades mencionadas previamente, existe cierta resistencia por parte de los distintos actores a utilizar RWE y a comprender su utilidad como también se detalla en el background paper del Policy Forum Global debido a falta de comprensión, acceso a fuentes de datos o falta de colaboración entre los distintos actores, problemas comunes a distintas regiones.²⁷

²⁶ Oortwijn W: Real-world evidence in the context of health technology assessment processes- from theory to action. HTAi Global Policy Forum. Dic 2018. Disponible en: https://htai.org/wp-content/uploads/2019/02/HTAiGlobalPolicyForum2019_BackgroundPaper.pdf

²⁷ HTAi Policy Forum Series Newsletter. Universal health care in the Asia Region: overcoming the barriers using HTA and Real World Data. December 2017. Available at: https://htai.org/wp-content/uploads/2018/05/HTAi_Asia-Policy-Forum_newsletter_20171208b.pdf

- Cuando usar RWE en el ciclo de vida de las tecnologías

No existe un consenso claro entre los distintos actores sobre cuándo usar RWE. Sin embargo, algunos actores involucrados consideran que hay potencial en la RWE para racionalizar el uso de las tecnologías sanitarias e impulsar decisiones de desinversión.

Las agencias regulatorias como la FDA de EE.UU. y la EMA en la Unión Europea, o Health Canada, utilizan la RWE para complementar los datos provenientes de ECAs, tanto durante la autorización previa a la comercialización como posteriormente a la misma para monitoreo y tutela de las tecnologías.²⁸

Adicionalmente a estos usos mencionados, EMA identificó algunas potenciales barreras al uso de RWE entre las que se incluyen: calidad de los datos y acceso limitado a las fuentes de los mismos, definición de desenlaces en forma apropiada y extrapolación de datos de registros no europeos.²⁹

- Calidad de los datos de fuentes del mundo real

Otro aspecto mencionado en el background paper del Policy Forum Global y que es muy relevante para nuestra región son los aspectos relacionados a la calidad de los datos.

Los datos incompletos, la heterogeneidad entre las distintas fuentes y su dificultad para vincularlas, así como dificultades particulares del análisis de los datos no recolectados con fines específicos de investigación, son cuestiones clave que deben ser abordadas en el contexto de RWE.³⁰

Otro desafío es identificar metodologías sólidas para recolectar y analizar RWD (estandarización) para estimar la eficacia y la efectividad.³¹ Esto se debe en parte a las diferencias en la práctica clínica entre distintos países o regiones, lo que lleva a una gran heterogeneidad en RWD. Esta situación compromete la utilización de RWD y RWE. En este sentido es necesario definir conjuntos mínimos de datos entre las distintas fuentes que permitan posteriormente la interoperabilidad y extrapolación de los mismos. Existen iniciativas como por ejemplo DARWIN en la Unión Europea para promover la estandarización de los RWD y facilitar su uso posterior así como incrementar su potencial utilidad.³²

²⁸ Use of real-world evidence in single-drug assessments. Ottawa: CADTH; 2018. (Environmental scan; no. 74)

²⁹ Plueschke, K., McGettigan, P., Pacurariu, A., et al. EU-funded initiatives for real world evidence: descriptive analysis of their characteristics and relevance for regulatory decision-making. *BMJ Open* 2018; 8 (6): e021864

³⁰ Considerations for the Use of Real-World Data and Real- World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. Draft Guidance. FDA December 2021

³¹ Annemans, L. The use of real world data throughout an innovative medicine's lifecycle. Disponible en:

<https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/innovatieve-geneesmiddelen/Paginas/innovative-medicins-lifecycle.aspx>

³² Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU®)

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>

Otro aspecto relacionado a la calidad de los datos se refiere a la transparencia de RWE generada a partir de RWD. El grupo de trabajo especial ISPOR-ISPE publicó un documento³³ que aborda varios aspectos claves de la transparencia en la planificación general del estudio, así como en la ejecución para facilitar la reproducibilidad. Se proporcionan recomendaciones específicas para los estudios que incluyen datos sobre la eficacia del tratamiento con hipótesis explícitas a priori (los llamados estudios 'HETE' en inglés, Estudios de Hipótesis que Evalúan la Efectividad del Tratamiento) para que se registre el protocolo³⁴ y el diseño del mismo antes de ser realizado, así como la publicación de los resultados o desviaciones del protocolo y del análisis, que permita aumentar la transparencia e incluir a los distintos actores (agencias de ETESA, financiadores, agencias regulatorias, médicos, pacientes o industria) en el diseño, la realización y la difusión de estos estudios.

- Infraestructura y acceso a los datos

Las diferencias en el contenido y la estructura de las distintas bases de datos que podrían ser utilizadas puede dar lugar a importantes desafíos para compartir RWD tanto dentro de un país como entre países y/o regiones. Asimismo, existen retos considerables en relación con la falta de gobernanza de los mismos. En ocasiones no hay normativas para la colaboración, existen falta de incentivos para el intercambio de datos, problemas o aspectos relacionados al consentimiento de los pacientes, y la privacidad y la seguridad de los datos, pueden obstaculizar el acceso y dar lugar a elevados costos de protección de datos para cumplir con normativas adecuadas. Como se mencionó previamente la Unión Europea está avanzando en estos aspectos que promuevan la utilización de RWD a través de la iniciativa DARWIN.

Otro aspecto a tener en cuenta, es que mejorar la infraestructura para generar RWD puede ser costosa y compleja, ya que puede requerir cambios en la práctica habitual incluida la creación de infraestructuras de apoyo, como los sistemas informáticos.

- Transferabilidad

La recopilación de datos, más aún RWD, suele estar relacionada con contextos específicos (por ejemplo un sistema sanitario local), características particulares de la atención o los pacientes o incluso el nivel de conocimiento o variaciones en la práctica clínica.

³³ Orsini LS, Berger M, Crown W, Daniel G, Eichler HG, Goettsch W, Graff J, Guerino J, Jonsson P, Lederer NM, Monz B, Mullins CD, Schneeweiss S, Brunt DV, Wang SV, Willke RJ. Improving Transparency to Build Trust in Real-World Secondary Data Studies for Hypothesis Testing-Why, What, and How: Recommendations and a Road Map from the Real-World Evidence Transparency Initiative. Value Health. 2020 Sep;23(9):1128-1136.

³⁴ Real-World Evidence Registry

<https://www.ispor.org/strategic-initiatives/real-world-evidence/real-world-evidence-registry>

Por ejemplo, incorporar la atención habitual como comparador en un estudio (dosis frecuencia, vía de administración, monitoreo) puede diferir entre distintos ámbitos, así como diferencias en la población. Estas diferencias que habitualmente existen se hacen más evidentes al ser los RWD más específicos de los distintos contextos planteando aspectos puntuales sobre la transferibilidad de los resultados.

Situación y recomendaciones respecto a los procesos de utilización de RWE a nivel global

Distintas agencias, tanto en el ámbito regulatorio como en el de la ETESA a nivel global, incorporan RWE en sus procesos de evaluación. De todos modos, el grado de utilización es heterogéneo, aunque se pueden señalar ciertos aspectos comunes.

La agencia canadiense de evaluación de tecnologías sanitarias CADTH realizó un relevamiento del uso de RWE por distintas agencias de ETESA en el mundo, en el cual se mencionan los siguientes estudios.³⁵

Makady y colaboradores³⁶ examinaron las políticas de uso de RWE en 6 agencias de ETESA de países europeos (NICE, TLV, IQWiG, HAS, ZIN y AIFA), en general las 6 agencias consideran a los estudios de RWE de una calidad de evidencia menor a los ECAs.

Consideran que las circunstancias especiales en que se podría considerar la utilización de RWE son: ausencia de ECAs (NICE, ZIN, IQWiG), en ausencia de ECAs de comparaciones directas RWE puede utilizarse para informar la efectividad de comparaciones indirectas (NICE, ZIN) o suplementar datos provenientes de ECAs en subgrupos específicos no contemplados en los ECAs o para obtener resultados a mayor largo plazo (NICE, ZIN). En todos los casos las agencias solicitan que se explicita adecuadamente la necesidad de utilizar RWE y detallar los potenciales sesgos y sus consecuencias sobre la estimación del efecto de las tecnologías en evaluación.

En el reporte realizado por CADTH evaluaron también la utilización de RWE por parte de las agencias de Canadá, Australia y Nueva Zelanda observando resultados similares a los hallados en el reporte de Makady. Más allá que las agencias consideran a los estudios de RWE con mayor riesgo de sesgo que los ECAs, les confieren un valor particular en las siguientes situaciones: aquellas condiciones que sin una intervención pueden ser fatales en el corto plazo (“efecto dramático”), necesidad insatisfecha de gran magnitud, dificultad para la realización de ECAs debido a muy bajo número de pacientes o ser considerado antiético (por ejemplo mujeres durante el embarazo) y para identificar efectos adversos serios raros o a largo plazo. Cuando existen ECAs los estudios de RWE pueden proveer información acerca de la adherencia de los

³⁵ Use of real-world evidence in single-drug assessments. Ottawa: CADTH; 2018. (Environmental scan; no. 74)

³⁶ Makady A, Ham RT, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W, et al. Policies for use of real-world data in health technology assessment (HTA): a comparative study of six HTA agencies. Value Health. 2017 Apr;20(4):520-32.

tratamientos, la persistencia de sus efectos, o la dosis y utilización de las tecnologías en la práctica habitual.

Otro reporte mencionado realizado por Griffiths³⁷ evaluó la proporción de uso de RWE en los reportes de evaluación de tecnologías sanitarias de NICE, IQWiG y CADTH, observando 38%, 12% y 13% respectivamente, siendo RWE la única evidencia presentada en 4%, 4% y 6% respectivamente.

En general es infrecuente el uso de RWE como única fuente para la evaluación del beneficio de las intervenciones y cuando es utilizada requiere un abordaje prudente.

Se está explorando más activamente el uso de RWE en las fases preliminares de las decisiones de incorporación a los mercados, en la extensión de indicaciones o en aquellas situaciones donde la magnitud de las necesidades insatisfechas es alta o en la vigilancia pos incorporación de la utilización.

Aspectos específicos acerca de la utilización de RWE en ETESA en Latinoamérica

En los países de Latinoamérica se constata en las últimas décadas un incremento del número de agencias y organizaciones que realizan ETESA, y también un creciente interés por ampliar las fuentes de información en los sistemas de salud, más allá de los ensayos clínicos controlados, por parte de organizaciones académicas, de evaluadores, financiadores y de productores.

Sin embargo, la disponibilidad de fuentes adecuadas de RWE es muy escasa, con deficiencias en relación a la confiabilidad y completitud de los datos. Por este motivo la reticencia de las agencias evaluadoras para incorporar este tipo de fuentes en las ETESA es aún significativa.

A nivel regional, una revisión llevada a cabo por Justo y cols en 2019³⁸, que incluyó una revisión de la literatura y consultas con líderes de opinión claves de Argentina, Brasil, Chile y Colombia, describió que el principal uso en ese momento era el de la farmacovigilancia y tecnovigilancia.

A nivel de las decisiones de cobertura, aunque no se identificaron procesos formales, en general las agencias evaluadoras incorporan evidencia proveniente de datos observacionales en especial en los análisis de impacto presupuestario o evaluaciones económicas.

El mayor desarrollo en su uso se describe en Brasil, aunque en poblaciones relativamente chicas y con escaso desarrollo de interoperabilidad entre bases y sistemas de registros. En los demás

³⁷ Griffiths EA, Macaulay R, Vadlamudi NK, Uddin J, Samuels ER. The Role of Noncomparative Evidence in Health Technology Assessment Decisions. *Value Health*. 2017 Dec;20(10):1245-51

³⁸ Justo N, Espinoza MA, Ratto B, Nicholson M, Rosselli D, Ovcinnikova O, García Martí S, Ferraz MB, Langsam M, Drummond MF. Real-World Evidence in Healthcare Decision Making: Global Trends and Case Studies From Latin America. *Value Health*. 2019 Jun;22(6):739-749

países incluidos en esta revisión, se llevan a cabo cada vez más evaluaciones económicas para la toma de decisiones, pero el uso de la RWE tiende aún a ser promovido en mayor medida por los productores de tecnologías sanitarias pero no constituye una parte formal de acuerdos de acceso a mercados en conjunto con agencias evaluadoras, tomadores de decisión y/o financiadores.

También se menciona en esta revisión la existencia de registros de enfermedades específicas a nivel gubernamental que pueden ser fuentes de datos útiles en la generación de RWE.

Al igual que desafíos y limitaciones encontrados en otras regiones, en la revisión se mencionan como algunas barreras la incertidumbre sobre la calidad o integridad de las bases de datos o la calidad y seguridad de los mismos. Se menciona también una deficiencia en los recursos profesionales capacitados para el análisis y manejo metodológico de datos y escasa difusión de buenas prácticas en el proceso de generación de RWE en base a los RWD disponibles. También se menciona una falta de confianza entre los distintos actores al no haber acciones integradas ni basadas en la confianza que influye en la dificultad del uso de RWD y RWE.

Sección Experiencias internacionales

Se seleccionaron a continuación 2 agencias de evaluación de ETESA (NICE y CADTH) y una agencia reguladora (FDA) para describir sus procesos y marcos de utilización de RWE. Se describen los procesos de utilización de las mismas.

Marco de utilización RWE NICE (Reino Unido)³⁹

El NICE en su documento marco para el uso adecuado de datos del mundo real proporciona una guía detallada y describe claramente las mejores prácticas para planificar, realizar y reportar estudios de RWE para mejorar la calidad y la transparencia de la evidencia. Este documento puntualiza los elementos a tener en cuenta en las distintas etapas de generación de la evidencia:

1. En la planificación:
 - Definir claramente la pregunta de investigación, las definiciones de los criterios de elegibilidad de la población, las intervenciones, los resultados y la población objetivo.
 - Planificar el estudio prospectivamente y hacer públicos los protocolos.
 - Elegir datos que sean de buena procedencia y de suficiente calidad y relevancia para abordar la pregunta de investigación
 - Justificar la necesidad de una mayor recopilación de datos primarios, sopesando la carga de los pacientes y los profesionales de la salud frente al valor de los datos adicionales
 - Usar los datos de acuerdo con la ley local, los procesos de gobierno local, los códigos de práctica y los requisitos del propietario de los datos

2. Durante la ejecución:
 - Usar diseños de estudio y métodos estadísticos apropiados para la pregunta de investigación, considerando los principales riesgos de sesgo
 - Usar análisis de sensibilidad y/o sesgo para evaluar la solidez de los estudios frente a los riesgos de sesgo o análisis de datos.
 - Asegurar la calidad para garantizar la integridad y la calidad del estudio.

3. Generación del informe:
 - Informar el diseño del estudio y los métodos analíticos con suficiente detalle para permitir que los investigadores independientes comprendan completamente lo que se hizo y por qué, evalúen críticamente el estudio y lo reproduzcan.
 - Los informes también deben describir: procedencia, calidad y relevancia de los datos, resguardo de los datos, seguimiento del paciente desde los datos iniciales hasta los

³⁹ Real-world evidence framework. NICE UK

<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/real-world-evidence-framework-feedback>

análisis finales, características de los pacientes (incluidos los datos faltantes) y detalles del seguimiento en general y entre los grupos de población clave, resultados de todos los análisis planificados y realizados (indicando claramente cualquier análisis que no haya sido planificado previamente), evaluación del riesgo de sesgo y generalizabilidad a la población objetivo.

Marco de utilización RWE CADTH (Canadá)⁴⁰

En general, en el marco de utilización de RWE por parte de CADTH se mencionan distintos aspectos comunes a la utilización de datos en forma general. Aquellos aspectos diferenciales se centran en la evaluación de la calidad y recolección de los datos a ser utilizados.

Describen específicamente que se tienen que describir detalladamente las fuentes de datos y sus sistemas de codificación si los tuvieran (CIE, ATC por ejemplo) y todas las formas de relación entre las distintas bases que permiten su análisis en forma conjunta.

En ocasión de utilizar bases de datos administrativas se menciona que es de buena calidad realizar algún método de validación que permita evaluar la representatividad de los datos respecto a la población de interés.

Por otro lado mencionan que deben ser provistos los accesos a las distintas fuentes de datos utilizados.

El abordaje de análisis debe ser claramente descrito así como el tratamiento de los datos incompletos o ausentes.

Marco de utilización RWE Estados Unidos (FDA)⁴¹

La Food and Drugs Administration (FDA) creó un marco para evaluar el potencial uso de la RWE en la instancia de aprobación de nuevas tecnologías en el año 2018, en el entorno de un programa específico para el uso de RWE en decisiones de aprobación.

Existe una larga trayectoria del uso de RWE en el contexto de la evaluación de la seguridad y monitoreo luego de la comercialización. En circunstancias limitadas, la FDA ha aceptado la RWE para la aprobación de productos, especialmente en el contexto de enfermedades oncológicas o poco frecuentes.

⁴⁰ Elements of Real World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle
<https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html>

⁴¹ Framework for FDA Real World Evidence Program. Dec 2018
<https://www.fda.gov/media/120060/download>

Este programa se enfoca en la evaluación de la efectividad de las nuevas tecnologías mediante la RWE, en los aspectos de modificaciones y/o ampliaciones en las indicaciones de productos ya aprobados, cambios en las dosificaciones, vías de administración, efectividad comparativa o información sobre seguridad.

Las consideraciones específicas abordadas por el programa incluyen los siguientes ítems:

- Valoración sobre si los datos de la vida real son apropiados para ser utilizados
- Valoración sobre si los estudios de RWE generado a partir de estos datos proveen la evidencia científica adecuada para responder a las preguntas regulatorias
- Evaluación de si los estudios conducidos alcanzan los requisitos regulatorios establecidos por la FDA.

Este enfoque se desarrolló para que se utilice como guía tanto para las aplicaciones individuales como para el programa de uso de RWE en general. También se dirige a la estandarización en las solicitudes y presentaciones que involucren datos de la vida real.

Para los países de la región se evaluará el envío de un cuestionario a todos los países para resumir las características de la utilización de RWE en la región. Otra alternativa sería hacer el cuestionario durante o luego del PF como información adicional para el Reporte y publicación.