

# Guia per a la generació d'evidència amb dades del món real en l'avaluació de tecnologies sanitàries

**Rosa Maria Vivanco-Hidalgo, Jéssica Ruiz, Laura Llinàs-Mallol, Roland Pastells, Daniel Pérez-Troncoso, Borja Velasco, Ágata Carreño**

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Barcelona.

Adaptat de: Vivanco-Hidalgo RM, Blanco Silvente L. Generació d'evidència amb dades del món real en l'avaluació de tecnologies sanitàries. Guia metodològica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022. Consultable a: [https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2022/generacio\\_evidencia\\_tecnologies\\_sanitaries\\_aquas2022.pdf](https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2022/generacio_evidencia_tecnologies_sanitaries_aquas2022.pdf)

## Introducció

L'avaluació de tecnologies sanitàries (ATS) és un procés multidisciplinari que utilitza mètodes explícits per determinar el valor d'una tecnologia sanitària en diferents moments del seu cicle de vida (des d'abans de la seva entrada al mercat, durant la seva aprovació, posterior a la seva entrada i en la fase de desinversió). La finalitat és informar sobre la presa de decisions per tal de promoure un sistema de salut equitatiu, eficient i de qualitat<sup>1</sup>.

En determinades circumstàncies, el procés d'avaluació acaba conclouent que no hi ha evidència suficient o que aquesta és de baixa qualitat. Un cop detectats els buits de coneixement, els informes d'ATS acaben proporcionant recomanacions sobre com generar l'evidència necessària.

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), segons els seus estatuts<sup>2</sup>, té com a missió generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya que facilitin la presa de decisions a la ciutadania, tant als professionals com als gestors de l'àmbit de la salut i als òrgans responsables de la planificació en salut. D'altra banda, també té com objectiu facilitar la implicació dels professionals sanitaris en el sistema i la seva corresponsabilitat en la consecució de les finalitats comunes i de la qualitat de l'atenció.

Dins de les seves funcions es troben l'ATS i la gestió de l'accés a la reutilització de les dades de salut, a fi de generar coneixement per a millorar la salut de la població. Per

tant, davant d'aquestes funcions, l'AQuAS es troba en una situació clau per ajudar el sistema de salut en el maneig de la incertesa en la incorporació de noves tecnologies a través del desenvolupament d'estudis amb dades de salut de la població.

Aquestes dades de salut han rebut el nom de dades del món real o, en anglès, *real-world data* (RWD). Es defineix com a dades del món real, aquelles dades observacionals o administratives que proporcionen informació sobre la prestació rutinària d'assistència sanitària i l'estat de salut de la població diana<sup>3</sup>. Amb relació a aquest terme, es defineix com a evidència del món real (*real-world evidence*, RWE), aquella evidència generada a partir de l'anàlisi de dades del món real.

Diverses agències d'ATS i reguladores han mostrat el seu interès en fer servir estudis observacionals amb dades del món real en el seu procés de presa de decisions, juntament amb els assaigs clínics, per avaluar l'efectivitat de les tecnologies; és a dir, generant coneixement amb dades del món real.

D'altra banda, també hi ha hagut preocupacions sobre l'ús d'aquest tipus d'estudis en considerar que poden aportar una evidència de menor qualitat (o menys certa). Per tant, es considera que la realització d'aquest tipus d'estudis observacionals, que donaran resposta al buit de coneixement detectats, s'han de realitzar seguint processos estandarditzats i que suposin el desenvolupament d'estudis d'alta qualitat.

En aquest article es descriu la metodologia que s'ha seguit per elaborar la guia metodològica<sup>4</sup> de referència per a realitzar estudis amb dades del món real a l'AQuAS. Aquesta guia va dirigida a investigadors/es que fan servir dades de salut per donar resposta a aquells buits de coneixement que es troben en avaluar les tecnologies sanitàries, seguint una metodologia ben definida i robusta i aportant els materials necessaris per a facilitar el desenvolupament d'aquest tipus d'estudis.

Correspondència: Rosa Maria Vivanco Hidalgo  
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries (AQuAS)  
Roc Boronat, 81-95, segona planta  
08005 Barcelona  
Tel. 935 513 900  
Adreça electrònica: [rvivanco@gencat.cat](mailto:rvivanco@gencat.cat)  
Pàgina web <http://aquas.gencat.cat>

## Metodologia

Per a l'elaboració de la guia, inicialment es va fer una cerca bibliogràfica dirigida a documents d'organitzacions, iniciatives o entitats relacionades amb la presa de decisions en salut d'àmbit europeu, que oferien recomanacions sobre les millors pràctiques per a la generació o l'ús d'RWE en l'àmbit de l'ATS durant el període gener de 2019 - setembre de 2021. Normalment, aquests tipus d'organitzacions de presa de decisions publiquen documents de recomanació directament als seus llocs web i no mitjançant el procés de revisió d'experts. Per tant, vam completar una cerca de literatura grisa dirigida als llocs web d'aquests tipus d'organitzacions clau, en lloc d'una revisió sistemàtica de la literatura sotmesa a la revisió d'experts.

D'altra banda, es van seleccionar aquells articles publicats a revistes, revisats per experts, que les entitats destacaven o consideraven clau. A partir de la revisió d'experts dels documents elaborada per tècnics d'avaluació, es van seleccionar els punts en comú per a l'elaboració dels estudis observacionals entre les guies i es van adaptar per a la situació a l'AQuAS.

Finalment, es va elaborar un circuit intern on es detallava el procés per elaborar els informes amb els agents clau que hi participarien.

L'elaboració del document va comptar amb l'assessorament i la supervisió d'un epidemiòleg expert en estudis observacionals amb dades del món real i amb la revisió del director del Programa d'anàlisi de dades per a la recerca i la innovació (PADRIS).

## Resultats

Es van identificar i seleccionar set iniciatives nacionals i internacionals (Taula 1). La majoria d'aquestes iniciatives incorporava recomanacions sobre com fer estudis observacionals en el context d'ATS. En algunes d'elles es facilitaven plantilles per a poder elaborar els estudis.

De les iniciatives, es van consultar els seus webs i es van identificar en alguns casos documents amb recomanacions.

En revisar les iniciatives, es van identificar 3 articles publicats<sup>3,14,15</sup>, que es van fer servir com a referència per a poder elaborar la guia metodològica a l'AQuAS.

L'objectiu d'aquest document és guiar l'investigador/a en l'elaboració d'un estudi observacional en el context de l'ATS en diferents etapes. En la primera etapa, abans de plantejar-se un estudi observacional, s'han de tenir en compte una sèrie de requisits (adaptats de la proposta d'EUnetHTA del seu document "Criteria to select and prioritize health technologies for additional evidence generation"<sup>16</sup>, Taula 2) i en el cas que cap d'ells tingués una resposta negativa, es desestimaria l'elaboració de l'estudi.

En la següent etapa es proposa fer un protocol sinopsi. Abans de desenvolupar el protocol final, els/les investiga-

dors/ores han de descriure el protocol sinopsi, informació que serà avaluada per l'equip d'avaluació-dades de l'AQuAS per tal de valorar la factibilitat de l'estudi, que estudia si les fonts de dades disponibles són apropiades per respondre la pregunta d'investigació i els objectius plantejats. És a dir, s'avaluarà la disponibilitat i la qualitat de les dades.

Un cop feta aquesta avaluació, es procedirà a l'elaboració del protocol d'estudi. En aquest cas, s'ha elaborat una plantilla guia, independentment del seu disseny (sigui un estudi descriptiu, predictiu o d'inferència causal). En aquesta plantilla hi ha la descripció de l'equip elaborador, els/les col·laboradors/es, el resum, un historial de versions, les fites esperades, els antecedents i justificacions, les preguntes d'investigació i els objectius, la metodologia, un apartat per a descriure els procediments aplicats per a la confidencialitat de les dades/procés d'anonimització/comitè ètica, un apartat per a garantir la transparència i la reproductibilitat de l'estudi, un pla de disseminació i comunicació de resultats i les referències.

Per a poder donar suport en la selecció de la metodologia, la guia descriu la informació necessària per a elaborar un estudi amb disseny descriptiu, predictiu o d'inferència causal.

En el cas d'inferència causal, en la guia es recomana seguir el marc metodològic per emular un assaig clínic, també anomenat *target trial framework*<sup>17</sup>. En el cas d'implementar un estudi amb aquest disseny, s'ha de descriure:

1) L'assaig índex o *index trial*, que és un assaig clínic (amb resultats publicats o no) que aborda la mateixa pregunta d'investigació o similar a la de l'estudi que es vol fer. El *target trial* serà un estudi hipotètic que pot estar basat o no en un *index trial*.

2) La temporalitat de l'exposició, per descriure si l'exposició del *target trial* serà una intervenció puntual (per exemple, un tipus de cirurgia o un procediment diagnòstic) o mantinguda en el temps (per exemple, estratègies de cribatge, seguiment periòdic o tractaments farmacològics a mig-llarg termini).

3) El "temps zero" o la situació basal, per descriure si el "temps zero" en l'emulació del *target trial* serà únic per a tots els braços que es compararan o n'hi haurà varis. Hi pot haver varis "temps zero" quan els criteris d'elegibilitat es poden complir més d'una vegada en el temps. En aquest cas, s'ha de descriure com s'incorporaran els diferents "temps zero" en l'emulació del *target trial*.

4) La caracterització de les variables basals, per descriure quan (en quin moment) es caracteritzaran les variables basals en l'emulació del *target trial*. Si l'estudi emula diferents assaigs, les variables basals s'han de caracteritzar a l'inici de cada assaig o cohort.

5) Les estratègies d'exposició, per descriure amb detall les estratègies d'exposició del *target trial*. Aquestes estratè-

TAULA 1. Iniciatives identificades sobre evidència del món real (*real-world evidence*, RWE) en el context d'avaluació de tecnologies sanitàries (ATS) durant la cerca dirigida

Agència/Organització*	Tipus d'iniciativa
RedETS	Metodologia per elaborar estudis de monitoratge per l'ATS <sup>5</sup>
HTAi	Document de consens entre 73 organitzacions públiques i privades amb recomanacions <sup>3</sup>
INAHTA	Grup de treball internacional d'agències d'ATS on s'exposen exemples de l'ús de dades del món real en les agències <sup>6</sup>
CADTH	Programa en RWE (en procés d'actualització) <sup>7</sup>
ISPOR	Societat internacional que té en marxa una iniciativa/programa sobre RWE <sup>8</sup>
EUnetHTA	Document sobre com generar evidència un cop la tecnologia és al mercat i com elaborar registres de qualitat <sup>9</sup>
NICE	Document sobre com elaborar estudis observacionals per a la presa de decisions ( <i>NOTA: en elaborar la guia de l'AQuAS, encara no s'havia publicat la seva guia</i> ) <sup>10</sup>
HAS	Document sobre com elaborar estudis observacionals per a la presa de decisions <sup>11</sup>
RWE4Decision	Iniciatives que recullen la perspectiva de diferents agents d'interès per elaborar estudis observacionals per a la presa de decisions en salut <sup>12</sup>
REALISE	Document sobre com fer estudis observacionals per a la presa de decisions en el context asiàtic <sup>13</sup>

\*RedETS: Red de agencias españolas de evaluación de tecnologías sanitarias; HTAi: Health technology assessment international; INAHTA: International network for agencies of health technology assessment; CADTH: Canada's drug and health technology agency; ISPOR: International society for health economics and outcomes research; EUnetHTA: European network for health technology assessment; NICE: National institute for health and care excellence; HAS: Haute autorité de santé (France); RWE4Decision: Real-world evidence for decision; REALISE: Real-world data in Asia for health technology assessment in reimbursement.

TAULA 2. Requisits per elaborar estudis addicionals amb dades del món real per a l'avaluació de tecnologies sanitàries

	Sí	No
1. S'identifica cap buit de coneixement en l'evidència disponible durant l'avaluació de la tecnologia?		
2. Es defineix explícitament la pregunta d'investigació?*		
3. La recollida de dades addicionals és factible, en termes de temps, tipus d'estudi, població i costos?		
4. És l'estudi necessari tenint en compte altres estudis similars en curs? (Tria una de les següents opcions)	a) Sí, perquè no hi ha cap estudi similar planificat ni en curs b) Sí, perquè encara que hi hagi un estudi similar planificat o en curs, el que es pretén dur a terme afegeix valor	c) No, perquè l'estudi planificat o en curs aportarà informació suficient per omplir el buit de coneixement
5. L'estudi aportarà informació addicional rellevant per a l'avaluació de la tecnologia i la presa de decisions?		

\*La formulació de la pregunta ha de ser en format PICO: població, intervenció, comparador i resultats.

gies s'han d'especificar i estar alineades amb les intervencions realitzades en la pràctica clínica. Per exemple, en el cas d'una intervenció farmacològica, s'han de detallar en quins supòsits de toxicitat s'ha d'aturar el tractament.

6) Els períodes de gràcia, per descriure si es planteja utilitzar períodes de gràcia en l'emulació del *target trial*. Els períodes de gràcia s'utilitzen per permetre certa flexibilitat en les estratègies d'exposició, de manera que l'emulació del *target trial* representi millor les que es realitzen en la pràctica real. Per exemple, és possible que, a la pràctica, un tractament oncològic no s'iniciï en el mateix moment que el diagnòstic de càncer, sinó que hi hagi un retard de setmanes fins a l'administració del tractament (per raons administratives, del procés diagnòstic, de presa de decisions o d'altres). El període de gràcia permet una assignació correcta dels esdeveniments primerencs que tenen lloc en aquest període i evita biaixos de selecció com el biaix d'immortalitat<sup>18</sup>.

7) La classificació dels subjectes (pacients) segons les estratègies d'estudi, ja que si els subjectes d'estudi poden complir més d'una estratègia d'exposició durant una part del seu seguiment (per utilitzar períodes de gràcia o perquè són estratègies d'exposició mantingudes en el temps, amb períodes d'exposició comuns), s'ha d'explicar com s'abordarà aquesta situació.

8) El contrast causal, ja que s'ha de descriure quin es planteja analitzar, l'efecte per intenció de tractar o l'efecte protocol.

Finalment, la guia incorpora una sèrie de referències bibliogràfiques que serveixen com a exemple per a poder dissenyar estudis, a més de plantilles, llistes de comprovació (*checklists*) i un quadre resum amb els apartats generals sobre metodologia.

## Consideracions generals

Per a l'elaboració d'estudis amb dades del món real que donin resposta a buits de coneixement en l'àmbit de l'ATS, les iniciatives han de disposar d'una governança de dades de salut, una infraestructura necessària per donar resposta, determinar circuits per conèixer la qualitat i la integritat de les dades, tenir especificats els estàndards d'interoperabilitat i definir bé el context per a assegurar la transferibilitat dels resultats. Alhora, també han de definir quines són les preguntes en què pot ser acceptable la incorporació de l'RWE i en quin moment del cicle de vida de la tecnologia s'han de fer servir aquests tipus d'estudis, així com avaluar aquest tipus d'estudis des de la perspectiva d'ATS (on els ubiquem dins de la jerarquia de l'evidència<sup>19</sup>?); per aquests motius, la metodologia ha de ser robusta i els estudis han de basar-se en principis de transparència i reproductibilitat.

Aquesta guia i la situació de l'AQuAS en el sistema de salut pretenen donar resposta a tots aquests requeriments

i preguntes per desenvolupar estudis amb dades del món real en el nostre entorn.

## Pròxims passos

L'ús de dades del món real per a elaborar estudis observacionals genera un tipus d'evidència que els agents reguladors i avaluadors, que tenen els assaigs clínics com a estudis de referència, no estan acostumats a revisar per a prendre decisions.

Les agències s'han de posar d'acord en determinar el propòsit de l'ús d'estudis d'RWE en l'avaluació (si és per a complementar la informació obtinguda amb els assaigs clínics o és per a substituir-la en disposar-ne i haver de prendre decisions urgents o en aquelles situacions on no sigui possible la seva realització). Per aquest motiu, s'ha de continuar apostant per construir confiança i transparència en aquest tipus d'estudis a través del disseny d'eines que assegurin la transparència, reproductibilitat i factibilitat<sup>19,20</sup>, que facilitin la revisió i l'avaluació d'aquest tipus d'estudis<sup>21,22</sup>, i fer ús de metodologies robustes<sup>23</sup>.

Atès que continuen sortint iniciatives i publicant-se articles que pretenen millorar aquests aspectes, a l'àrea d'avaluació de l'AQuAS hem creat un grup de treball per, d'una banda, elaborar aquest tipus d'estudis amb investigadors/es del sistema de salut a Catalunya i, d'altra banda, anar actualitzant la guia metodològica i el material adjunt de forma periòdica.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T, International Joint Task G. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Jun;36(3):187-90.
- DECRET 130/2020, de 10 de novembre, pel qual s'aproven els Estatuts de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. Núm. 8629 de 12 de novembre de 2020.
- Oortwijn W, Sampietro-Colom L, Trowman R. How to deal with the inevitable: Generating real-world data and using real-world evidence for HTA purposes - From theory to action. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(4):346-50.
- Vivanco-Hidalgo RM, Blanco Silvente L. Generació d'evidència amb dades del món real en l'avaluació de tecnologies sanitàries. *Guia metodològica*. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022. Consultable a: [https://aquas.gencat.cat/web/content/minisite/aquas/publicacions/2022/generacio\\_evidencia\\_tecnologies\\_sanitaries\\_aquas2022.pdf](https://aquas.gencat.cat/web/content/minisite/aquas/publicacions/2022/generacio_evidencia_tecnologies_sanitaries_aquas2022.pdf) Accés el 6 de març de 2023.
- Serrano-Aguilar P, Gutierrez-Ibarluzea I, Díaz P, Imaz-Iglesia I, González-Enríquez J, Castro JL et al. Postlaunch evidence-generation studies for medical devices in Spain: the RedETS approach to integrate real-world evidence into decision making. *Int J Technol Assess Health Care*. 2021 May 4;37(1):e63.
- INAHTA. RWE: INAHTA; 2023. Consultable a: <https://www.inahta.org/?s=RWE>. Accés el 6 de març de 2023.
- Agency CsDaHT. Real-world evidence and health technology assessment: Past, present, and future. Toronto: CADTH; 2023. Consultable a: <https://www.cadth.ca/real-world-evidence-and-health-technology-assessment-past-present-and-future>. Accés el 6 de març de 2023.

8. Research ISfPaO. Real-world evidence. The Society is actively working to improve standards and practice for the collection and analysis of real-world data: ISPOR; 2023. Consultable a: <https://www.ispor.org/strategic-initiatives/real-world-evidence>. Accés el 6 de març de 2023.
9. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA PLEG pilots: EUnetHTA; 2021. Consultable a: <https://www.euneth-ta.eu/pleg/>. Accés el 6 de març de 2023.
10. National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework. London: NICE; 2022.
11. Haute Autorité de Santé. Real-world studies for the assessment of medicinal products and medical devices. Methodological guide. Saint-Denis: HAS; 2021.
12. RWE4Decisions. Defining a new vision for the use of RWE: RWE-4Decisions; 2023. Consultable a: <https://rwe4decisions.com/about-us/>. Accés el 6 de març de 2023.
13. Singapore NUo. Use of real-world data and real-world evidence to support drug reimbursement decision-making in Asia (Version 1.1) Singapore: NUS; 2021. Consultable a: <https://hiper.nus.edu.sg/realise-guidance/>. Accés el 6 de març de 2023.
14. Jaks A, Wu J, Jonsson P, Eichler HG, Vititoe S, Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res*. 2021 Jun;10(9):711-31.
15. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *BMJ*. 2021 Jan 12;372:m4856.
16. French National Authority for Health. Criteria to select and prioritize health technologies for additional evidence generation. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2012.
17. Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol*. 2016 Apr 15;183(8):758-64.
18. Emilsson L, Garcia-Albeniz X, Logan RW, Caniglia EC, Kalager M, Hernan MA. Examining bias in studies of statin treatment and survival in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Jan 1;4(1):63-70.
19. Wang SV, Pottgard A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM, Benchimol EI, et al. HARmonized protocol template to enhance reproducibility of hypothesis evaluating Real-World Evidence studies on treatment effects: A Good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Value Health*. 2022 Oct;25(10):1663-72.
20. Gatto NM, Campbell UB, Rubinstein E, Jaks A, Mattox P, Mo J et al. The structured process to identify fit-for-purpose data: A data feasibility assessment framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):122-34.
21. Wang SV, Schneeweiss S. Assessing and interpreting real-world evidence studies: Introductory points for new reviewers. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):145-9.
22. European Medicines Agency. Data Analysis and Real-World Interrogation Network (DARWIN EU). Amsterdam: EMA; 2021. Consultable a: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>. Accés el 6 de març de 2023.
23. Hernan MA, Wang W, Leaf DE. Target trial emulation: A framework for causal inference from observational data. *JAMA*. 2022 Dec 27;328(24):2446-7.