



TALLER 9: GT GEDEFO + GENESIS

DATOS EN VIDA REAL: ¿QUÉ PUEDEN APORTAR EN LA TOMA DE DECISIONES?

Datos de vida real (RWD)

Salvador Peiró

Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana

1

De los ensayos clínicos al *real world data* (RWD) y a la *real world evidence* (RWE)

- ❖ Seleccionar medicamentos (o intervenciones o tecnologías) **eficaces/efectivas, seguras y coste-efectivas** en cada condición clínica concreta (y no seleccionar otras intervenciones).
- ❖ Indicar/prescribir su uso en los candidatos a beneficiarse de las mismas (**adecuación**) ... y no en otros grupos de pacientes,
- ❖ Desarrollar las actuaciones con pericia, habilidad técnica y habilidades de interrelación con los pacientes (**calidad técnica, seguridad en procesos, satisfacción**),
- ❖ Sin despilfarrar recursos (**eficiencia técnica, coordinación**),
- ❖ A lo largo de la vida de las personas, con una visión integral de las mismas (**longitudinalidad, continuidad, coordinación**).

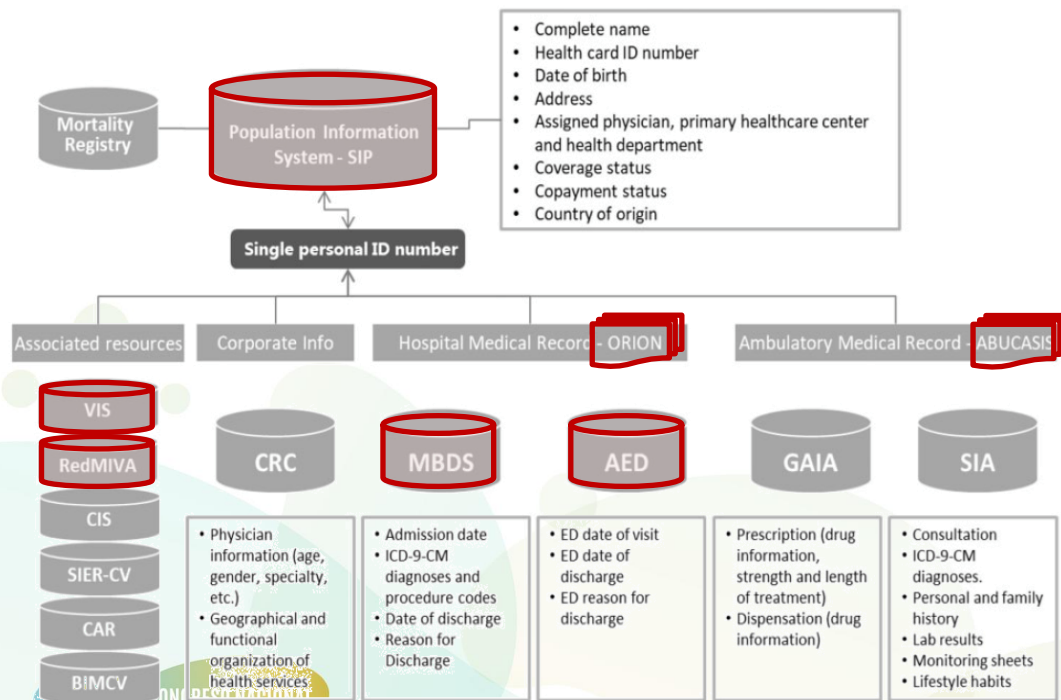
- ❧ Información (evidencias) que permita **valorar los resultados de los diferentes cursos de acción posibles y guiar las decisiones** sobre ¿qué hacer? ¿qué no? ¿a quién? ¿a quién no? ¿por quién? ¿por quién no? ¿dónde? ¿dónde no? ¿cuándo? ¿cómo? ¿durante cuánto tiempo? ¿cuándo dejar de hacer? ...
- ❧ Evidencia: demostración (“**suficiente**” para la toma de decisiones) de una relación causal entre un curso de acción (ej.: un tratamiento, una vacuna, ...) y un resultado de interés para los pacientes o para una población (o subpoblación).
- ❧ Fuentes tradicionales de “evidencia”: ensayos clínicos aleatorizados (RTC), estudios observacionales prospectivos (cohortes) y retrospectivos [cohortes, casos y controles], estudios de modelización, otras fuentes (series de casos, consenso, ...).

- ❧ **Diseño experimental de investigación causal:** valorar la eficacia y la seguridad de medicamentos, vacunas, tecnologías e intervenciones sanitarias (como las educativas, de autocontrol, organizativas [ej. hospitalización a domicilio], ...).
- ❧ “Escalón” más elevado (junto a los meta-análisis de RTC) de las escalas de evidencia (para valorar eficacia y seguridad).
- ❧ La aleatorización produce poblaciones homogéneas en los grupos intervención y control → las posibles diferencias en resultados estarán causadas por la “intervención”.
- ❧ Requerimiento usual para la comercialización de medicamentos y vacunas (autorización agencias de medicamentos) y, en general, para la toma de decisiones sobre la utilización de medicamentos en una condición y población concretas.

- ❧ No siempre es posible (o, a veces, deseable) hacer un RTC.
- ❧ No siempre los RTC son **informativos de la efectividad en población real**.
Infrarrepresentación de niños, mujeres, ancianos, enfermos crónicos, polimedidados, etnias, diversidad genética, ...
- ❧ No siempre el **hiperseguimiento** de los RTC (excepto pragmáticos) se asemeja al seguimiento en vida real.
- ❧ No siempre disponemos del tiempo necesario para desarrollar un RTC con **endpoints relevantes (vs. surrogate endpoints)** a medio-largo plazo.
- ❧ No siempre es fácil encontrar los recursos financieros y operativos para desarrollar ensayos de gran tamaño (los endpoint de seguridad suelen requerirlos), frente a control activo (comparativos), enfocados a seguridad, en fármacos fuera de patente, que incluyan niños, ancianos, embarazadas, etc.

- ⚡ Y, sobre todo, no es realista pensar que podremos disponer de RTC de eficacia comparativa (*head- to-head randomized trials*) ...
- Para cada intervención, medicamento, vacuna, ...
 - Con suficiente poder para analizar cada *endpoint* relevante, incluyendo los *endpoint* a medio-largo plazo,
 - En pacientes plurimedicados (o en secuencias distintas o pautas o dosificaciones diferentes, ...),
 - En cada subgrupo de pacientes relevante para el tratamiento evaluado (incluyendo comorbilidades, plurimedicados, ...)
 - Que aproximen la práctica “real” (sin el hiper-seguimiento usual en los RTC).

- ❖ 3 funciones básicas: 1) Permitir el almacenamiento, la búsqueda y recuperación, y la transmisión de enormes cantidades de datos; 2) dar soporte a la toma de decisiones clínicas y organizacionales y a las políticas/estrategias sanitarias; y 3) facilitar la atención remota.
- ❖ **↑ en la calidad y cantidad** de datos informatizados: ↑ disponibilidad de datos, facilidad para analizarlos → “información”
- ❖ **Identificador único personal (ID) + cobertura universal:** de SIS de servicios sanitarios a **SIS poblacionales**
- ❖ Posibilidad de combinar SIS diferentes para construir cohortes con seguimientos largos y endpoints más sofisticados y con mayor capacidad de ser empleados en la monitorización y mejora de la atención.

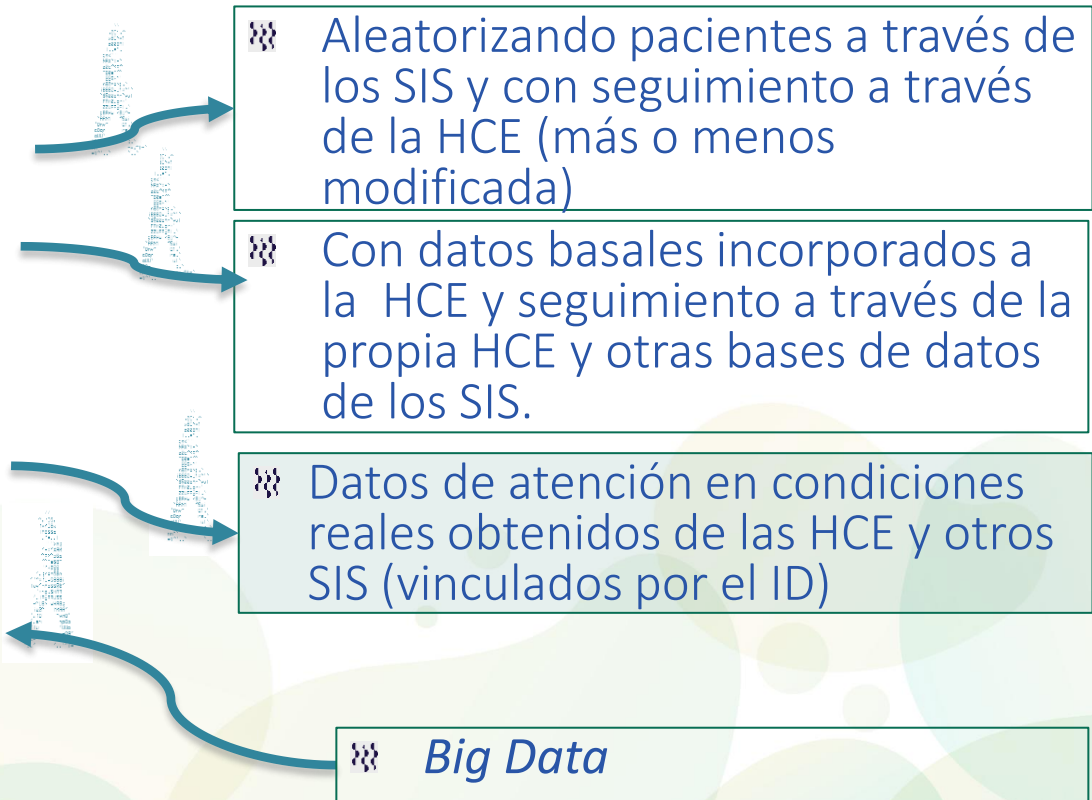


... bases de datos comunes o interoperables en continua actualización y un ID único de paciente en todo el sistema de información.

Figure 1. The Valencia health system integrated database (VID); VIS, Vaccine Information System; RedMIVA, Microbiological Surveillance System; CIS, Cancer Information System; SIER-CV, Rare Diseases Information System; CAR, Congenital Abnormalities Registry; BIMCV, Medical Image Bank; CRC, Catalogue of Corporate Resources; MBDS, Minimum Basic hospital Data Set; AED, Accident & Emergency Department record; GAIA, Pharmaceutical Module; SIA, Ambulatory Information System.

García-Sempere A, Orrico-Sánchez A, Muñoz-Quiles C, Hurtado I, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G, Díez-Domingo J. Data Resource Profile: The Valencia Health System Integrated Database (VID). *Int J Epidemiol.* 2020;49(3):740-741e.

- ❧ Ensayos pragmáticos con seguimiento a través de la HCE/SIS
- ❧ Cohortes prospectivas con seguimiento a través de la HCE/SIS
- ❧ Cohortes retrospectivas basadas en **Real World Data (RWD)**
- ❧ Estudios “data driven”, “machine learning”, “data mining”, ...



- ❧ Demográficos, socio-económicos, aseguramiento, ...
- ❧ Prescripción y dispensación
- ❧ Registros hospitalarios: CMBD (Dx, Px), ingresos, urgencias, HaD, 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, de programas específicos (niño, embarazada, prueba talón, raras, ...)
- ❧ Datos contactos: diagnósticos, visitas, y otros aspectos estructurados
- ❧ Datos no individuales: geográficos, urbanos, ...

- ❧ Imagen radiológica, fotográfica (patología, oftalmología, dermatología, ...), videos de pruebas dinámicas, informes asociados (muchas veces en pdf!!), ...
- ❧ Historia clínica: anotaciones clínicas y otros aspectos no estructurados [lenguaje natural].
- ❧ Registros de monitorización continua o semi-continua (marcapasos, DAI, ...) y de *telehealth*.
- ❧ Datos de -ómicas (de genomas humanos o de gérmenes).
- ❧ Metadatos (cookies), buscadores web, ...
- ❧ Datos de APPs de salud, Facebook, hábitos (deportivos, sedentarismo, sueño, peso, ritmo cardíaco, ...) y otros.
- ❧ ...

- ❧ La contribución específica de los RWD puede organizarse en 3 tipologías: **descripción**, **predicción** (o “explicación” o “asociación”) y **predicción contrafactual** (inferencia causal)
 - ❧ **Descripción:** los datos se usan para producir un resumen cuantitativo de algunas características de la realidad. Ej: evolución de casos, hospitalizaciones, muertes, ...
 - ❧ **Asociación o predicción:** Establece relaciones (asociaciones, no necesariamente causales) entre algunas características de la realidad (*inputs*) y resultados futuros (*outputs*).
 - ❧ **Inferencia causal:** Los datos se usan para “predecir” determinadas características de la realidad (desenlaces, *outcomes*) que no se producirían (o en distinta proporción) en ausencia de una determinada exposición (causa). **Sólo en este supuesto hablamos de RWE.** Ej: efectividad de vacunas, de tratamientos, ...

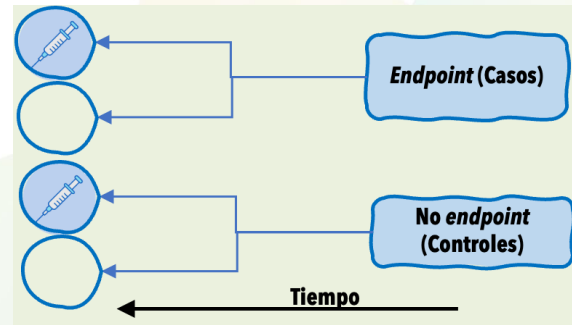
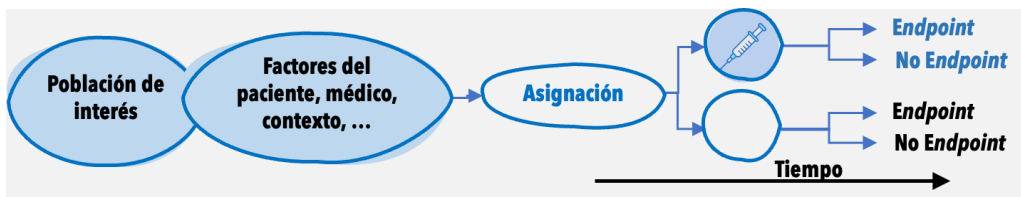
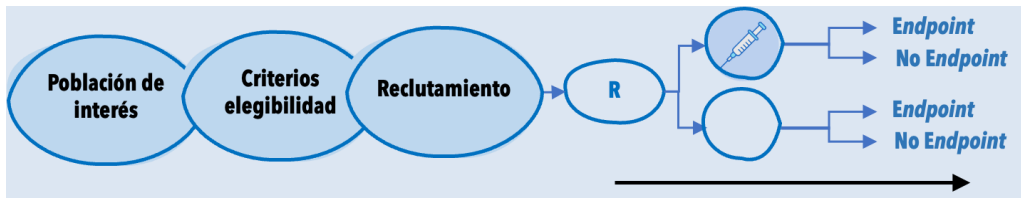
- Los ***data-driven methods*** (*advanced analytics, machine learning, data mining, ...*) usan una **perspectiva inductiva**, guiada por las asociaciones multivariadas entre los propios datos (muchas veces no estructurados, con escasa densidad de información y una elevada proporción de datos perdidos) que se basa en su gran volumen para facilitar las inferencias. Demostrada capacidad para identificar patrones, pero su valor para establecer “relaciones causales válidas” es menos obvio.
- Las **aproximaciones RWD** utilizan **métodos deductivos y guiados por hipótesis** sobre datos casi siempre estructurados y con elevada densidad de información para medir/describir diferentes procesos o resultados y su capacidad para establecer relaciones causales válidas está claramente asentada.

2

Real world evidence: diseños y sesgos en los estudios de efectividad (el caso de las vacunas Covid-19).

Los estudios RWE tienen todas las limitaciones de los estudios retrospectivos ... y alguna más

- ❏ Un diseño observacional no es un ensayo
- ❏ Sesgos de selección: *confounding by selection, immortal time, colliders, ...*
- ❏ Sesgos de información
- ❏ *Confounding*



- ❧ **Diseños test negativo:** diseño de casos y controles en los que los casos (Covid +) y controles (Covid -) se seleccionan entre personas a las que se realizó por algún motivo una prueba de Covid: los test- conforman el grupo control. La exposición a la vacuna se determina retrospectivamente (reduce el sesgo de selección).
 - ❧ Diseño común por su sencillez. Ocasionalmente anidado en una cohorte.
- ❧ Diseños *retrospective population-based cohort* emulando un ensayo clínico (*target trial emulation*) con control del tiempo calendárico:
 - ❧ ***Sequential Target Trial Emulation***, con los análogos observacionales de “por intención de tratar” o “por protocolo”
 - ❧ ***Single Target Trial Emulation*** con la vacunación tratada como una variable tiempo-dependiente que toma el valor 0 (no vacunado) y cambia a 1 en el día de la vacunación (a 2 para el refuerzo)

- ❧ 1) La **pregunta causal** de interés debe formularse sin ambigüedades, expresándola en términos de un hipotético RTC pragmático: el ensayo objetivo (*target trial*).
- ❧ 2) Los datos observacionales retrospectivos se utilizan para **emular explícitamente cada uno de los componentes del protocolo del *target trial*** lo más estrechamente posible en términos de:
 - ❧ Criterios de elegibilidad
 - ❧ Estrategias de tratamiento
 - ❧ Procesos de asignación a los grupos intervención y control
 - ❧ Periodo de seguimiento (*Follow-up period*)
 - ❧ Medida de resultado (*outcome*)
 - ❧ Contraste causal: *Intention to treat vs. per protocol*
 - ❧ Análisis: diferencia de riesgos y riesgo relativo (ocasionalmente con determinadas censuras).

- ❧ *To evaluate Covid-19 vaccine effectiveness for five outcomes: documented SARS-CoV-2 infection, symptomatic Covid-19, hospitalization, severe illness, and death.*
- ❧ *[...] we evaluated the effectiveness over time and in subpopulations defined by age, sex, and coexisting conditions.*
- ❧ *[...] observational study to emulate a target trial of the causal effect of the BNT162b2 vaccine on Covid-19 outcomes*

Dagan N, Barda N, Kepten O, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. **N Engl J Med.** 2021 Apr 15;384(15):1412-1423.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

Noa Dagan, M.D., Noam Barda, M.D., Eldad Kepten, Ph.D., Oren Miron, M.A., Shay Perchik, M.A., Mark A. Katz, M.D., Miguel A. Hernán, M.D., Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Reis, Ph.D., and Ran D. Balicer, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

As mass vaccination campaigns against coronavirus disease 2019 (Covid-19) commence worldwide, vaccine effectiveness needs to be assessed for a range of outcomes across diverse populations in a noncontrolled setting. In this study, data from Israel's largest health care organization were used to evaluate the effectiveness of the BNT162b2 mRNA vaccine.

METHODS

All persons who were newly vaccinated during the period from December 20, 2020, to February 1, 2021, were matched to unvaccinated controls in a 1:1 ratio according to demographic and clinical characteristics. Study outcomes included documented infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), symptomatic Covid-19, Covid-19–related hospitalization, severe illness, and death. We estimated vaccine effectiveness for each outcome as one minus the risk ratio, using the Kaplan–Meier estimator.

RESULTS

Each study group included 596,618 persons. Estimated vaccine effectiveness for the study outcomes at days 14 through 20 after the first dose and at 7 or more days after the second dose was as follows: for documented infection, 46% (95% confidence interval [CI], 40 to 51) and 92% (95% CI, 88 to 95); for symptomatic Covid-19, 57% (95% CI, 50 to 63) and 94% (95% CI, 87 to 98); for hospitalization, 74% (95% CI, 56 to 86) and 87% (95% CI, 55 to 100); and for severe disease, 62% (95% CI, 39 to 80) and 92% (95% CI, 75 to 100), respectively. Estimated effectiveness in preventing death from Covid-19 was 72% (95% CI, 19 to 100) for days 14 through 20 after the first dose. Estimated effectiveness in specific subpopulations assessed for documented infection and symptomatic Covid-19 was consistent across age groups, with potentially slightly lower effectiveness in persons with multiple coexisting conditions.

CONCLUSIONS

This study in a nationwide mass vaccination setting suggests that the BNT162b2 mRNA vaccine is effective for a wide range of Covid-19–related outcomes, a finding consistent with that of the randomized trial.

From the Clalit Research Institute, Innovation Division, Clalit Health Services, Tel Aviv (N.D., N.B., E.K., O.M., S.P., M.A.K., R.D.B.), and the School of Public Health, Faculty of Health Sciences, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva (O.M., M.A.K., R.D.B.) — both in Israel; University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor (M.A.K.); and the Department of Biomedical Informatics (N.D., N.B.), Harvard Medical School (B.R.), the Departments of Epidemiology and Biostatistics (M.A.H.), and the Center for Communicable Disease Dynamics, Department of Epidemiology and of Immunology and Infectious Diseases (M.L.), Harvard T.H. Chan School of Public Health, Harvard–MIT Division of Health Sciences and Technology (M.A.H.), and the Predictive Medicine Group, Computational Health Informatics Program, Boston Children's Hospital (B.R.) — all in Boston. Address reprint requests to Dr. Balicer at the Clalit Research Institute, Innovation Division, Clalit Health Services, Tel Aviv, Israel, or at rbalicer@clalit.org.il.

Drs. Dagan and Barda contributed equally to this article.

This article was published on February 24, 2021, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2101765

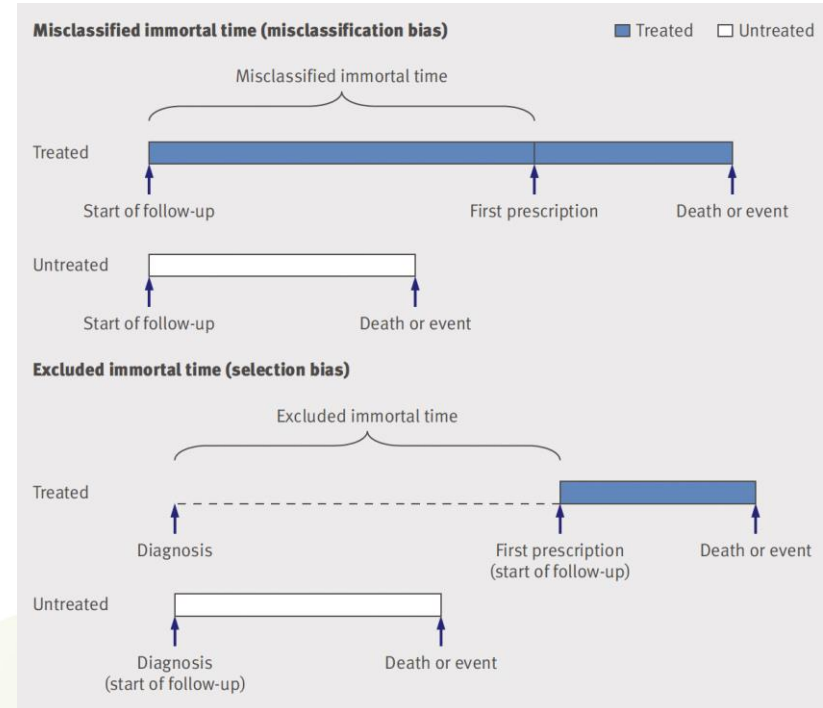
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

- ❧ *Eligibility criterio: age of 16 years or older, not having a previously documented positive SARS-CoV-2 PCR test, and being a member of the health care organization during the previous 12 months.*
- ❧ *Population groups in which internal variability in the probability of exposure or the outcomes is high and controlling for the high variability is not feasible (e.g., high variability in infection risk among patient-facing health care workers in dedicated Covid-19 wards as compared with administrative staff) **were excluded**. Such population groups are persons not having a documented geostatistical living area, those who have had interactions with the health care system during the preceding 3 days that may indicate the start of symptomatic disease and may preclude vaccination, nursing home residents, persons medically confined to the home, or health care workers.*

- ⌘ Each day during the period from December 20, 2020, to February 1, 2021, all newly vaccinated persons were matched in a 1:1 ratio to unvaccinated controls: Sequential Target Trial Emulation.
- ⌘ [...] matched vaccine recipients and controls on variables associated with the probability of both vaccination and infection or severity of Covid-19: age, sex, sector (general Jewish, Arab, or ultra-Orthodox Jewish), neighborhood of residence (since disease activity and vaccination uptake vary greatly across defined geostatistical areas), history of influenza vaccination during vaccinations), pregnancy (a potential risk factor for severe Covid-19 and associated with the rate of vaccination owing to evolving vaccination guidelines for pregnant women), and the total number of coexisting conditions that had been identified by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) as risk factors for severe Covid- 19

- ⌘ *El ajuste calendárico (fijación del “tiempo 0” o fecha índice para el inicio del seguimiento) es sencillo para los vacunados, pero no tanto para los no vacunados ... y tiene una especial importancia por 2 motivos: 1) periodos de mayor o menor transmisión; 2) evitar el **inmortal time bias**.*
- ⌘ ***Sequential Target Trial Emulation:** cada día (en cada zona geográfica) se empareja –al azar– un vacunado en ese día con un control (todavía) no-vacunado. Cada día calendárico es considerado fecha índice para los vacunados ese día y sus controles emparejados.*
- ⌘ ***Puede conceptualizarse como si cada día se iniciara un nuevo RCT (secuencia de RCTs).** Los estimadores de cada día se combinarán para obtener un estimador (análogo observacional al ITT).*

- El *immortal time bias* se refiere a un periodo durante el cual no puede producirse el *outcome* de interés:
- Cuando el período del tiempo inmortal se atribuye incorrectamente al grupo vacunado mediante un análisis de tiempo fijo
- Cuando el tiempo inmortal se excluye del análisis porque el inicio del seguimiento para el grupo vacunado está definido por la fecha de la vacunación y, por diseño, es posterior al del grupo no vacunado.
- Favorece al grupo vacunados dándole un añadido de supervivencia espuria.

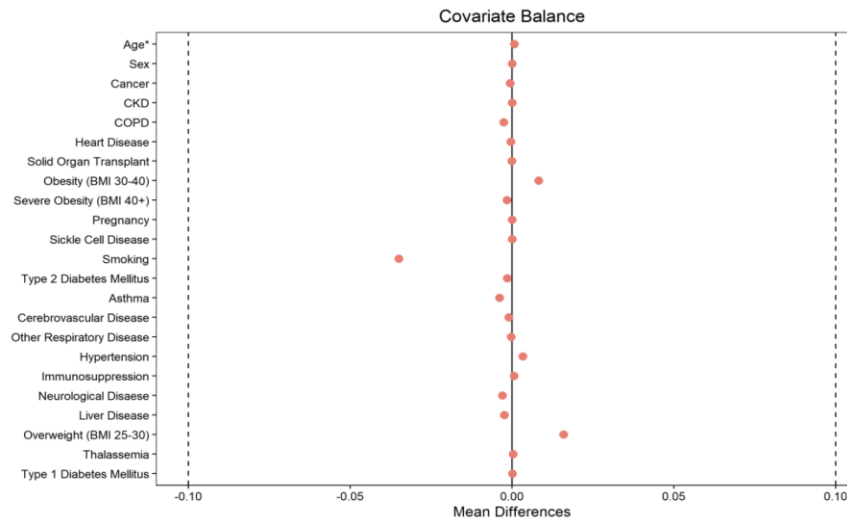


- ⌘ For each person, follow-up ended at the earliest of the following events: occurrence of an outcome event, death unrelated to Covid-19, vaccination (for unvaccinated controls), vaccination of the matched control (for vaccinated persons), or the end of the study period.
- ⌘ The five outcomes of interest were documented SARS-CoV-2 infection confirmed by positive PCR test, documented symptomatic Covid-19, hospital admission for Covid-19, severe Covid-19 (according to National Institutes of Health criteria) and death from Covid-19.

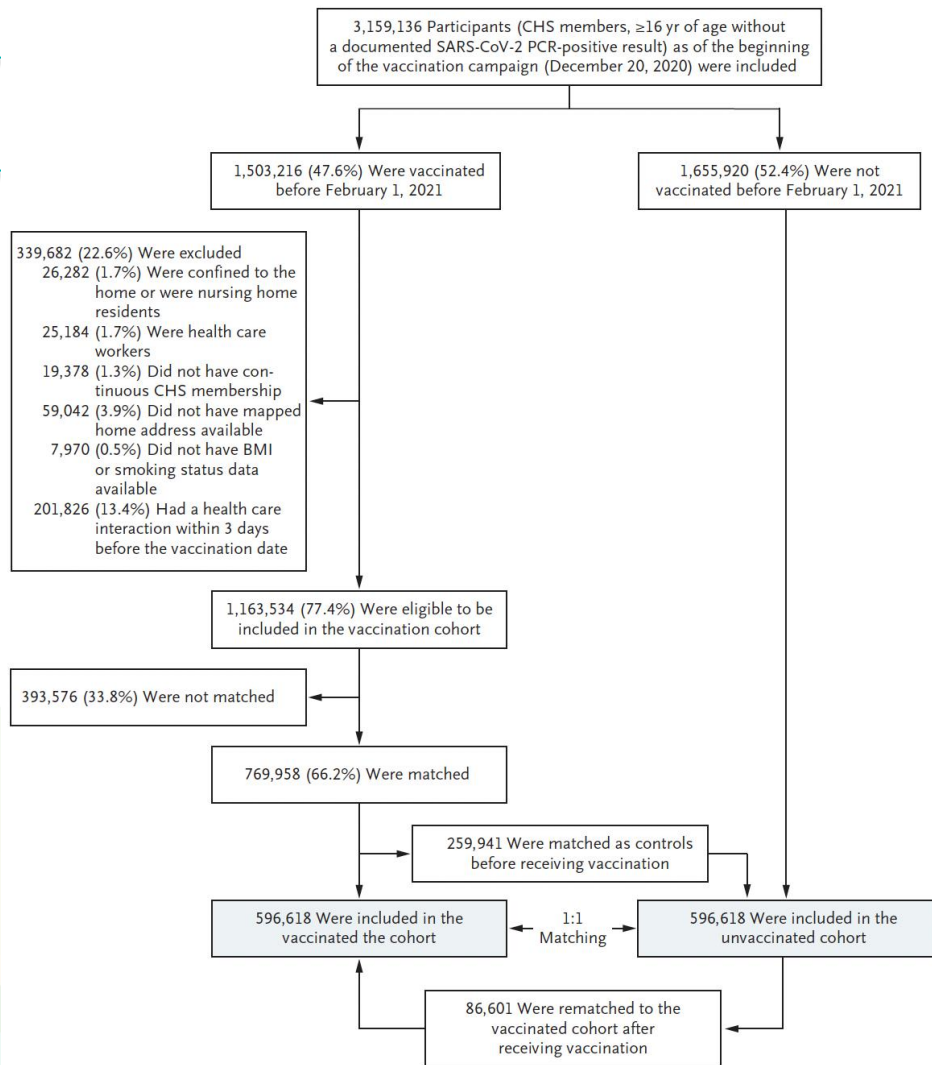
❧ Covariate balance after matching was evaluated with the use of a plot of the mean differences between variable values (standardized for continuous variables) for the vaccinated and unvaccinated groups, with a difference of 0.1 or less considered to be acceptable.

❧ Survival curves for the vaccinated and unvaccinated groups were estimated with the Kaplan–Meier estimator. [...] three periods: days 14 through 20 after the first dose of vaccine, days 21 through 27 after the first dose (...), and day 7 after the second dose until the end of the follow-up.

❧ The period immediately after the first dose, when immunity is gradually building, was excluded in the main analyses because the risk ratio is expected to be close to 1 during this period.



596.618 vacunados y 596.618
controles emparejados.



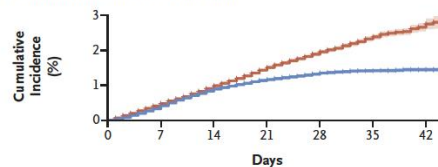
Muy similares a los obtenidos en los ensayos de autorización.

Efectiva en todos los subgrupos analizados

Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1412-1423.

Unvaccinated Vaccinated

A Documented SARS-CoV-2 Infection



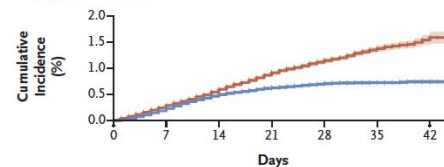
No. at Risk

| | | | | | | | |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------|
| Unvaccinated | 596,618 | 413,052 | 261,625 | 186,553 | 107,209 | 37,164 | 4132 |
| Vaccinated | 596,618 | 413,527 | 262,180 | 187,702 | 108,529 | 38,029 | 4262 |

Cumulative No. of Events

| | | | | | | | |
|--------------|---|------|------|------|------|------|------|
| Unvaccinated | 0 | 2362 | 3971 | 5104 | 5775 | 6053 | 6100 |
| Vaccinated | 0 | 1965 | 3533 | 4124 | 4405 | 4456 | 4460 |

B Symptomatic Covid-19



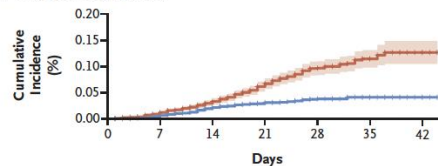
No. at Risk

| | | | | | | | |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------|
| Unvaccinated | 596,618 | 413,768 | 262,662 | 187,784 | 108,242 | 37,564 | 4204 |
| Vaccinated | 596,618 | 414,140 | 263,179 | 188,740 | 109,261 | 38,299 | 4288 |

Cumulative No. of Events

| | | | | | | | |
|--------------|---|------|------|------|------|------|------|
| Unvaccinated | 0 | 1419 | 2393 | 3079 | 3433 | 3582 | 3607 |
| Vaccinated | 0 | 1103 | 1967 | 2250 | 2373 | 2387 | 2389 |

C Covid-19 Hospitalization



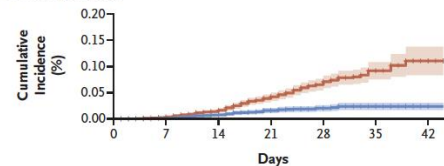
No. at Risk

| | | | | | | | |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------|
| Unvaccinated | 596,618 | 414,865 | 264,377 | 189,808 | 109,867 | 38,432 | 4309 |
| Vaccinated | 596,618 | 414,916 | 264,482 | 189,972 | 110,054 | 38,561 | 4321 |

Cumulative No. of Events

| | | | | | | | |
|--------------|---|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Unvaccinated | 0 | 58 | 125 | 198 | 244 | 256 | 259 |
| Vaccinated | 0 | 31 | 77 | 98 | 108 | 110 | 110 |

D Severe Covid-19



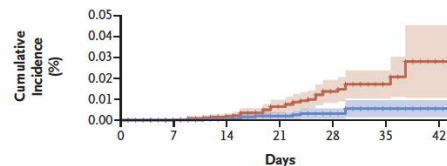
No. at Risk

| | | | | | | | |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------|
| Unvaccinated | 596,618 | 414,898 | 264,437 | 189,874 | 109,929 | 38,467 | 4310 |
| Vaccinated | 596,618 | 414,933 | 264,516 | 190,000 | 110,076 | 38,571 | 4322 |

Cumulative No. of Events

| | | | | | | | |
|--------------|---|----|----|-----|-----|-----|-----|
| Unvaccinated | 0 | 17 | 57 | 114 | 157 | 171 | 174 |
| Vaccinated | 0 | 6 | 26 | 45 | 52 | 55 | 55 |

E Death Due to Covid-19



No. at Risk

| | | | | | | | |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------|
| Unvaccinated | 596,618 | 414,909 | 264,479 | 189,950 | 110,008 | 38,510 | 4316 |
| Vaccinated | 596,618 | 414,938 | 264,538 | 190,032 | 110,101 | 38,575 | 4322 |

Cumulative No. of Events

| | | | | | | | |
|--------------|---|---|---|----|----|----|----|
| Unvaccinated | 0 | 1 | 6 | 16 | 27 | 30 | 32 |
| Vaccinated | 0 | 0 | 2 | 5 | 7 | 9 | 9 |

- ⌘ Seguridad frente a comparador activo (otra vacuna Covid).
- ⌘ *Sequential Target Trial Emulation* con censura en el respectivo endpoint, PCR+ o muerte.

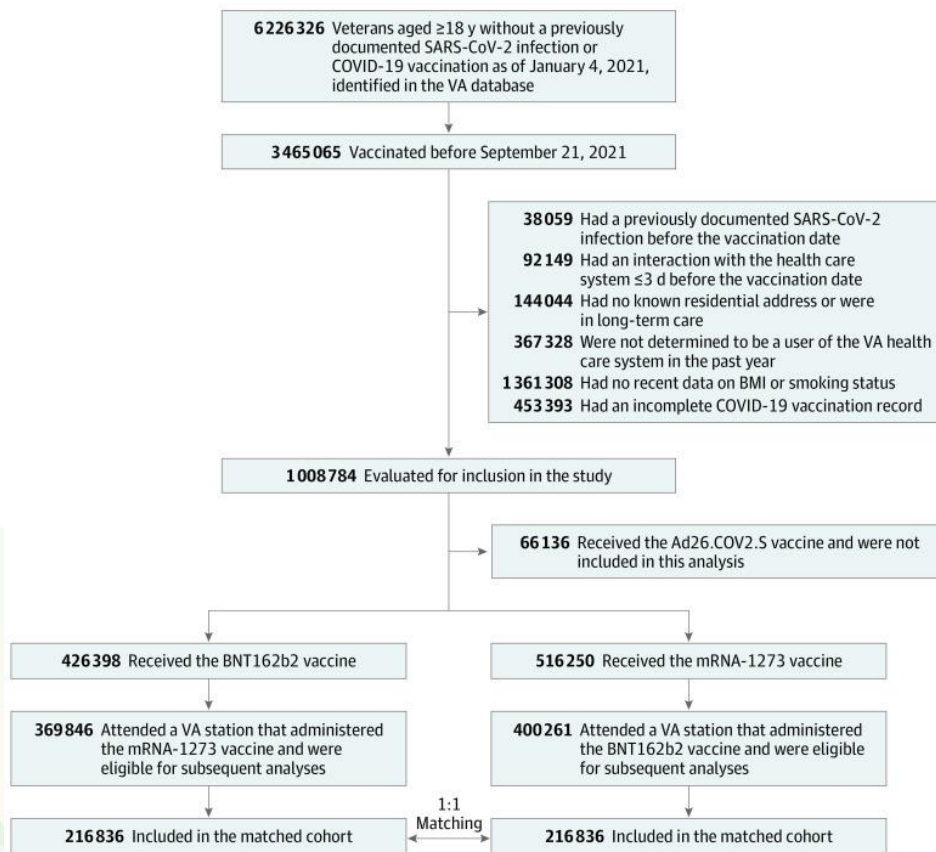


Table 2. Estimated Comparative Safety of the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines, Veterans Health Administration (January 4 to October 5, 2021)^a

| Event | No. of persons | No. of events | | No. of events/10 000 persons (95% CI) | | Risk difference | Risk ratio (95% CI) |
|-----------------------------------|----------------|---------------|-----------|---------------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|
| | | BNT162b2 | mRNA-1273 | BNT162b2 | mRNA-1273 | | |
| Neurologic ^b | 233 970 | 2978 | 2976 | 313.4 (303.5 to 335.5) | 308.2 (292.2 to 320.4) | 5.2 (-7.4 to 34.3) | 1.02 (0.98 to 1.11) |
| Hematologic ^c | 279 014 | 3648 | 3693 | 337.5 (322.5 to 355.9) | 347.1 (329.2 to 361.1) | -9.6 (-30.9 to 17.9) | 0.97 (0.91 to 1.05) |
| Hemorrhagic stroke | 431 508 | 82 | 68 | 4.4 (3.1 to 5.0) | 3.5 (3.0 to 5.0) | 0.9 (-1.4 to 1.5) | 1.25 (0.72 to 1.45) |
| Ischemic stroke | 392 262 | 1178 | 1002 | 74.8 (70.9 to 81.0) | 64.0 (60.5 to 72.0) | 10.9 (1.9 to 17.4) | 1.17 (1.03 to 1.28) |
| Myocardial infarction | 406 136 | 949 | 752 | 60.7 (57.0 to 68.3) | 45.9 (43.2 to 51.9) | 14.8 (7.9 to 21.8) | 1.32 (1.16 to 1.49) |
| Other thromboembolic ^d | 402 126 | 1140 | 901 | 68.7 (65.3 to 74.7) | 57.4 (54.1 to 64.2) | 11.3 (3.4 to 17.7) | 1.20 (1.05 to 1.32) |
| Myocarditis or pericarditis | 429 564 | 80 | 48 | 5.4 (3.4 to 6.6) | 2.7 (2.0 to 3.7) | 2.7 (0.1 to 4.0) | 2.01 (1.03 to 2.68) |
| Arrhythmia | 277 438 | 3000 | 2693 | 277.6 (256.2 to 284.7) | 251.4 (241.7 to 266.6) | 26.2 (-1.3 to 36.2) | 1.10 (1.00 to 1.15) |
| Kidney injury | 356 008 | 1811 | 1515 | 126.5 (120.4 to 136.6) | 109.4 (101.0 to 117.1) | 17.1 (8.8 to 30.2) | 1.16 (1.08 to 1.29) |
| Appendicitis | 428 856 | 80 | 81 | 4.5 (4.0 to 6.9) | 4.7 (3.1 to 5.3) | -0.2 (-0.6 to 3.2) | 0.95 (0.87 to 1.88) |
| Autoimmune ^e | 376 088 | 911 | 928 | 65.0 (58.3 to 72.8) | 63.4 (57.3 to 68.6) | 1.6 (-7.0 to 11.8) | 1.03 (0.89 to 1.19) |
| Herpes zoster or simplex | 387 056 | 699 | 657 | 43.2 (39.2 to 47.1) | 41.4 (37.7 to 44.9) | 1.9 (-3.9 to 6.6) | 1.05 (0.91 to 1.16) |
| Arthritis or arthropathy | 397 732 | 798 | 748 | 47.9 (44.5 to 52.2) | 45.7 (41.1 to 49.6) | 2.2 (-2.4 to 9.2) | 1.05 (0.95 to 1.22) |
| Pneumonia | 379 978 | 1255 | 1165 | 83.3 (78.1 to 90.1) | 77.5 (73.7 to 84.4) | 5.9 (-2.9 to 12.7) | 1.08 (0.96 to 1.17) |

^a Persons newly vaccinated with the BNT162b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) were matched in a 1:1 ratio to persons newly vaccinated with the mRNA-1273 vaccine (Moderna Inc) according to the following variables: calendar date, age, sex, race, urbanicity of residence, and geographic location coded as categories of Veterans Integrated Services Network. Follow-up of a matched pair ended when either member developed a documented SARS-CoV-2 infection.

^b Neurologic events included Bell palsy, nonfacial paralysis, paresthesia, seizure, syncope, and vertigo.

^c Hematologic events included anemia, lymphopenia, neutropenia, and thrombocytopenia.

^d Other thromboembolic events included cerebral venous sinus thrombosis, deep vein thrombosis or thrombophlebitis, pulmonary embolism, and other thrombosis (arterial embolism and thrombosis, vascular insufficiency of the intestine).

^e Autoimmune events included Guillain-Barré syndrome, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, psoriasis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and uveitis.

Tipos de target trial iniciados durante el embarazo según rango de edad gestacional en el momento de la vacunación y resultado de interés.

| Outcome Examples | Main Gestational Exposure Window | Type of Pregnancy Trial |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| Major congenital malformations | Before 12 weeks | Periconceptual |
| Spontaneous abortion | Before 20 weeks | Early pregnancy |
| Elective Termination | | |
| Preterm Delivery | Before 37 weeks | Early pregnancy or late pregnancy |
| Stillbirth | During pregnancy | Early pregnancy or late pregnancy |
| Low birth weight (birth weight) | | |
| Small for Gestational Age | | |
| Microcephaly (head circumference) | | |
| Maternal obstetric complications (gestational diabetes, preeclampsia, postpartum hemorrhage, labor induction, Cesarean section, maternal death) | | |
| Mode of delivery | After 20 weeks | Late pregnancy |
| Neonatal complications (neonatal admission to intensive care unit, neonatal death) | | |
| Infant neurodevelopment | | |
| COVID-19 | At any time | Any-trimester |
| Adverse events (e.g., thrombotic) | | |
| Tolerability | | |
| Immunogenicity | | |

3

En resumen ...

- ⌘ Requiere un importante conocimiento de las bases de datos que se manejan (y los sistemas de codificación que emplean), de los diseños de investigación epidemiológica (y sus potenciales sesgos) y un no menos importante **conocimiento clínico del problema que se quiere abordar ...**
- ⌘ Elevada posibilidad de resultados espurios (o “dirigidos” por intereses comerciales)

- ❧ Ayudando a identificar que intervenciones/tecnologías/medicamentos son más efectivas, seguras o coste-efectivas (y cuales no lo son): estudios comparativos de efectividad/seguridad.
- ❧ Ayudando a que estas intervenciones se indiquen (y de forma temprana y proactiva) en los candidatos a beneficiarse de las mismas (y no en otros grupos de pacientes): estratificación, modelos predictivos, adecuación.
- ❧ Ayudando a evaluar la calidad, seguridad y eficiencia de las organizaciones sanitarias y a reducir el despilfarro.
- ❧ Ayudando a identificar desigualdades en el manejo de los pacientes (género, edad, estatus socioeconómico, país de origen, territoriales, ...)


- ❧ Estimar la efectividad (antes que la eficacia) y la seguridad de tratamientos en entornos de práctica real (pacientes reales tratados por clínicos reales)
- ❧ Comparar múltiples alternativas de tratamiento para informar las decisiones (más allá de la comparación frente a placebo).
- ❧ Estimar la evolución del perfil riesgo-beneficio de un nuevo tratamiento, incluso a largo a plazo y en enfermedades poco frecuentes y comparativamente si se introducen nuevos fármacos para la misma indicación.
- ❧ Examinar resultados en subgrupos de pacientes diversos (incluyendo las tipologías de pacientes excluidos de los RTC) y abordar una amplia variedad de *endpoints*.
- ❧ Obtener información en situaciones en las que no es posible (o al menos no es fácil) hacer un RTC o como evidencia provisional en ausencia de ensayos
- ❧ Disponer de información sobre el beneficio neto real (clínico, económico) para las decisiones sobre precio y valor (acuerdos de riesgos compartidos y análisis coste-efectividad).

- ❧ **No reducen la necesidad de ensayos clínicos** controlados y, probablemente, la incrementará al añadir incertidumbre sobre la idoneidad de los tratamientos en estratos concretos de pacientes.
- ❧ Aunque en algunas situaciones puedan producirse autorizaciones regulatorias en base a RWE, **el peso de la regulación aprobatoria continuará basado en los RTC** o, en algunos casos, en la continuidad entre RTC y RWE.
- ❧ **En la vigilancia de seguridad post-autorización crecerá el peso de los diseños RWD** frente a los sistemas de declaración (ficha amarilla).
- ❧ Los estudios con RWD son muy manipulables (la “cocina” es muy importante), requieren una gran **pulcritud** en su desarrollo y una gran **transparencia** en su publicación: **la estrategia *target trial emulation* y algunos aspectos del diseño son críticos.**

- ⌘ Altas inversiones en TIC (mediados década del 2000), enfocadas a la realización de procesos de almacenamiento y recuperación de la información para uso asistencial, mejora de la gestión, transaccionales, etc., que han configurado **uno de los sistemas sanitarios más informatizados de Europa.**
- ⌘ **Contraste con la escasez de recursos destinados al análisis de la información generada por estos sistemas** y la desconfianza (disfrazada de "falsa" preocupación por la protección de datos) hacia la cesión de datos anonimizados para investigación y el fraccionamiento por CC.AA.
- ⌘ Algunos grupos de investigación con experiencia (s/t farmacoepidemiología) que trabajan fundamentalmente con datos de su CCAA).
- ⌘ En conjunto: precariedad de la capacidad en ciencias de datos + transparencia limitada + desconfianza hacia la cesión + desidia para desarrollar el instrumental técnico y jurídico para el uso en investigación: **limitaciones para que el RWD pueda producir las evidencias que el SNS necesita.**



Gracias



Fundació
Fisabio

Salvador Peiró, MD, PhD.

Health Services Research & Pharmacoepidemiology Unit, FISABIO | Public Health

21 Catalunya Av. 46020 València, Spain.

 peiro_bor@gva.es; salvador.peiro@fisabio.es  +34 961925916





Conflicto de intereses y descargos

La mayor parte de los proyectos del **Grupo de Investigación en Servicios de Salud y Farmacoepidemiología de FISABIO** han sido financiados por ayudas competitivas públicas, nacionales o europeas, por acuerdos institucionales con firmas farmacéuticas y tecnológicas o directamente por la propia fundación FISABIO (Generalitat Valenciana).

Los patrocinadores nunca han jugado ningún papel en el diseño de los estudios, la adquisición de datos, su análisis o su interpretación. Tampoco han tenido acceso a las fuentes de datos y nunca influyeron en la decisión de publicación.

Los proyectos desarrollados entre 2013 y 2023 han recibido fondos de la **Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas** (REDISSEC RD12/0001/0005 y RD16/0001/0011) y desde 2022 de la **Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud** (RICAPSS RD21/0016/0006), del Instituto de Salud Carlos III, cofinanciados con Fondos FEDER.

La Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana o FISABIO no comparten necesariamente los contenidos y opiniones de esta presentación.

