



Avanzando en estudios de Real World Data

Gabriel Sanfélix-Gimeno

Área de Investigación en Servicios de Salud y Farmacoepidemiología
FISABIO-Salud Pública
sanfelix_gab@gva.es

25 años SEFAP

~ De la calidad terapéutica a la calidad asistencial ~



Los ECA no son la única forma de generar evidencia

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) están considerados como el gold standard para determinar la eficacia y seguridad de medicamentos.

- **Son necesarios pero no suficientes.**
- **No hay ECA:**
 - Para cada intervención (y sus combinaciones)
 - Para cada subgrupo de pacientes
 - Que representen exactamente la práctica clínica habitual
- **En general, son demasiado lentos para la toma de decisiones**

Los ECA no son la única forma de generar evidencia

Agencias reguladoras

Estudios post-comercialización para conocer la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos en la práctica clínica real

Sistemas sanitarios

Disponibilidad sistema de información poblacionales para el desarrollo de estudios observacionales

Interés creciente en los datos de vida real (Real World Data) y los estudios de Real World Evidence

Cohortes poblacionales retrospectivas

- Grandes tamaños muestrales (eventos infrecuentes, subpoblaciones no estudiadas)
- Representativos de la población
- Largos seguimientos
- Evaluación en práctica clínica habitual
- Evaluación de gran variedad de resultados en salud.

Ámbitos de contribución de los estudios con RWD

Patrones de Utilización de Medicamentos

- Información descriptiva básica sobre las terapias y los pacientes
- Estudios de adherencia a la medicación

Adecuación y Calidad de la prescripción

- Adecuación de la prescripción a la mejor evidencia disponible / guías / regulaciones
- Variabilidad no justificada

Efectividad y Seguridad de los tratamientos

- Piedra angular de la RWE y fuertemente relacionada con las anteriores
- importancia esencial para la gestión, la asignación y priorización de recursos

Evaluación del impacto de intervenciones

- Efectos sobre todo lo anterior de las diferentes políticas farmacéuticas y actuaciones regulatorias: copago, alertas de seguridad, visados de inspección, etc

Variabilidad en el uso de “nuevos” anticoagulantes orales

Cohorte AF-OAC

21.879 pacientes que iniciaron tratamiento con NOAC por AF entre Nov-2011 y Feb-2014.

Diferencias en la incorporación por Departamentos de Salud.

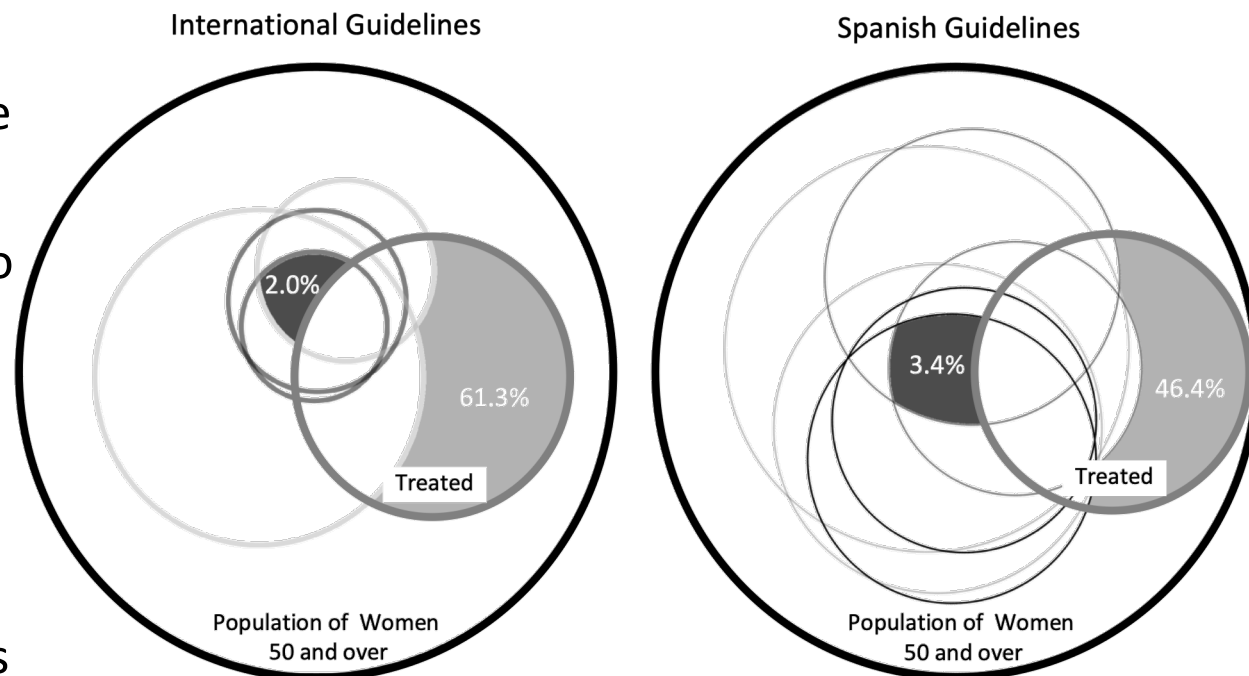


García-Sempere A, Bejarano-Quisoboni D, Librero J, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Sanfèlix-Gimeno G. A Multilevel Analysis of Real-World Variations in Oral Anticoagulation Initiation for Atrial Fibrillation in Valencia, a European Region. *Front Pharmacol.* 2017;8:576.

Adecuación del tratamiento antiosteoporótico a las GPC

Cohorte FRAVO

- Reconstrucción de los criterios empleados por diferentes GPC, nacionales e internacionales, sobre tratamiento de la osteoporosis.
- De las mujeres tratadas, un 46% no tenían recomendación de tratamiento por ninguna de las GPC españolas (61% si GPC internacionales).
- El 3,4% de las no-tratadas requieren tratamiento según todas las GPC

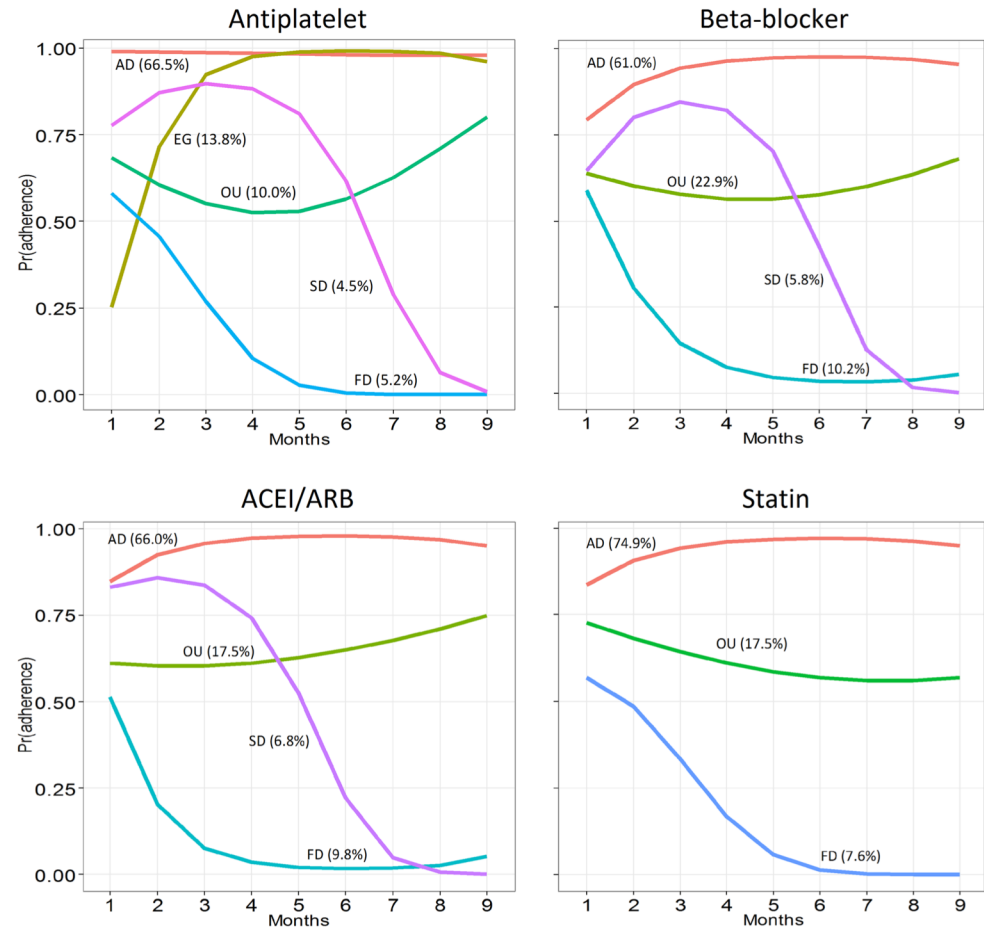


Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Sanfélix-Genovés J, Baixauli-Pérez C, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S. Overuse and Underuse of Antiosteoporotic Treatments According to Highly Influential Osteoporosis Guidelines: A Population-Based Cross-Sectional Study in Spain. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135475.

Trayectorias de adherencia a tratamientos índice en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica

Cohorte PREV2CI

- 7462 pacientes dados de alta vivos tras SCA en 2008.
- Construcción de trayectorias de adherencia en el tiempo (desde el alta): adherentes, recuperación inicial, usuarios ocasionales, reducción lenta, reducción rápida.
- ¿Diferentes resultados? ¿Diferentes formas de abordaje?

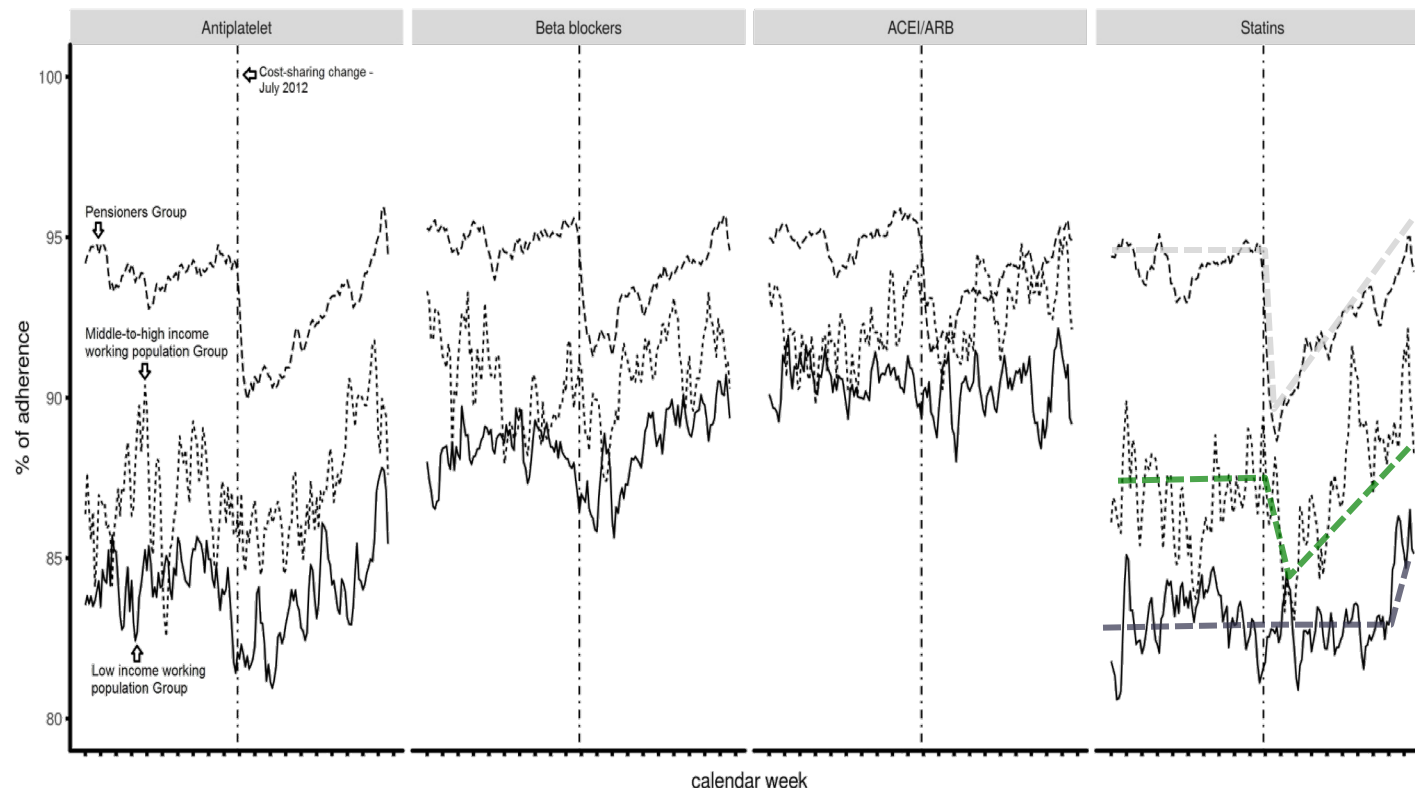


Librero J, Sanf lix-Gimeno G, Peiró S. Medication Adherence Patterns after Hospitalization for Coronary Heart Disease. A Population-Based Study Using Electronic Records and Group-Based Trajectory Models. **PLoS One.** 2016;11(8):e0161381.

Impacto del incremento del copago sobre la adherencia en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica

Cohorte PREV2CI

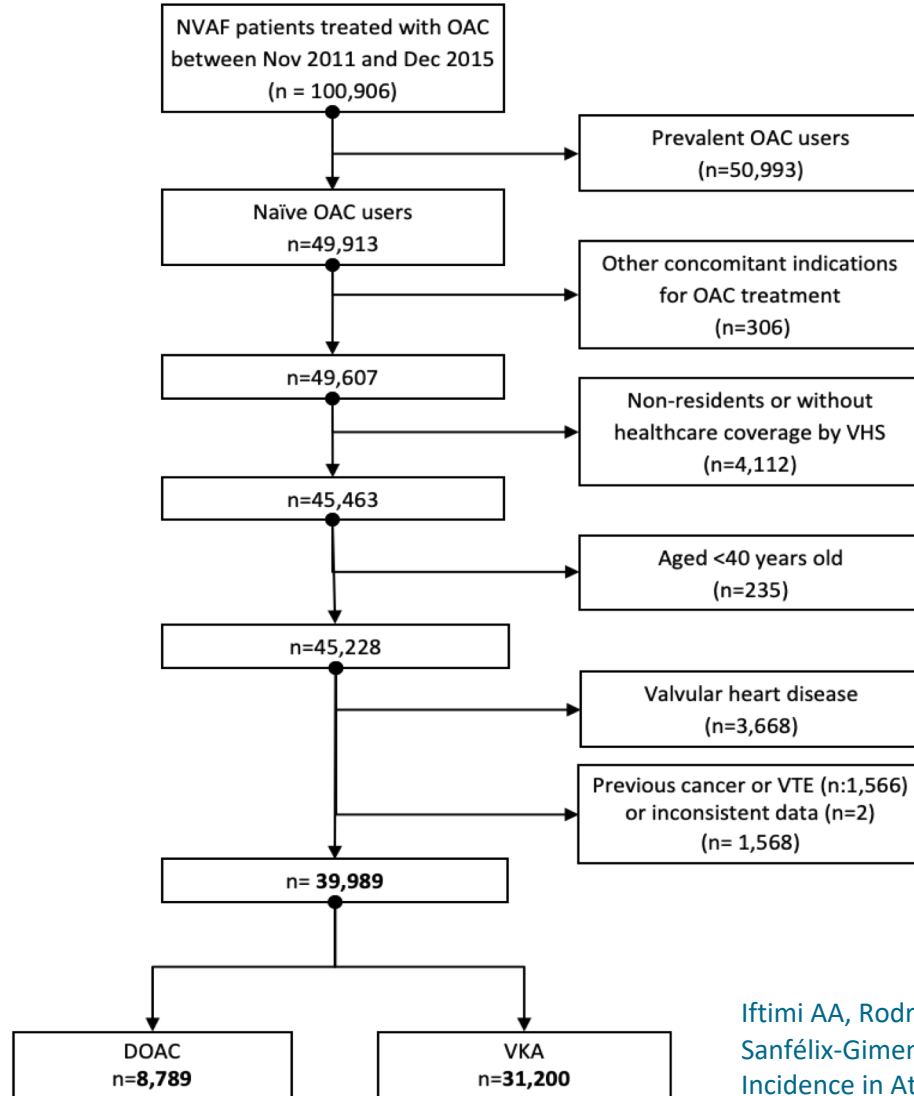
- 10.563 pacientes dados de alta vivos tras SCA en 2009-2011.
- Cambios en adherencia para 4 grupos de fármacos en grupo control (<18000€) y 2 grupos activos (pensionistas y activos >18.000€) tras copago 2012.
- Análisis de diferencias en diferencias.



González López-Valcárcel B, Librero J, García-Sempere A, Peña LM, Bauer S, Puig-Junoy J, Oliva J, Peiró S, Sanfeliix-Gimeno G. Effect of cost sharing on adherence to evidence-based medications in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2017;103(14):1082-8.

Riesgo de cáncer en pacientes con FANV tratados con AVK vs. DOAC

Emulando un ensayo clínico: 1) criterios de elegibilidad; 2) Estrategias de tratamiento



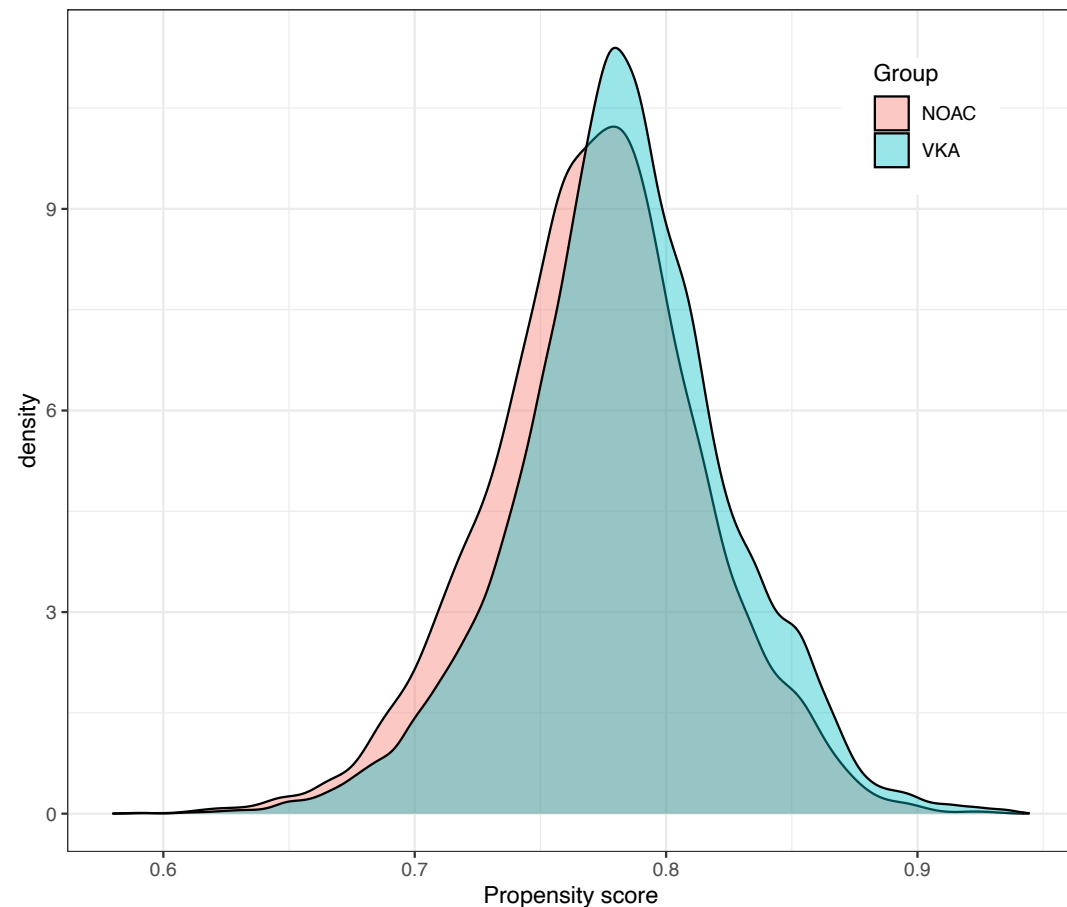
- Pregunta: Estimar el efecto causal de VKA frente a NOAC en el riesgo a 5 años de desarrollar cáncer en pacientes con FANV.
- Aplicaremos los diversos criterios de elegibilidad para definir nuestra población.
- Definiremos las dos estrategias de tratamiento a comparar.

Iftimi AA, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Bonanad S, Ferrero-Gregori A, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Association of Vitamin K and Non-Vitamin K Oral Anticoagulant Use and Cancer Incidence in Atrial Fibrillation Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2021.

Riesgo de cáncer en pacientes con FANV tratados con AVK vs. DOAC

Emulando un ensayo clínico: 3) asignación de tratamiento

Density plot of propensity scores by treatment alternative.



- Para intentar controlar el sesgo de indicación se utilizó una modelización inverse probability of treatment weighting (IPTW) basada en propensity scores (stabilized weights).
- Los propensity scores se calcularon basados en modelos de regresión logística que estimaban la probabilidad de recibir NOAC vs. recibir VKA usando las covariables/factores de confusión disponibles.

Iftimi AA, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Bonanad S, Ferrero-Gregori A, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Association of Vitamin K and Non-Vitamin K Oral Anticoagulant Use and Cancer Incidence in Atrial Fibrillation Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2021.

Riesgo de cáncer en pacientes con FANV tratados con AVK vs. DOAC

Emulando un ensayo clínico

- El balance entre covariables se evaluó mediante diferencias de medias estandarizadas.

	Weighted populations						Standardized diff.	
	DOAC n = 8,789		VKA n = 31,200		DOAC	VKA		
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	Mean	Before	After
Patients' characteristics n = 39,992								
Age (age when first started treatment)	74.42	0.12	75.36	0.05	75.33	75.17	0.09	-0.015
	N	%	N	%	%	%		
Sex (female)	4,112	46.8	15,054	48.3	48.3	48.0	0.029	-0.007
Country								
Africa	60	07	160	0.5	0.6	0.5	-0.022	-0.015
America	75	0.8	213	0.7	0.8	0.7	-0.020	-0.017
Spain	7,755	88.2	28,488	91.3	88.5	91.2	0.102	0.089
Europe	739	8.4	1,699	5.4	8.2	5.5	-0.117	-0.107
Other	160	1.8	640	2.1	1.8	2.1	0.017	0.020
Vulnerability								
No risk	8,087	92.0	28,655	91.8	92	91.8	-0.006	-0.005
Unemployed	169	1.9	560	1.8	1.7	1.9	-0.009	0.014
Irregular foreigner	2	0,02	14	0.04	0	0	0.012	0.013
Without resources	218	2,5	772	2.5	2.5	2.5	0.000	-0.004
Undefined	4	0,1	11	0.04	0	0	-0.005	-0.006
Missing	309	3,5	1,188	3.8	3.7	3.7	0.016	0.000
Income								
< 18,000	6,294	71,6	23,996	76.9	70.5	76.8	0.121	0.098
18,000–100,000	1,836	20,9	4,722	15.1	20	15.3	-0.150	-0.122
> 100,000	75	0,9	63	0.2	0.8	0.2	-0.090	-0.078
Without resources	309	3,5	1,211	3.9	3.6	3.9	0.019	0.016
Unknown	275	3,1	1,208	3.9	3.2	3.9	0.040	0.036
Cancer risk factors								
Smoking	899	10,2	3,395	10.9	10.7	10.7	0.021	0.003
Gastritis	530	6,0	1,867	6.0	6.1	6	-0.002	-0.002
Intestinal polyps	146	1,7	500	1.6	1.6	1.6	-0.005	-0.002
COPD	439	5,0	1,715	5.5	5.4	5.4	0.023	0.000
Inflammatory bowel disease	79	0,9	191	0.6	0.7	0.7	-0.032	0.002
Alcohol use	178	2,0	678	2.2	2.2	2.1	0.004	-0.003
Comorbidities								
Rheumatologic diseases	193	2,2	729	2.3	2.3	2.3	0.009	-0.002
Previous organ transplant	18	0.2	175	0.6	0.5	0.5	0.058	0.004
Coronary heart disease	1,471	18.5	5,781	18.1	18.2	17.9	0.047	-0.007
VTE-PE	458	5.2	2,330	7.5	7.0	7.0	0.093	-0.002
Gastrointestinal bleeding	355	4.0	1,284	4.1	4.1	4.1	0.004	-0.005
Heart failure	1,382	15.7	5,756	18.5	18.2	17.9	0.072	-0.009
Hypertension	6,775	77.1	25,090	80.4	79.9	79.7	0.082	-0.005
Diabetes	2,756	31.4	11,188	35.9	35.1	34.9	0.095	-0.004
Liver disease	615	7.0	2,274	7.3	7.2	7.2	0.011	0.000
Renal disease	839	9.7	4,315	13.8	12.9	12.9	0.134	0.001
Previous stroke or TIA	1,912	21.7	6,255	20.1	20.7	20.5	-0.042	-0.006
Dementia	717	8.2	2,129	6.8	7.2	7.1	0.031	-0.005

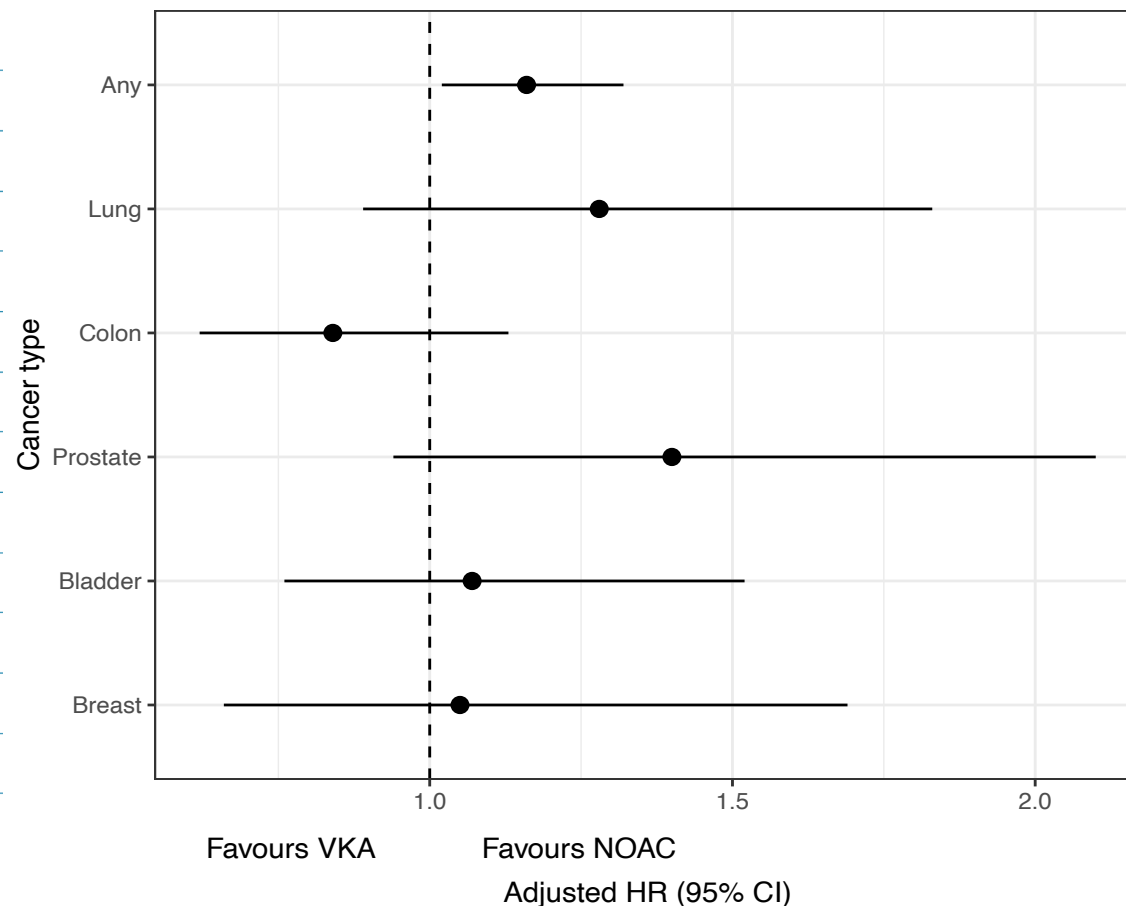
Iftimi AA, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Bonanad S, Ferrero-Gregori A, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Association of Vitamin K and Non-Vitamin K Oral Anticoagulant Use and Cancer Incidence in Atrial Fibrillation Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2021.

Riesgo de cáncer en pacientes con FANV tratados con AVK vs. DOAC

Emulando un ensayo clínico: 4) periodo de seguimiento; 5) outcomes; 6) contraste causal

Main analysis: intention to treat

Cancer	Group	Person-time	Failures	Rate
Any	DOAC	23,051.44	287	12.45
	VKA	91,751.50	1335	14.55
Lung	DOAC	23,493.70	36	1.53
	VKA	93,846.79	185	1.97
Colon	DOAC	23,452.44	56	2.39
	VKA	93,789.97	192	2.05
Prostate	DOAC	12,423.58	29	2.33
	VKA	48,502.67	152	3.13
Bladder	DOAC	23,480.53	40	1.70
	VKA	93,815.44	172	1.83
Breast	DOAC	11,054.97	22	1.99
	VKA	45,197.77	95	2.10



Iftimi AA, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Bonanad S, Ferrero-Gregori A, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfeliix-Gimeno G. Association of Vitamin K and Non-Vitamin K Oral Anticoagulant Use and Cancer Incidence in Atrial Fibrillation Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2021.

Riesgo de cáncer en pacientes con FANV tratados con AVK vs. DOAC

Secondary analyses (Per protocol)

Table 3 Results of main analysis, main analysis with truncation, and secondary per protocol analyses and competing risk analysis (adjusted HRs and 95% CIs are shown)

Cancer type	Secondary analyses														
	Main analysis			Main analysis with truncation			Per protocol analysis			Per protocol with truncation			Competing risks analysis		
	HR	95% CI		HR	95% CI		HR	95% CI		HR	95% CI		HR	95% CI	
Any	1.16	1.02	1.32	1.15	1.02	1.31	1.18	1.04	1.34	1.17	1.03	1.34	1.17	1.03	1.33
Lung	1.28	0.89	1.83	1.26	0.88	1.81	1.29	0.90	1.86	1.28	0.89	1.83	1.28	0.89	1.83
Colon	0.84	0.62	1.13	0.83	0.61	1.12	0.85	0.63	1.15	0.84	0.63	1.14	0.85	0.63	1.14
Prostate	1.40	0.94	2.10	1.37	0.92	2.05	1.42	0.95	2.10	1.40	0.94	2.09	0.85	0.57	1.26
Bladder	1.07	0.76	1.52	1.06	0.75	1.50	1.09	0.77	1.54	1.08	0.76	1.53	1.08	0.76	1.53
Breast	1.05	0.66	1.69	1.06	0.66	1.69	1.09	0.68	1.73	1.11	0.69	1.76	0.87	0.40	1.92

Patients included in per protocol analyses: 8,387 in the DOAC cohort, 22,813 in the VKA cohort Median follow-up in per-protocol analyses: 2.62 years in the DOAC cohort (IQR: 1.72–3.62), 3.02 in the VKA cohort (IQR: 1.98–4.05).

CI, confidence interval; DOAC, direct oral anticoagulant; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; VKA, vitamin K antagonist.

Iftimi AA, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Bonanad S, Ferrero-Gregori A, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Association of Vitamin K and Non-Vitamin K Oral Anticoagulant Use and Cancer Incidence in Atrial Fibrillation Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2021.

En el análisis de los RWD hay que considerar:

■ Las limitaciones:

- **Heterogeneidad y validez de los datos y otros sesgos de información.**
- **Observacionales retrospectivos: sesgos de selección (confounding by indication):** En la vida real, los pacientes que reciben un tratamiento son diferentes a los que recibieron otro.
- **Confounding residual, etc.**
- **Necesidad de diseños adecuados y análisis estadísticos sofisticados y grupos de investigación especializados:** restricción, modelos estructurales, propensity score matching, instrumental variables ... y de análisis de sensibilidad.
- **El conocimiento y acceso a RWD necesarios, vinculables y de calidad.**
- **La transparencia para aumentar la confianza en su utilización.**