

3.4. Ikerketa mundu errealeko datuekin: abantailak eta oztopoak

Eduardo Millán Ortuondo

Osakidetza-Zuzendaritza Nagusia

eduardo.millanortuondo@osakidetza.eus

a) Sarrera

20. mendeko azken urteetako teknologiaren bilakaera esponontziala ikusita, adituek iragartzen zuten 21. menderako makinek egin ahal izango luketela edozein lan gizakiek baino hobeto. Medikuntza ere ez zen iragarpen hauengandik libratu. 1970 urtean *New England Journal of medicine* (NEJM) aldizkarian agertutako artikulu batean, 2000rako ordenagailuak bere kabuz diagnostikoak ezartzeko gai izango lirakeela baieztatzen zen, ordenagailua medikuaren adimenaren luzapena izango balitz bezala. Dena den, hamazazpi urte geroago, NEJMan argitaratutako beste artikulu berri batean egile berberak onartu behar izan zuten zaila izango litzatekeela iragarpen hori betetzea. 1990an, berriz, Miller-ek eta Masarie-k azaldu zuten aurreko planteamenduan oinarritzko arazo bat zegoela, dena zegoelako bideratuta “Delfosen Orakulo” antzeko bat lortzera, hau da, medikuak informazioa sartu eta ordenagailuak, magia antzekoa eginez, diagnostikoa eta pronostikoa asmatuko litzatekeela. Bi egile horiek, ordea, beste ikuspuntu berri bat proposatzen zuten: ordenagailuen sistemak “katalizatzaile” bezala erabiltzea medikuari laguntzeko; hots, Adimen Artifiziala (AI, ingelesez) profesionaleri oztopoak gainditzeko laguntzeko tresna baliagarria izan zedila, medikua ordezkatu beharrean. Ikuspuntu berri horren arabera, “makina”, medikuaren ordezkaria izan beharrean, osasun-taldeari pazientearen ingurukoerabaki onenak hartzen laguntzen dion ezinbesteko baliabidea izan beharko luke.

b) Egoera aproposa munduko datu errealekin lan egiteko

Gaur egun aukera ezin hobea dugu erronka hau gauzatzeko: gaur egungo osasun-arloko informazio-sistemak izugarri hobetu dira, historia klinikoa aspalditik dago digitalizatua eta egunero osasun-arretaren inguruko informazio edo datu ugari gordetzen dira gure datu-baseetan. Egunero pilatzen diren datu horiek egituratuak edo ez-egituratuak izan daitezke eta iturri anitzetatik jaso daitezke. Diagnostiko kodeak, laborategiko analisiak edo ingresu kopurua datu egituratuaren adibide dira. Aldiz, alta-txosten batean medikuak idatzitako testua, anatomia patologikoko lagin bat, elektrokardiograma batek emandako emaitza edo erresonantzia magnetiko batek emandako argazki bat datu ez egituratuaren adibideak izango lirake.

Osasun-arretaren prosezuan sortutako datuak, beraz, *Mundu Errealeko Datu* deitzen dira, ingelesez *Real World Data* (RWD). *Food and Drugs Association* (FDA) delakoak emandako definizioaren arabera, RWD horiek pazientearen osasunari edota emandako osasun-arretari buruzko datuak dira. Datuok ohiko osasun-arretaren ondorioz sortuak dira, eta prospektiboki zein denboran atzera eginez jaso daitezke. Hona hemen RWD datuak pilatzen dituzten iturri batzuk: historia kliniko elektronikoa, osasuneko datu-base administratiboak, gaixotasunen erregistroa, laborategia, irudiak, pazienteen nahien inguruko informazioa, pazienteak berak jakinarazitako emaitzak eta telemonitorizazioa.

FDAREN arabera, RWDEN analisiaren ondoren ateratako ebidentzia *Mundu Errealeko Ebidentzia* litza-teke, ingelesez *Real World Evidence*(RWE).

Datu-base izugarri handiak azkar sortzeko eta interpretatzeko gaitasuna esponentzialki handitu da. Ordenagailuen “ikasteko ahalmenak”, hizkuntza naturaletik datuak ateratzeko gaitasunak, eta historia kliniko elektronikoaren bilakaerak iraultza ekarri dute RWD datuak eskuratzeko eta interpretatzeko erari dagokionez, osasuna hobetzeko bidean. Horri gehitu behar zaio, alde batetik, pazienteek eurek daramatzaten osasun-konstanteak neurtzeko tresnak, gero eta gehiago erabiltzen direnak, eta beste-tik, Facebook eta Twitterren antzeko sare sozialeetatik eskainitako informazioa. Denek ere, izugarri aberastu ditzakete gaur egungo datu-baseak, adibidez, iragarpenak egiteko.

RWD horiek erabili daitezke, besteak beste, gaixotasunen epidemiologia ulertzeko; osasun-arreta eta pazienteen beharrak nolakoak diren aztertzeko; tratamenduen efektibitatea eta segurtasuna eba-luatu eta monitorizatzeko; osasun-arretaren kalitatea ebaluatzeko eta bere joera denboran ikusteko; benchmarking egiteko edo osasun-iragarpenak egiteko. Beste aldetik, denbora errealean ebidentzian oinarritutako medikuntzan, denbora errealean pazienteen monitorizazioan eta tratamendu berrien onarpenean aurrerakuntzak lortzen ari dira.

c) Abantailak

Nahiz eta Ausazko saiakuntza klinikoak (RCT) jarraitu izaten tratamenduen efikazia/efektibitatea eta segurtasuna ebaluatzeko gaur egun dugun tresnarik sendoena (gold estandarra), RCTetatik sortutako ebidentzia ez da nahikoa etengabe medikuntzan sortzen diren galdereei erantzun azkarra emateko, eta horrek aldakortasuna eta ziurgabetasuna eragiten du eguneroko osasun-arretan. RWD datuek, zentzu honetan, abantaila dexente eskaini dezakete RCTekin alderatuta: merkeagoak eta azkarragoak izan daitezke (denbora errealean sortutako ebidentzia); RCTek erantzun gabe uzten dituzten zenbait galderei erantzuna emateko gaitasuna omen dute; normalean, RCTetan saiakuntzatik kanpo geldit-zen diren paziente taldeen inguruko ikerketak RWDekin jorratu daitezke; askotan, RCTek egiten ez duten konparaketa, merkatuan dauden bi produktuen artekoa, RWDekin egin daiteke; RWD datuak erabiliz, medikamentuen benetako efektibitatea aztertu daiteke, beraz, ebidentzia sortu dezakete.

RCTek, RWDekin konparatuz, agertzeko epe luzea behar duten osasun-gertaerak aztertzeko zailtasunak dituzte, batez ere, RCTak garestiegi suertatzen direlako, gaixotasun arraroekin gertatzen den bezala; medikuntza pertsonalizatua dela RCTak gero eta konplexuagoak eta, berez, aurrera ateratzeko zailagoak dira; RWDek eman ahal diote erantzuna teknologien eta farmakoen efektibitate eta segurtasunaren monitorizazioaren beharrari; RWDek, halaber, aldi berean ematen diren tratamenduen arteko inter-akzioak eta gaixotasunen arteko bata bestearen eraginei buruzko datu baliagarriak eskaini ditzakete.

Nolabait RWE eta RCT elkarren osagarri dira, RCTek barne baliozkotasuna daukate ezaugarritzat, eta RWE-en bidez ateratako ondorioak, berriz, orokor egin daitezke (kanpo baliozkotasuna). Alde horretatik, RWD erabiliz diseinatzeko diren saiakuntza kliniko pragmatikoen (PCT) inportantzia handitu da, saiakuntza mota hauek mundu errealeko datuak (ohiko osasun-arretan sortutako datuak) eta RCTen ausazkoa konbinatzen baitituzte, beraz, RWDak erabiltzeko aukera berriak emanez.

d) Oztopoak

Dena den RWDekin lan egiteak badu ahuleziarik, besteak beste, ikerkuntza kliniko egiteko prozedu-ren optimizaziorik eza, datu-base ezberdinen arteko interoperabilitate falta (adibidez, historia kliniko elektroniko eta laborategiko datu-baseak) eta metodologia sendoa eta estandarizatuaren falta.

Badago RWE hori kolokan jartzen duten zenbait faktore: kontrolatzen ez diren nahasketa-faktoreak; datuen kalitateari buruzko zalantzak; emaitzen zehaztasuna eta fidagarritasuna (informazio eta

Hitzaldiak: lehen mahai-ingurua

aukeratze isurien arriskua); argitaratze-alborapena; analisi egokiak eta metodologia aproposak egin ditzaketen adituen falta; onartutako metodologia estandarizatu baten falta; “data mining”: datu-meatzaritzaren arriskua (analisiak eta analisiak egitea, nahi diren emaitzak lortu arte); medikamentuak benetan hartzen ari diren ez jakitea; diseinuak eta ateratako emaitzen kalitateari buruzko zalantzak; pribatutasunaren eta segurtasunaren babesari buruzko zalantzak, osasun-datuak erabiltzerakoan.

RWDen potentziala ikusita nazioarteko zenbait instituzio saiatzen ari dira arestian aipatutako desabantailak murrizten eta interes-taldee mesfidantza sorrarazten dizkien zalantzei konponbide bat aurkitzen: interes-taldeen RWEa kontuan har dezaten, erabakiak hartu aurretik RWEa lortzeko prozesu osoa ulertu behar dute, pausoz pauso, zer galderari erantzuna eman nahi zaion zehaztuz lehenengo, eta emaitza eta ondorioekin jarraituz:

Zer ebidentzia-maila behar da RWEak interes-taldeen planteatutako helburuari erantzuna emateko? Adibidez, medikamentu edo teknologien arteko efektibitatea konparatzeko eta horren arabera efektiboa ez den teknologia bat osasun-sistematik kanpo uzteko, behar den ebidentzia-maila altuagoa izan beharko da gaixotasun baten prebalentzia aztertzeke behar den ebidentzia baino.

Zer galderari erantzun behar zaio? RWDekin erantzun behar den galdera zehaztu behar da eta hipotesia sortu (PICO metodologia, adibidez). RWEa sortzeko erabiliko diren datuak eta metodologia egokia izan behar dira, baina hori ez da nahikoa; interes-taldeen RWE onartzeko aukera gehiago edukitzeko (gero haiek erabaki politiko edo klinikoak hartzeko), beharrezkoa da aurretik interes-taldeen eztataditza jarraituko den metodologia galderei erantzuteko.

Datuen garbiketa eta zehazpena: RWD datuekin ateratzen diren ondorioak edo ebidentzia interes-taldeen onartzeko, datuak ulertu eta garbitzea funtsezkoa da. Horretarako ezinbestekoa da datuen iturriak ezin hobeto ezagutzen dituzten profesionalak ikerketa-prozesuan hasieratik parte hartzea. Datu-base guztiak dituzte bere isuriak, berezitasunak eta aldakortasuna. Hau dela eta, akatsak egon daitezke, adibidez, populazioa definitzeko orduan, interbentzioak edo gertaerak (*outcome*) definitzeko orduan, erabilitako irizpideekin. Interesgarria izan daiteke datuen hiztegi bat izatea. Oso garrantzitsua da datuen balioztatze zehatzak egitea (*crossvalidation*). Interes-taldeen datuen transformazio-prozesu osoa jarraitzeko gai izan behar dute, hau da, RWD datu-base behin betikora iristeko datuek jaso dituzten transformazio guztiak argi egon behar dira, era honetan datu nagusiak nondik datozen argi gera dadin. Behar den ebidentzia-maila gero eta altuagoa izan, orduan eta datu garbiketa eta zehazpen prozesu zorrotzagoa egin beharko da.

e) Metodologia

Hainbat erakunde ahaleginak egiten ari dira RWEaren analisia egiteko jarraitu behar diren pauso nagusiak adierazten eta estandarizatzen. Erabilitako metodologiak lortu beharko luke RWEa lortzeko diseinatzen diren behaketan oinarritutako azterketen desabantailak murrizten. Gaur egun badaude emaitzen zehaztasuna arriskuan jartzen duen nahasketa-faktoreen eragina gutxitzeko metodoak (*propensity score matching* delakoa, eta abar). RWEa sortzeko metodologiak jarraitu behar dituen oinarritzko elementuez aparte, ebidentzia-maila altua beharrezkoa den kasuetan metodologiak baldintza gehiago bete beharko ditu. Baldintza horietatik nagusienak gardentasuna eta zehaztasunak dira, eta horretarako zenbait pauso proposatzen dira: kanpotik etorritako aditu bat; analisiaren protokoloa argitaratu edo erregistratzea analisia egiten hasi aurretik; arestian aipatu bezala, datuen iturria eta datuak nola eta zer baldintzetan sortzen diren ondo ezagutzen duen profesional bat; datuen garbiketa zorrotza eta transformazio-prozesu zehatza egin, gero populazio, interbentzio eta emaitzen definizioa fidagarriak eta estandarizatuak izan daitezen (aldagaien estandarizazioa ez egitearen arriskuaren adibide bat farmako batekiko atxikimendua definitzeko erabiltzen diren neurri ezberdinak dira). Erabilitako definizioaren arabera, emaitzak erabat ezberdin sor daitezke. RWE definizio edo neurri

estandarizatuak erabili behar dira, eta garbi azaldu interes-taldeei; beraz, definizio estandarizatu horietatik aldenduz gero, argi azaldu beharko da zergatik izan den.

f) Análisiak egiaztatu

Análisien egiaztapena prozesuan pausorik erabakigarriena da interes-taldeek azkenik RWEa onartze-ko eta kontutan hartzeko, hau da, RWEak sinesgarritasuna izatea. Emaizten egiaztapena egiteko era ezberdinak daude, adibidez, metodologia eta análisis ezberdinak jarraituz ondorio berdinak ateratzea; emaitza berberak lortzea metodologia berdina erabiliz baina datu-base ezberdinekin; zabaltzea erabilitako análisisaren kodea kanpoko interes-taldeekin; egiaztapena hirugarren partaide batekin egitea; nazioarteko aldizkari on batean argitaratzea (horrek errazten baitu adituen ebaluaketa, metodologia eta emaitzak erakustea eta eztabaida egitea).

Erabakiak hartu: RWE prozesu osoa ulertu eta onartu ondoren lortutako ebidentzia berri hau beste ebidentzia iturriekin elkartu behar da. Klinikoez, pazienteek eta beste interes-taldeek jakin behar dute erabakiak hartzeko RWEak izan duen rola.

g) Ondorioak

Datu-base izugarri handiak azkar sortzeko eta interpretatzeko gaitasuna esponentzialki handitu da. Ordenagailuen “ikasteko ahalmena” eta historia kliniko elektronikoaren bilakaera iraultza bat izan da RWD datuak eskuratzeko eta interpretatzeko eran. RWEak RCTek emandako ebidentzia hutsuneak osatu ditzake, baina horretarako RWEa sortzeko jarraitu den prozesu osoa gardena izan behar da: garbi utzi behar da aurretik zein den helburua, zein den erantzun nahi den galdera; datuen garbiketa eta transformazio-prozesua zehaztu eta aldagaiak sortzeko definizio estandarizatuak eman behar dira; análisis egokiak egin eta ateratzen diren emaitzak egiaztatu behar dira metodologia ezberdinez baliatuz, azkenik klinikoan, pazienteen eta beste interes-taldeen oniritzia lortzeko eta, ondorioz, osasun-arreta hobetzeko benetako baliabide bat izateko.

h) Bibliografía

Schwartz WB. Medicine and the computer. N Engl J Med 1970;283:1257–64.

Schwartz WB, Patil RS, Szolovits P. Artificial intelligence in medicine. Where do we stand? N Engl J Med 1987;316: 685–8.

Miller RA, Masarie FE. The demise of the Greek Oracle model for medical diagnostic systems. Methods Inf Med 1990;29:1–2.

FDA. (2017). Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM513027.pdf