

3

Reevaluación de medicamentos

Álvaro Pousada-Fonseca
Hilario Martínez-Barros
Jorge Pedreira-Bouzas
M^a Dolores Fraga Fuentes





Álvaro Pousada-Fonseca

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid.



Hilario Martínez-Barros

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Unidad de bioestadística clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal
de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).



Jorge Pedreira-Bouzas

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.



M^a Dolores Fraga Fuentes

Jefa de Servicio de Farmacia. Dirección General de Planificación, Ordenación e
Inspección Sanitaria y Farmacia. Consejería de Sanidad. Toledo.

Índice

1. Introducción. La reevaluación en el ciclo de vida del medicamento
2. La reevaluación en el marco jurídico español
3. La reevaluación regulatoria y la farmacovigilancia
4. Reevaluación de tecnologías sanitarias. Más allá de la reevaluación regulatoria
5. El papel de la evidencia generada en vida real en la reevaluación
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1. Introducción.

La reevaluación en el ciclo de vida del medicamento

La reevaluación de medicamentos es una de las fases que conforman su ciclo de vida. Este ciclo se puede dividir en un primer período de investigación y desarrollo, seguido de un proceso de autorización, comercialización y financiación (si procede) y, finalmente, de su uso en la práctica clínica habitual. Es precisamente en estas etapas finales, durante su uso generalizado, donde se enmarca la reevaluación. Su implantación está orientada a **valorar de forma actualizada** la calidad, efectividad, seguridad y eficiencia a la luz de nueva evidencia. La **Figura 1** ilustra las distintas **etapas del ciclo de vida del medicamento**, destacando la zona potencial en la que se pueden desarrollar distintos tipos de reevaluación.

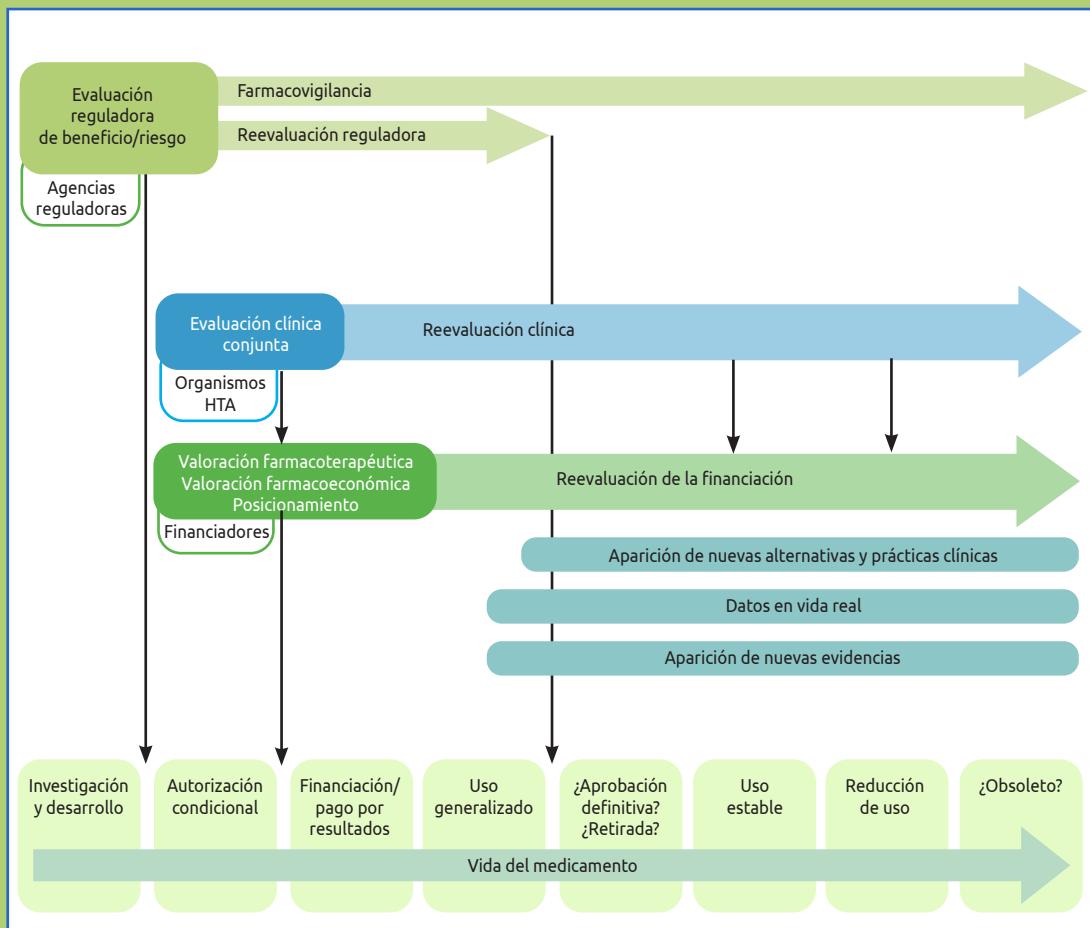
La investigación y el desarrollo de medicamentos tienen como objetivo generar conocimiento acerca de su calidad, eficacia y seguridad para mejorar la prevención, diagnóstico, alivio o curación de enfermedades¹. Estas fases constituyen el elemento básico para que los medicamentos puedan ser autorizados por las agencias reguladoras. La investigación clínica con medicamentos se

suele agrupar en tres fases consecutivas: fase I, que tiene como objetivo establecer parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y detectar signos de toxicidad; fase II, donde se estudia de forma preliminar la eficacia en pacientes con enfermedad; y fase III, que son los estudios confirmatorios de eficacia y seguridad. En conjunto, este proceso tiene una duración aproximada de 8-10 años².

Existen diferentes vías para la autorización¹: procedimiento nacional, descentralizado, reconocimiento mutuo y centralizado. La autorización por procedimiento centralizado representa el 25,5% del total³, es la vía más habitual para los medicamentos innovadores y es obligatoria para medicamentos destinados al tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas y para medicamentos de terapia avanzada o medicamentos huérfanos, entre otras⁴.

Tener autorización de comercialización no implica que el medicamento se comer-

F01



HTA: evaluación de tecnologías sanitarias (*health technology assessment*).

Figura 1.

Vida del medicamento y zona potencial de reevaluación. La reevaluación puede activarse en distintas fases de la vida del medicamento y desde distintas perspectivas. (Elaboración propia).

cialice en todos los estados miembros ni al mismo tiempo, esta decisión depende del laboratorio comercializador. Además, su disponibilidad dependerá en gran medida de la resolución favorable sobre precio y financiación, cuyos criterios difieren de los de autorización.

Existen otros dos tipos de autorización, la autorización de comercialización condicional (*conditional marketing authorisation*)⁵ y la autorización bajo circunstancias excepcionales (*authorisation under exceptional circumstances*)⁶, en los que la reevaluación tiene especial relevancia, debido a la limitada evidencia inicial y a los **requisitos posautorización exigidos** por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, European Medicines Agency).

Sin embargo, los requisitos posautorización y la reevaluación no son exclusivos de estos dos tipos especiales de autorización. La **farmacovigilancia** es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez autorizados⁷, momento en que pasa a administrarse a un número mayor y más heterogéneo de pacientes. Esto, junto a un mayor periodo de seguimiento, puede precipitar la detección de eventos adversos no identificados en las fases de desarrollo del medicamento por su escasa incidencia, por la exposición concomitante a otros medicamentos o bien por la latencia entre la exposición y el efecto adverso. Tras su detección, puede ser necesario ejecutar acciones para mantener un balance beneficio/riesgo positivo.

Paralelamente, cabe destacar la **evaluación de tecnologías sanitarias** en el momento de decidir su incorporación a la financiación pública. Un nuevo medicamento puede presentar un balance positivo frente a las alternativas y concluir el proceso con una resolución de financiación favorable. No obstante, esta no debe considerarse una decisión definitiva. A lo largo del ciclo de vida del medicamento, la disponibilidad de nueva evidencia, la aparición de alternativas que pueden ofrecer ventajas adicionales (en conveniencia, coste, seguridad y/o eficacia), entre otros factores, pueden justificar la necesidad de **una reevaluación adaptada al nuevo contexto**.

Así pues, es conveniente tener en cuenta que, debido a su naturaleza multidimensional (clínica, social, ética y económica), la reevaluación debe adaptarse al contexto en el que se lleva a cabo. Cabe distinguir dos enfoques distintos. Por un lado, el proceso de reevaluación realizado por las agencias reguladoras (**reevaluación regulatoria**), cuyo objetivo es evaluar la relación beneficio/riesgo. Por otro, la reevaluación realizada por los órganos financiadores de los Estados o agencias evaluadoras (**reevaluación de tecnologías sanitarias** [HTR, *health technology reassessment*]), cuya competencia se centra en las decisiones de reembolso, política farmacéutica y contexto social, es decir, en el análisis del valor clínico y económico (*value for money*) de las tecnologías⁸.

2. La reevaluación en el marco jurídico español

Actualmente, en España **no existe un plan estructurado ni una legislación o normativa específica sobre reevaluación**. Pero sí pueden encontrarse aspectos relacionados con ella en el marco normativo y en algunas guías institucionales.

La legislación vigente

La principal norma del ordenamiento jurídico español en materia de medicamentos es la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹, junto con su texto refundido, el Real Decreto Legislativo 1/2015. Actualmente, se encuentra pendiente de aprobación un anteproyecto de Ley de los Medicamentos y los Productos Sanitarios, que previsiblemente sustituirá la normativa vigente.

Desde el ámbito regulatorio, el Real Decreto Legislativo 1/2015 establece, en su artículo 21, la obligación de **reevaluar el balance beneficio/riesgo** a los cinco años de la evaluación inicial. Además, establece la potestad

de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para suspender, revocar o modificar una autorización si existen razones de eficacia, seguridad, interés público o riesgo⁹. También contempla el seguimiento poscomercialización mediante farmacovigilancia y planes de gestión de riesgos, desarrollados en el Real Decreto 577/2013, por el que se **regula la farmacovigilancia** de medicamentos de uso humano¹⁰.

En cuanto a la reevaluación de tecnologías sanitarias, la normativa vigente establece que la inclusión y el mantenimiento de medicamentos en la prestación farmacéutica debe basarse en criterios técnicos y económicos. En el artículo 92.5, se establece la revisión periódica y actualización de la relación de los medicamentos y productos sanitarios incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, de acuerdo con la evolución de los criterios de uso racional, los conocimientos científicos, la aparición de nuevos medicamentos de mayor utilidad terapéutica o la aparición de efectos adversos que hagan variar la relación beneficio/riesgo

y los criterios incluidos en los apartados anteriores⁹.

El Real Decreto 1030/2006, que regula la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, contempla la exclusión de la tecnología de la cartera **cuando haya evidencia** de falta de eficacia, efectividad, eficiencia, un balance beneficio/riesgo desfavorable, pérdida de interés sanitario por avances científicos o incumplimiento normativo¹¹.

La legislación que viene

El anteproyecto de ley¹² (ha finalizado el periodo de audiencia e información pública el 8 de mayo de 2025 y actualmente está en fase de valoración de las aportaciones) propone establecer por Real Decreto un **sistema de evaluación de la eficiencia de las tecnologías sanitarias**, alineado con el Reglamento (Unión Europea [UE]) 2021/2282. Este reglamento europeo establece un marco común de cooperación en **evaluaciones clínicas conjuntas**. Según su artículo 14, estas evaluaciones podrán **actualizarse** si el informe inicial lo contempla o si lo solicitan los Estados miembros con nueva evidencia disponible¹³. Por su parte, el Reglamento de Ejecución (UE) 2024/1381 desarrolla estos procedimientos, detallando los supuestos que justifican una actualización, los plazos máximos y la reutilización de los agentes implicados en la evaluación previa, con el fin de mantener las evaluaciones clínicas conjuntas actualizadas¹⁴.

El Proyecto de Real Decreto sobre evaluación de tecnologías sanitarias, también pendiente

de aprobación, regula el procedimiento para decidir sobre incorporación, financiación, reembolso, precio o desinversión. En su artículo 17, prevé la **revisión de las evaluaciones ante nueva evidencia, cambios económicos o innovación incremental**. Ante modificaciones sustanciales, el grupo de posicionamiento podrá emitir nuevas conclusiones, como la recomendación de desinversión o el uso condicionado a generación de evidencia en vida real¹⁵.

El anteproyecto de ley también introduce nuevos criterios, como la sostenibilidad del sistema o el impacto de las indicaciones múltiples en la financiación de medicamentos. Reconoce, además, la incertidumbre en los análisis de coste-efectividad e impacto presupuestario. Sobre esta base, se podrá revisar el precio o modificar las condiciones de financiación de medicamentos ya incluidos en la prestación. Se prevé el desarrollo reglamentario de una metodología específica y la publicación de guías técnicas que regulen la aplicación de los criterios de financiación¹².

La primera de estas guías, la *Guía de Evaluación Económica de Medicamentos* (publicada en marzo de 2024 por el Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica), dedica un apartado a la reevaluación, definida como una revisión continua de la evaluación inicial ante nuevas condiciones que puedan afectar al precio, financiación o acceso. Esta debe seguir los principios metodológicos de la guía y comparar la nueva evidencia con la evaluación original¹⁶. En la **Tabla 1** se recogen las **recomendaciones establecidas por la guía en el proceso de reevaluación**.

T01

Tabla 1.

Recomendaciones para la reevaluación según la *Guía de Evaluación Económica de Medicamentos (2024)*¹⁶.

Recomendación	Descripción
Condiciones para iniciar una reevaluación	Se considerará la reevaluación cuando se estime que existan nuevas condiciones que pueden afectar de forma relevante al resultado de la evaluación original y, por tanto, a las decisiones de precio y financiación y acceso de esta en el SNS español.
Justificación	La reevaluación se justificará adecuadamente en base a la relevancia de la nueva información o condiciones disponibles.
Marco metodológico	La reevaluación se llevará a cabo en base a las mismas recomendaciones y consideraciones metodológicas incluidas en la guía de evaluación económica.
Comparación estructurada	La reevaluación integrará los elementos relevantes que puedan afectar al resultado y a las incertidumbres identificadas en la evaluación anterior y comparará sus resultados con el resultado inicial a fin de adecuar, de forma transparente, las decisiones de precio, financiación y acceso existentes.
Identificación de incertidumbres	Para facilitar los procesos de reevaluación, en la evaluación original o anterior, se identificarán las áreas de incertidumbre para detectar las necesidades de evidencia adicional a la disponible en el momento de la evaluación y para diseñar procesos y solicitudes formales de recopilación de información que permitan la implementación de etapas posteriores de reevaluación.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

3. La reevaluación regulatoria y la farmacovigilancia

La reevaluación regulatoria

Cuando se autoriza un medicamento, se aplican medidas para **monitorizar** que el balance beneficio/riesgo siga siendo favorable. Estas cobran especial importancia en las autorizaciones condicionales y bajo circunstancias excepcionales⁵, pensadas como vías aceleradas y flexibles para medicamentos dirigidos a necesidades médicas no cubiertas. En la **Figura 2** se muestra la **proporción de autorizaciones especiales (condicionales y excepcionales) concedidas por la EMA en los últimos años**.

Los medicamentos, para ser autorizados por estas vías, deben tratar enfermedades graves, debilitantes o amenazantes para la vida (incluidos medicamentos huérfanos) o estar destinados a situaciones de emergencia en salud pública. Las autorizaciones condicionales, válidas por un año y renovables, exigen completar datos que confirmen un balance beneficio/riesgo positivo, pudiendo transformarse en autorizaciones estándar. Las autorizaciones bajo circunstancias excepcionales

se conceden cuando no es factible reunir información completa y requieren una revisión anual. Un ejemplo representativo de reevaluación en este contexto es el caso de olaratumab, aprobado condicionalmente para sarcoma avanzado de tejidos blandos en 2016 tras un ensayo fase Ib/II. El estudio fase III ANNOUNCE no confirmó sus beneficios, y la autorización fue revocada en 2019¹⁷.

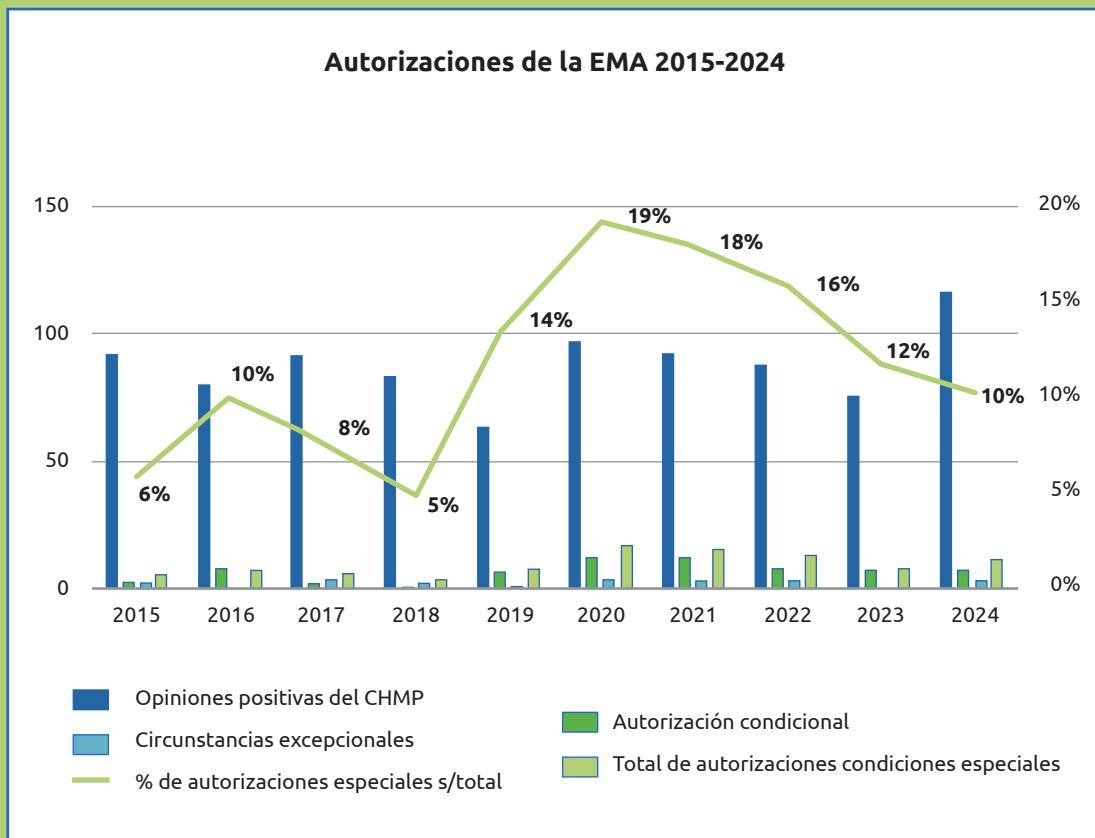
La Food and Drug Administration (FDA) dispone de un mecanismo similar, la aprobación acelerada (*accelerated approval*). Cramer *et al.*¹⁸ analizaron los fármacos oncológicos aprobados bajo este procedimiento entre 1992 y 2023, identificando 18 medicamentos con 23 indicaciones revocadas. En 13 casos hubo solicitud en la EMA: tres fueron rechazadas, una revocada y nueve seguían autorizadas en Europa hasta abril de 2023. El estudio pone de relieve las diferencias regulatorias entre agencias al manejar la reevaluación.

Otro fármaco cuya trayectoria es interesante desde el marco regulatorio es belantamab

F02

Figura 2.

Proporción de autorizaciones especiales (condicionales y bajo circunstancias excepcionales) concedidas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) entre 2015 y 2024 sobre el total de nuevas opiniones positivas de medicamentos del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*). (Elaboración propia).



mafodotina. Recibió autorización en agosto de 2020 por ambas agencias reguladoras como quinta línea de tratamiento para mieloma múltiple, según los datos obtenidos en un ensayo fase II, y fue posteriormente revocado (en febrero de 2023 por la FDA y en febrero de 2024 por la EMA¹⁹) en base a los resultados negativos del ensayo clínico fase III confirmatorio DREAMM-3. Más recientemente, en la reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) del mes de mayo de 2025, se emitió una opinión positiva para conceder la autorización de comercialización²⁰ a dos indicaciones diferentes, de acuerdo con los resultados de sendos ensayos clínicos fase III (DREAMM-7²¹ y DREAMM-8²²).

Este último caso ejemplifica cómo las valoraciones acerca de la eficacia y seguridad de los medicamentos **evolucionan durante su ciclo de vida a medida que disponemos de nuevos datos**. En este contexto, es **fundamental disponer de datos maduros para disminuir la incertidumbre en los pacientes, especialmente en aprobaciones aceleradas o tempranas**. Por su parte, las diferencias descritas por Cramer *et al.*¹⁸ ponen de manifiesto la complejidad de estos casos y su aplicación práctica.

En todo caso, las revocaciones no deben interpretarse como fracasos, sino como parte del proceso. A medida que aumenta el conocimiento del fármaco, puede optimizarse el uso del mismo (población diana, lugar en la terapéutica, combinación con otros agentes, posología...). Lo esencial es que el proceso sea **garantista**: reservado a enfermedades sin alternativas, con mecanismos novedosos y datos preliminares prometedores. Estos deben ser respaldados posteriormente por en-

sayos confirmatorios con variables sólidas centradas en el paciente y en plazos razonables.

La farmacovigilancia

La farmacovigilancia es un componente clave de la reevaluación regulatoria. Todos los medicamentos están sujetos a ella, pero algunos requieren un seguimiento adicional¹⁰. En ese caso, están identificados con un triángulo negro invertido en la ficha técnica y el prospecto. Esto aplica a principios activos nuevos, biológicos, autorizaciones condicionales y excepcionales o fármacos que necesitan estudios adicionales de seguridad. El listado se actualiza mensualmente por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la EMA²³.

Actualmente, todo solicitante ha de contar con un sistema adecuado de farmacovigilancia, documentado en el archivo maestro y resumido en la solicitud de autorización. También debe disponer de un **plan de gestión de riesgos** que detalle las actividades para identificar, prevenir o minimizar los riesgos del medicamento, así como evaluar la efectividad de estas medidas. Además, debe realizar los estudios poscomercialización exigidos y recopilar toda la información de seguridad en informes periódicos⁷. A través de la farmacovigilancia se logra identificar, caracterizar y cuantificar los riesgos asociados a los medicamentos y, en último término, evaluarla y tomar decisiones al respecto. Como resultado, es necesario comunicar al público esta información sobre seguridad. Existen diversos medios por los que se comunican los riesgos asociados a los medicamentos. La **Tabla 2** resume los **principales instrumentos utilizados para comunicar estos riesgos**.

T02

Tabla 2.

Medios de comunicación de riesgos asociados a medicamentos⁷.

Medio	Descripción	Ejemplo
Notas informativas	Publicadas por la AEMPS. Información concisa sobre la seguridad de los medicamentos o precauciones para minimizar riesgos.	Durante el año 2024 se publicaron 5. La primera de ellas fueron las recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna ⁶⁸ .
Materiales sobre prevención de riesgos	Destinados a informar a profesionales y pacientes sobre medidas para prevenir o minimizar riesgos relevantes. Complementan la ficha técnica y el prospecto. Los elabora el titular de la autorización y la AEMPS revisa su contenido.	En 2024 se publicaron 96. Un ejemplo es la guía para profesionales sanitarios de talquetamab para informar y facilitar la detección, monitorización y manejo del síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras ⁶⁹ .
Cartas de seguridad	Comunicaciones individualizadas a profesionales sanitarios con información de seguridad relevante. Su contenido, calendario, destinatarios y materiales complementarios se acuerdan entre el titular y la AEMPS.	En 2024 se enviaron 10, la primera de ellas fue la de medicamentos con etopósido para perfusión: aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión cuando se utilizan filtros en línea durante la administración de etopósido ⁷⁰ .
Boletines de farmacovigilancia	Nueva información de seguridad procedente de la evaluación de datos de medicamentos comercializados en España y otras publicaciones de la web de la AEMPS.	Tienen periodicidad mensual. En el boletín del mes de diciembre de 2024 ²⁴ , se informa de que se han notificado casos de hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal con azatioprina, y que se ha incorporado a la ficha técnica como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Modificaciones en la ficha técnica

Como resultado del proceso de farmacovigilancia, puede ser necesario actualizar el expediente de autorización y la ficha técnica (indicaciones, posología, contraindicaciones, reacciones adversas y precauciones, incluyendo embarazo y lactancia) o restringir su uso (por ejemplo, uso hospitalario). En este sentido, los boletines mensuales de seguridad recogen información nueva de farmacovigilancia, que en algunos casos ya se ha implementado, y en otros, se incorporará próximamente a las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos. Por ejemplo, en el boletín del mes de diciembre de 2024²⁴, se informa que se han notificado casos de hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal con azatioprina y que se ha incorporado a la ficha técnica como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

Las modificaciones de las condiciones de uso y de la ficha técnica no responden únicamente a cuestiones de seguridad, sino que reflejan el análisis global del balance beneficio/riesgo. Se puede ilustrar este procedimiento en las recomendaciones emitidas por el CHMP en la reunión de mayo de 2025²⁵, que pretenden optimizar el uso de azitromi-

cina y minimizar el desarrollo de resistencias. Tras una revisión exhaustiva de estudios clínicos, datos de resistencia y guías clínicas, el comité recomendó modificar la mayoría de los usos autorizados de los medicamentos con azitromicina. Se suspendieron aquellas indicaciones en las que los beneficios no superaban a los riesgos²⁶.

La ficha técnica puede modificarse para ajustar la posología, como en el caso de pembrolizumab, que pasó de 2 mg/kg a una dosis fija de 200 mg cada tres semanas tras estudios farmacocinéticos, sin nuevos ensayos clínicos²⁷. También puede ampliarse para incluir subgrupos dentro de la indicación original, para emplearse en estadios más precoces, o en combinación con otros tratamientos o con una indicación completamente distinta.

Por último, también puede modificarse la ficha técnica por razones técnicas o de fabricación. Por ejemplo, ribociclib, inicialmente autorizado para enfermedad avanzada, fue aprobado en el escenario adyuvante, lo que implicó requisitos más estrictos sobre nitratos. Esto motivó una actualización en las condiciones de conservación: de temperatura ambiente pasó a permitir refrigeración (hasta diez meses) o conservación por debajo de 25 °C (hasta dos meses)²⁸.

4. Reevaluación de tecnologías sanitarias. Más allá de la reevaluación regulatoria

Qué es y qué no es la reevaluación de tecnologías sanitarias

Una de las definiciones más empleadas de reevaluación de tecnologías sanitarias fue propuesta en 2012, durante la plenaria inaugural del Foro de Políticas de Salud del *Health Technology Assessment International*²⁹. Se definió como una “**evaluación estructurada y basada en la evidencia de los efectos clínicos, sociales, éticos y económicos de una tecnología actualmente utilizada en el sistema de salud, para informar acerca del uso óptimo de esa tecnología en comparación con las alternativas**”. Su objetivo es el mismo que el de la evaluación, optimizar el uso de las tecnologías sanitarias disponibles. La principal diferencia entre ambas radica en la aplicación a tecnologías ya en uso. Es decir, se trata de una evaluación dinámica.

Algunos de los términos más relevantes en el contexto de la reevaluación aparecen recogidos en un informe de la agencia canadiense (CADTH, Canadian Agency for Drugs

and Technologies in Health)⁸. Estos no son sinónimos de la reevaluación, pero están relacionados con ella y pueden ser resultados del proceso. **La Tabla 3 resume** estos **conceptos**, incluyendo **la desfinanciación, la desimplementación, la desadopción y la reasignación de recursos**.

La reevaluación es distinta de estos conceptos y otros como desmantelamiento, que despiertan controversia, sensación de pérdida de derechos y temores a recortes. Por el contrario, sus objetivos pueden lograrse disminuyendo, aumentando o manteniendo los niveles de uso actuales³⁰.

La reevaluación de tecnologías sanitarias en la práctica, ¿qué está pasando?

Pese a la necesidad de incorporar la reevaluación como parte de las estrategias de uso racional de los medicamentos y de la eficiencia de los sistemas sanitarios, **la experiencia nacional e internacional muestra que su**

T03

Tabla 3.

Conceptos relacionados con la reevaluación de tecnologías sanitarias.

Término	Definición
Desfinanciación/ desinversión (<i>delisting/ disinvestment</i>)	Proceso por el que se retiran, total o parcialmente, los recursos sanitarios asignados a tecnologías que ofrecen escaso beneficio en relación con su coste. Puede implicar la retirada completa o parcial, así como modificaciones contractuales, restricciones o sustituciones.
Desimplementación/ desincentivación (<i>de-implementation</i>)	Reducción o eliminación estructurada del uso de prácticas clínicas de bajo valor, mediante intervenciones como formación o incentivos/desincentivos económicos.
Desadopción (<i>de-adoption</i>)	Abandono o rechazo de una práctica previamente incorporada al sistema sanitario.
Reasignación de recursos (<i>resource reallocation</i>)	Redistribución de fondos desde tecnologías ineficientes hacia otras de mayor valor, dentro de un presupuesto limitado, sin necesidad de aplicar recortes presupuestarios generales.

implementación real es limitada. Así se explica en el informe elaborado por la agencia canadiense CADTH en el año 2019⁸, que recoge una revisión de las prácticas internacionales en materia de reevaluación.

En él se identificaron **procesos de reevaluación establecidos en cuatro de los nueve países estudiados**: Reino Unido, Francia, Australia y España. Sin embargo, **únicamente la Haute Autorité de Santé (HAS) en Francia realizaba revisiones periódicas** de las tecnologías financiadas públicamente para una posible reevaluación. En el resto de los países, se llevan a cabo cuando son solicitadas por las autoridades (*ad hoc*).

Francia realiza una reevaluación obligatoria **cada cinco años** de los medicamentos financiados por su sistema nacional de salud y que se dispensan en el ámbito ambulatorio (es decir, la oficina de farmacia). En ella se evalúa el nivel de beneficio clínico (*service médical rendu* o servicio médico prestado) y el valor terapéutico añadido (*amélioration du service médical rendu* o mejora del servicio médico prestado). Este proceso puede derivar en cambios en las condiciones de reembolso o exclusión de la financiación pública. Un ejemplo es la exclusión de reembolso de los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina) por parte el Ministerio de Sanidad francés en 2018³¹. Esta decisión fue adoptada tras tres procesos de reevaluación realizados por la HAS (en 2007, 2011 y 2016). Finalmente, se concluyó que dichos medicamentos ofrecían un beneficio clínico insuficiente³². También se realizan reevaluaciones *ad hoc* solicitadas por el Ministerio de Sanidad, el laboratorio farmacéutico o la HAS.

De acuerdo con el informe de la CADTH⁸, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del **Reino Unido** (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) cuenta con tres procesos para la reevaluación de tecnologías sanitarias: la evaluación de tecnologías (*technology appraisal*) sanitarias, los recordatorios de recomendaciones (*recommendation reminders*) y las guías de planificación sanitaria (*commissioning guidelines*). Estos dos últimos se consideran **reevaluaciones pasivas**, es decir, consisten en recomendaciones y guías que los clínicos pueden optar por seguir. Un ejemplo de estas recomendaciones pasivas se puede ver en las *policy guidance*³³ donde incluyen medicamentos que **no deben prescribirse** en ninguna circunstancia o solo en determinados casos dentro del Sistema Nacional de Salud británico (NHS, National Health Service). Dos fármacos incluidos en esta lista bajo la categoría **de no prescribir bajo ningún concepto es la glucosamina y el condroitín sulfato** (en España estos fármacos se usan y están financiados, a pesar de los razonables intentos de reevaluación y el consiguiente rechazo mediático³⁴). Estas recomendaciones que emite el NHS no están sujetas a ninguna obligación, y en el propio texto se subraya que la decisión final recae sobre el profesional sanitario.

En el caso de **España**, se señala que, si bien la posibilidad de llevar a cabo reevaluaciones está **contemplada en la legislación nacional, no existe un marco estructurado de alcance estatal**. Las únicas iniciativas identificadas corresponden al ámbito autonómico, concretamente a la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias (AVALIA-T) de Galicia y el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA, Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua). Estos organismos han desarrollado guías y herramientas

metodológicas para apoyar la reevaluación de tecnologías sanitarias en sus respectivas comunidades autónomas.

En general, el informe destaca que existe poca transparencia sobre los métodos utilizados para identificar, priorizar o investigar las tecnologías candidatas. Además, la mayoría de los países no cuenta con una estrategia clara ni recursos asignados específicamente al proceso de reevaluación. La **Tabla 4** sintetiza la **situación de los países analizados** en cuanto a la existencia de marcos formales de reevaluación y sus principales características.

Necesidad y desafíos de la reevaluación de tecnologías sanitarias

Para establecer el posicionamiento terapéutico y las condiciones de precio y reembolso de las tecnologías sanitarias, y en particular de los medicamentos, es necesario realizar una evaluación de eficacia y seguridad que trascienda el balance beneficio/riesgo, competencia de las agencias reguladoras³⁵. Esta evaluación posautorización incorpora **dimensiones sociales y económicas**, y es llevada a cabo por agencias evaluadoras, organismos estatales, comités autonómicos, sociedades científicas (como GENESIS- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [SEFH]) e incluso en el ámbito hospitalario en las comisiones de farmacia y terapéutica. Se trata de una evaluación estática, vinculada a un momento concreto en el tiempo. Ahí radican sus diversas limitaciones: escasez de evidencia (por ejemplo, en casos de aprobación acelerada, por uso de variables subrogadas, datos inmaduros o emergencias sanitarias),

cambios contextuales (como la aparición de nuevas alternativas terapéuticas) o disponibilidad de datos adicionales de seguridad. Estas circunstancias subrayan la necesidad de una **evaluación continua y adaptativa** a lo largo del tiempo: **la HTR**.

A pesar de esta necesidad, la realidad es que la reevaluación no se aplica de forma efectiva⁸. En el **ámbito de la farmacia hospitalaria** en España, resulta difícil pensar en casos de reevaluación de medicamentos que hayan tenido como resultado la modificación de las condiciones de financiación. Para ejemplificar este proceso, podemos remontarnos al año **2019**, cuando la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia decidió excluir **olaratumab** (para sarcoma de partes blandas avanzado) de la financiación. El ensayo fase III (había sido incluido en 2017 tras los resultados positivos de un ensayo fase Ib/II) **no pudo confirmar los resultados** obtenidos en las fases tempranas³⁶. Poco después, como se ha comentado previamente, la EMA recomendó retirar su autorización de comercialización¹⁷.

En este sentido, la **fase de ejecución** constituye el principal **reto** dentro del proceso de HTR, y se han identificado múltiples resistencias que dificultan su implantación efectiva^{30,37}. Entre ellas se encuentran: la falta de recursos, la ausencia de nueva evidencia de calidad suficiente, las reticencias por parte de diversos agentes implicados (industria, pacientes, profesionales sanitarios y responsables políticos) y su falta de implicación en el proceso, así como la escasa experiencia acumulada en el desarrollo de modelos de evaluación. En la **Figura 3** se recogen las **principales barreras a la reevaluación**.

T04

Tabla 4.

Resumen del grado de formalización de procesos de reevaluación de tecnologías sanitarias en los países analizados⁸.

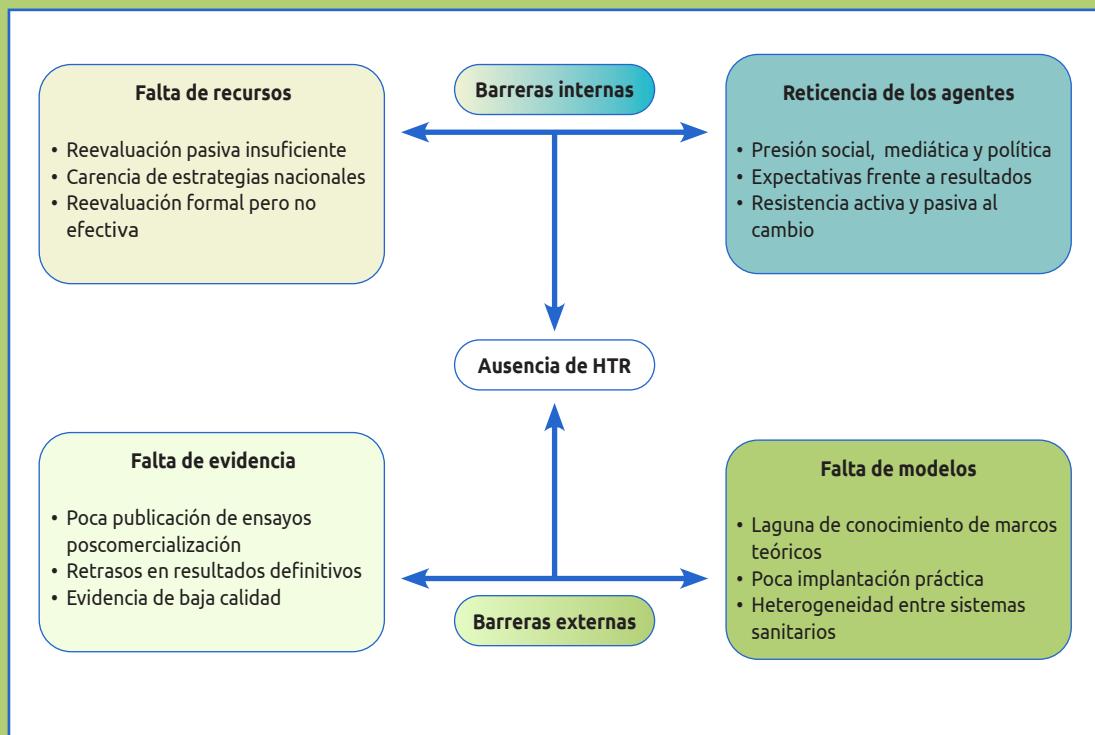
País	Agencias	Marco formal de HTR	Observaciones
Francia	Haute Autorité de Santé (HAS)	Sí	Reevaluación obligatoria cada cinco años de medicamentos ambulatorios financiados. También reevaluaciones <i>ad hoc</i> .
Reino Unido	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Parcial	Evaluación pasiva: recordatorios, guías, lista <i>do not do...</i>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Parcial	No existe un marco estatal estructurado, pero sí ejemplos de reevaluaciones <i>ad hoc</i> .
España	Axencia Galega de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias (AVALIA-T), Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua (OSTEBA).	Parcial	Iniciativas regionales. No existe un marco estatal estructurado.
Canadá	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS)	No	Sin marco formal; ejemplos puntuales. En proceso de instauración.
Estados Unidos	Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	No	No se identificó un marco formal de HTR.
Alemania	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	No	Puede reevaluar tecnologías en algunos casos, pero no existe un proceso sistemático establecido.
Nueva Zelanda	Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	No	No se identificó ningún proceso formal de HTR.
Finlandia	Finnish Medicines Agency (FIMEA)	No	No se identificó ningún proceso formal de HTR.

HTR: reevaluación de tecnologías sanitarias (*health technology reassessment*).

F03

Figura 3.

Principales barreras en la implantación de la reevaluación.
(Elaboración propia).



HTR: reevaluación de tecnologías sanitarias (*health technology reassessment*).

Falta de recursos

La evidencia de falta de efectividad o eficacia no ha demostrado ser suficiente para lograr la desimplementación de prácticas de bajo valor^{37,38}. Por ello, el enfoque de la **llamada reevaluación pasiva**⁸, basada en la publicación de recomendaciones para la retirada de una práctica, se ha mostrado **insuficiente** para propiciar la reasignación de recursos. Para obtener resultados tangibles, se ha subrayado la necesidad de disponer de recursos adecuados, reconocer el papel de los actores implicados y comprender el contexto sociopolítico³⁹. La carencia de recursos y de estrategias nacionales específicamente orientadas a la reevaluación dentro de los sistemas sanitarios⁸ supone una barrera para su desarrollo efectivo. En este sentido, iniciativas como el marco propuesto por la CADTH⁴⁰, que estableció la **reevaluación como objetivo clave del plan estratégico 2018-2021** o la **implantación de revisiones periódicas** (como las realizadas por la HAS⁸) son un ejemplo de las medidas necesarias para que la reevaluación no se limite a declaraciones de intenciones o legislación sin impacto real.

Falta de nueva evidencia

En los últimos años, y particularmente en ámbitos como la oncología o las enfermedades raras, la aprobación de medicamentos ha estado marcada por un **elevado grado de incertidumbre**. Esto es debido a los procedimientos de aprobación acelerada o a ensayos clínicos que emplean variables subrogadas⁴¹. En este contexto, el papel de la reevaluación adquiere especial relevancia, ya que permite revisar el posicionamiento terapéutico una vez que se dispone de nueva evidencia.

Sin embargo, para que la reevaluación pueda llevarse a cabo, es **imprescindible contar**

con evidencia de calidad suficiente. Un estudio reciente realizado en Alemania⁴² evaluó si la reevaluación de medicamentos huérfanos tenía impacto en la clasificación del beneficio clínico. Los resultados mostraron que, en la mayoría de los casos, las reevaluaciones no condujeron a una mejora del beneficio clínico. Por el contrario, la clasificación se mantuvo sin cambios o incluso se redujo. Al analizar qué elementos diferenciaban la evaluación inicial de la reevaluación, y cuáles influían más en la modificación del beneficio clínico, el único factor estadísticamente significativo fue la **disponibilidad de nuevos ensayos clínicos**, es decir, contar con evidencia robusta fue determinante para reconsiderar el beneficio clínico asignado. Desgraciadamente, no es habitual que se publiquen nuevos ensayos clínicos posautorización, lo que dificulta la reevaluación.

Por otra parte, la demora en la **publicación de los resultados finales** de ensayos clínicos con resultados inmaduros previos provoca que se estén utilizando durante años terapias subóptimas o incluso perjudiciales. En un estudio retrospectivo sobre fármacos oncológicos aprobados por la FDA entre 2001 y 2018, se observó que cuando los resultados finales fueron negativos, contradiciendo los resultados intermedios inmaduros, tardaron de mediana 3,3 años (2,2-4,5) en publicarse⁴¹. No es posible llevar a cabo una reevaluación de calidad sin la publicación definitiva de estos resultados.

Reticencias de los agentes

Ingvarsson³⁷ identifica los intereses de las farmacéuticas como uno de los obstáculos a la implementación de la reevaluación. Destaca los **incentivos económicos** a sanitarios y las estrategias para movilizar pacientes y

generar **presión social** contra la desimplementación. Esto, junto con las creencias firmes de algunos pacientes sobre determinadas prácticas sanitarias, puede generar una fuerte resistencia a su desimplementación, especialmente cuando las expectativas son elevadas⁴³.

Un caso ilustrativo es **atalureno**, desarrollado para tratar la distrofia muscular de Duchenne. Aunque el ensayo clínico pivotal **no mostró un beneficio clínicamente relevante** y el CHMP no avaló inicialmente su autorización, la Comisión Europea concedió en 2014 una **autorización condicional** suspendida a un segundo estudio centrado en un subgrupo de pacientes. En España, el informe de posicionamiento terapéutico dejó claro que la evidencia era insuficiente para justificar su financiación pública³⁵. Sin embargo, la decisión de no financiar el tratamiento provocó una **fuerte reacción social y mediática**⁴⁴.

Tras varias resoluciones judiciales, el Tribunal Supremo reconoció el derecho de algunos pacientes a recibir el fármaco, basado en recomendaciones médicas y excepciones del Sistema Nacional de Salud⁴⁵. Para cuando se emitió esta sentencia, la **EMA ya había decidido no renovar la autorización de comercialización** de atalureno tras el proceso de **reevaluación**.

No obstante, las ventas globales del medicamento superaron los 288 millones de dólares en 2022³⁵, lo que ilustra los importantes intereses comerciales en juego y el poder de las estrategias de movilización social en la resistencia a la reevaluación.

Este entorno mediático afecta a la toma de decisiones de los políticos, cuyo cargo depen-

de en gran medida de la popularidad y opinión pública. Como señalan los evaluadores suecos, “**desfinanciar** una tecnología de bajo valor es una de las herramientas más eficaces para la desimplementación, pero es una medida **tremendamente impopular** que raramente un político quiere llevar a cabo”. En esta misma línea destacaron la frustración por la falta de comprensión de los políticos sobre cómo se genera la evidencia^{37,43,46}.

Además, los evaluadores entrevistados señalan dos posibles formas de resistencia por parte de los profesionales sanitarios: la activa y la pasiva.

La resistencia pasiva consiste en desoir recomendaciones o seguir prácticas por experiencia previa y se agrava por **falta de consenso entre guías clínicas**. Un ejemplo notable es el de oseltamivir, fármaco antiviral indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la gripe. Durante la pandemia de gripe A de 2009, se adquirieron grandes cantidades de este medicamento. En España, se presupuestaron entre 40 y 50 millones de euros para su compra⁴⁷. Ya entonces había publicaciones donde **se ponía en duda el uso de este fármaco** debido a su baja eficacia y elevado número de efectos adversos⁴⁸. Estos resultados fueron confirmados y publicados en revisiones posteriores^{49,50}. Hoy sigue recomendado en **muchas guías como tratamiento principal**⁵¹. En consecuencia, sigue prescribiéndose a pesar de su bajo valor terapéutico. Esto subraya la importancia de la participación de todos los agentes en el proceso de HTR, ya que es menos habitual encontrar este tipo de resistencia pasiva en estos casos³⁷.

La resistencia activa se produce cuando los profesionales se oponen explícitamente

a la reevaluación. Un ejemplo es el del ácido obeticólico, autorizado de forma condicional por la EMA para el tratamiento de colangitis biliar⁵². Tras no lograr alcanzar los resultados clínicos esperados, en agosto de 2024, la EMA revocó su autorización de comercialización. No obstante, en España continúa su uso, y la AEMPS ha establecido un sistema de adquisición al extranjero mediante la plataforma de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE)⁵³.

Falta de modelos

A pesar del creciente reconocimiento de la importancia de la desimplementación de prácticas de bajo valor^{30,54}, sigue existiendo una **laguna de conocimiento** sobre cómo entender la resistencia a la desimplementación y qué estrategias podrían incorporarse al proceso de HTR para superarla. En particular, se necesitan estudios centrados específicamente en cómo abordar las principales barreras relacionadas con actores clave.

El proceso de reevaluación: modelos

La existencia de reticencias a la implantación de la reevaluación de tecnologías sanitarias no solo impide el desarrollo óptimo de las dimensiones económica y social de la reevaluación. **El hecho de que se obvien prácticas costosas, ineficaces o incluso dañinas por el hecho de contar con el respaldo de alguno de los agentes supone un desafío ético.** Es imperativo garantizar que las prácticas utilizadas ofrezcan atención de alta calidad para todos los pacientes^{30,37}.

Para poder llevarlo a cabo, el proceso de reevaluación de tecnologías sanitarias se ha for-

talecido en los últimos años gracias al desarrollo de modelos y marcos conceptuales de agencias evaluadoras^{30,40,55}.

Soril, *et al.*³⁰ proponen una estructura en tres fases, seis etapas y dos componentes fundamentales transversales:

1. **Selección:** identificación (*horizon scanning*, propuestas de clínicos/gestores) y priorización de tecnologías candidatas según criterios como el impacto presupuestario o la relevancia clínica.
2. **Decisión:** síntesis de evidencia (clínica, económica, social, ética y legal) y formulación colaborativa de recomendaciones.
3. **Ejecución:** implementación de las recomendaciones usando herramientas como incentivos o ajustes normativos, y monitoreo continuo de su impacto.

Como elementos transversales, incluyen la **participación significativa de los agentes**, es decir, incluir a todas las personas o grupos afectados: profesionales sanitarios, gestores, responsables políticos, pacientes y ciudadanía, así como **el intercambio y comunicación continua del conocimiento entre ellos**.

En un artículo posterior, los mismos autores⁵⁵ reconocen la **dificultad de traslación de su modelo conceptual** a la práctica clínica y presentan una herramienta de traducción del conocimiento (*knowledge translation*) que permita afrontar las complejidades inherentes a la reevaluación y ponerla en práctica. Esta herramienta se basa en la actuación sobre el modelo teórico publicado previamente. Para facilitar el desarrollo de estos elementos se fijaron **seis dominios estratégicos de actuación**: tecnología sanitaria, agentes

implicados, contexto sanitario, enfoques e instrumentos empleados, consecuencias no deseadas y evaluación del proceso. Estos dominios representan componentes esenciales de un proceso de planificación para una iniciativa de reevaluación. Sobre ellos, los autores **construyen su herramienta empleando un lenguaje deportivo y más coloquial** para conseguir planear, implementar y evaluar un proceso exitoso de HTR.

Desde una perspectiva operativa, estos modelos han sido aplicados en contextos reales de reevaluación (HTR). Un ejemplo destacado es su implementación en China durante 2019 y 2020, donde se aplicaron las seis fases del esquema propuesto⁵⁶. Como resultado, se desfinanciaron 150 medicamentos, otros 20 quedaron sujetos a monitorización especial por “uso irracional” y 14 fármacos fueron sometidos a renegociación de precio.

La propuesta presentada por la CADTH en 2019⁴⁰ centrada en la reevaluación de medicamentos recoge también muchos de los elementos planteados. Coinciden en la necesidad de estructurar el proceso de reevaluación en fases definidas, estableciendo criterios transparentes de selección de medicamentos candidatos.

Su documento diferencia entre tres tipos de reevaluación:

- **Estándar:** empleada para reevaluar aspectos relacionados con el beneficio clínico o el coste/efectividad de un único fármaco. Pueden ser iniciados por el laboratorio titular de forma proactiva o reactiva (bajo petición de la agencia evaluadora u otro organismo).
- **Dirigida:** el procedimiento es iniciado en respuesta a cambios contextuales

relevantes que pueden afectar la aplicabilidad de las recomendaciones de los paneles de expertos en vigor. Estos cambios incluyen nuevas guías clínicas, acciones regulatorias o transformaciones en la práctica asistencial.

- **Revisión terapéutica:** para reevaluar aspectos relacionados con la seguridad, efectividad y coste-efectividad comparada de múltiples fármacos.

En cuanto al inicio de la reevaluación, el documento propone un sistema basado en **desencadenantes formales o triggers**. Esta lógica coincide con la fase inicial del modelo de Soril, *et al.* de “identificación de candidatos”. Los desencadenantes o propuestas son:

- **Acciones de las autoridades regulatorias** (caducidad de patentes, autorización de genéricos, etc.) **y de reembolso** (sobreutilización, impacto presupuestario, etc.).
- **Disponibilidad de nueva evidencia o comparadores:** nuevos comparadores, datos maduros, datos de práctica clínica real, etc.
- **Cambios en factores contextuales que resultan en retos para su implementación:** nuevas guías de práctica clínica que no están alineadas con las recomendaciones vigentes o incorporación de nuevas terapias que alteran el algoritmo terapéutico.

También se identifica un cuarto desencadenante: **las reevaluaciones obligatorias como condición vinculada a los acuerdos de reembolso basados en resultados**. Precisamente, este modelo de pago por resul-

tados se ha implementado en España con medicamentos caracterizados por una alta incertidumbre y precios elevados. Un ejemplo de ello es el uso de dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica grave en pacientes adultos dentro del Sistema Nacional de Salud.

Al igual que en los modelos teóricos, se destaca la **necesidad de la participación de múltiples agentes**, tanto en la identificación como en la selección final de fármacos a reevaluar. En cuanto a los **posibles resultados** de la reevaluación, se recogen: ausencia de

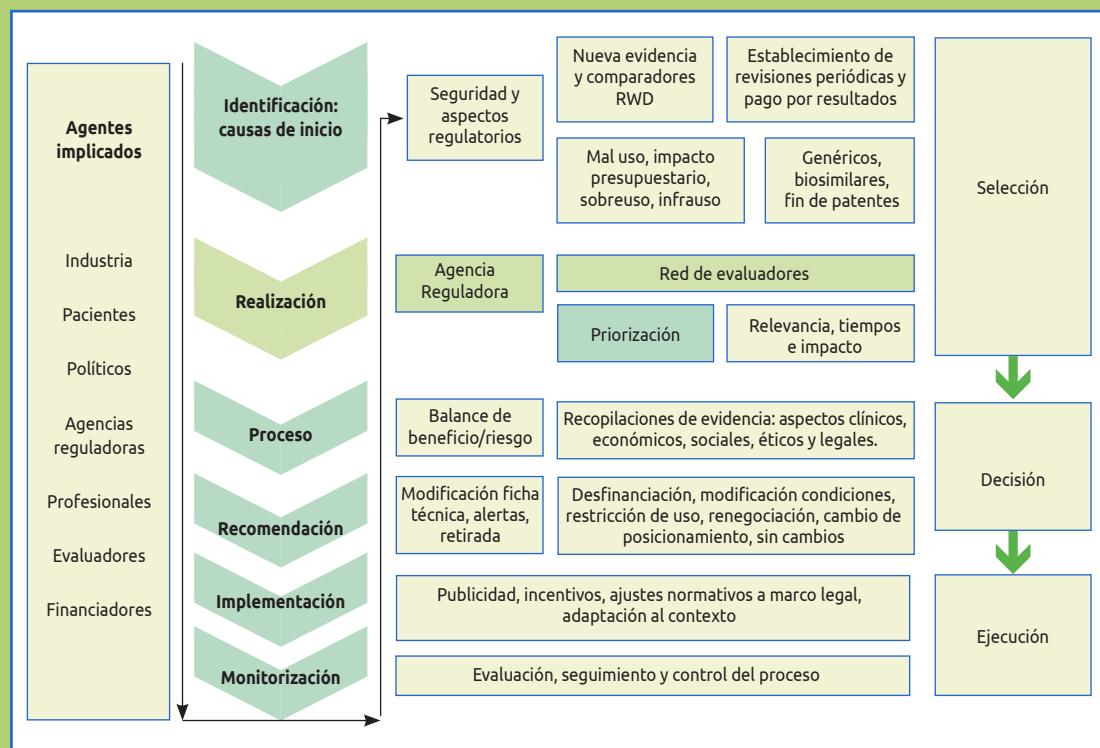
cambios, renegociación, restricciones o ampliación de uso, establecimiento de secuencias/posicionamiento o la desfinanciación.

La **Figura 4** muestra una propuesta de modelo operativo que integra las distintas fases del proceso de reevaluación: identificación, generación de evidencia y ejecución. Se incorpora de forma transversal a los **agentes implicados** y vincula cada fase con los **critérios, actores y mecanismos necesarios desde una perspectiva regulatoria y una perspectiva evaluadora**.

F04

Figura 4.

Ejemplo de modelo de reevaluación. Integra las distintas fases del proceso de reevaluación: identificación, decisión y ejecución. Se incorpora de forma transversal a los agentes implicados y vincula cada fase con los criterios, actores y mecanismos necesarios desde una perspectiva regulatoria y una perspectiva evaluadora.
 (Elaboración propia).

RWD: datos del mundo real (RWD, *real world data*).

5. El papel de la evidencia generada en vida real en la reevaluación

Para llevar a cabo la reevaluación, es imprescindible **disponer de evidencia actualizada**. La **evidencia en vida real** (RWE, *real world evidence*) proviene del análisis de los datos en vida real (RWD, por sus siglas en inglés), definidos como aquellos que se **generan durante la práctica clínica habitual**, es decir, que no provienen de ensayos clínicos. Es, por tanto, un término “paraguas” que agrupa a diferentes tipos de datos (clínicos, económicos, reportados por los pacientes, etc.), fuentes de información (primarias o secundarias) o diseños (descriptivos y causales, retrospectivos y prospectivos)^{57,58}.

Aunque los **ensayos clínicos son la fuente principal y de mejor calidad para obtener conocimiento acerca de los beneficios y riesgos de las intervenciones**, el interés en el RWD/RWE nace del deseo de apoyar las decisiones en salud en la mayor información posible, que además, por su naturaleza, puede complementar a la obtenida en los ensayos clínicos. También, en el contexto actual, la digitalización y el avance tecnológico facilitan la recolección y análisis de los datos.

En el *Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence*⁵⁸, la EMA/CHMP incluyen algunos ejemplos en los que el RWD apoya el proceso regulatorio:

- **Monitorización posautorización**, analizar posibles problemas de seguridad y evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos.
- Describir los **patrones de utilización** de los medicamentos.
- Apoyar la evaluación de la **factibilidad de realizar estudios posautorización** de seguridad, eficacia y de utilización de medicamentos.
- Caracterizar la **epidemiología de la enfermedad**.
- **Validar variables** del resultado (por ejemplo, comparación de variables subrogadas y clínicas).

- Comparar **las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y los de la práctica clínica habitual.**
- Entender el **contexto clínico**: estándares de tratamiento, variabilidad en la práctica clínica y necesidades médicas no cubiertas.

De los mencionados, los tres primeros tienen un **papel claro y destacado en el proceso de reevaluación**, principalmente desde la reevaluación regulatoria y farmacovigilancia. A los anteriores, desde el punto de vista regulatorio, también podemos añadir la posibilidad de utilizar el **RWD como control externo** (histórico) en ensayos clínicos de un solo brazo y, desde la perspectiva de los financieros y de la reevaluación de la decisión de financiación, su uso para:

- Monitorizar el **acceso, la utilización y el impacto de la incorporación** del medicamento.
- Evaluar la **efectividad, eficiencia y seguridad del nuevo medicamento.**
- Diseñar y ejecutar **acuerdos de riesgo compartido.**

Principalmente las dos primeras son de utilidad para la reevaluación, mientras que la última permite llevar a la práctica un **modelo de financiación**, los acuerdos de riesgo compartido, que son aplicados en situaciones de elevada incertidumbre (por ejemplo, la eficacia del fármaco o en el volumen de ventas previsto). No obstante, también permite recoger de forma sistematizada resultados en salud que pueden ser útiles en la reevaluación.

En España, disponemos del **Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el Sistema Nacional de Salud** (VALTERMED). Es utilizado en indicaciones en las que existe incertidumbre (por diferentes motivos: uso de variables subrogadas, riesgo de sesgo, beneficio clínico dudoso o reducido, población difícil de estimar, etc.). Cada medicamento está unido a un protocolo farmacoclínico elaborado por consenso entre expertos de las comunidades autónomas y sociedades científicas⁵⁹. En la resolución de financiación e inclusión en VALTERMED, se fijan el conjunto de mínimo de datos que serán recogidos para evaluar el valor del medicamento. Estas decisiones, así como el método de pago, por ejemplo, por desempeño, se acuerdan de forma individualizada (por ejemplo, pago fraccionado según se van alcanzando hitos en el tratamiento del paciente).

Otra herramienta existente en España es la **Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público (BIFAP)**, una base de datos informatizada de registros médicos de atención primaria para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, que pertenece a la AEMPS y cuenta con la colaboración de varias comunidades autónomas y el apoyo de las principales sociedades científicas implicadas⁶⁰.

A nivel europeo, se está trabajando para establecer un marco sostenible que permita una mejor integración del RWD y RWE en el marco regulatorio. Se ha establecido una red y centro coordinador para proveer de RWE confiable y en tiempo sobre el uso, efectividad y seguridad de los medicamentos de diferentes bases de datos a lo largo de la Unión

Europea, llamado *Data Analysis and Real World Interrogation Network (Darwin EU®)*. En un manuscrito reciente, Raventos, *et al.*⁶¹ describen la razón de ser de Darwin EU® y los principales tipos de estudios.

Desde la perspectiva de la **reevaluación de tecnologías sanitarias**, a pesar del incremento de la RWE en los últimos años⁶², su valor como herramienta en este proceso sigue siendo **cuestionada y limitada**. Un análisis de reevaluaciones realizado por seis **agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (health technology assessment) internacionales** mostró que solo el 55% incorporaron RWE⁶³. En su mayoría se trataba de **estudios descriptivos y no demostraron un impacto relevante en las decisiones**. Los autores detectaron incertidumbres en la mayor parte de HTR que emplearon RWE y señalaron su limitado alcance, destacando que ningún estudio estaba preespecificado.

Otros aspectos que llevan a cuestionar la RWE son la **baja calidad metodológica, la escasa estandarización entre agencias, problemas de calidad y datos incompletos del RWD o problemas de acceso a bases de datos nacionales fiables**⁶².

Existen iniciativas que se están elaborando para tratar de solventar estos problemas y dar apoyo a la evaluación y las decisiones de financiación. El marco canadiense de evidencia del valor de los medicamentos contra el cáncer (**CanREValue, Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs**)⁶⁴ propone **estándares explícitos para el uso de la RWE en reevaluación** de medicamentos oncológicos, así como para la generación de evidencia en el contexto de incertidumbre. Además, subrayan la necesidad de **diseñar estudios de RWE ad**

hoc para cada evaluación de tecnologías sanitarias/HTR que pueda satisfacer las necesidades no cubiertas previamente por los ensayos clínicos.

En todo caso, no deben olvidarse los **riesgos de sustituir los ensayos clínicos aleatorizados por estudios observacionales**. Estos, y especialmente en caso de efectos pequeños, múltiples comparaciones y flexibilidad analítica, son propensos a falsas asociaciones^{65,66}. En este sentido, Collins, *et al.* advierten de estos peligros de la RWE y defienden que la solución pasa por facilitar ensayos pragmáticos que combinen validez interna y aplicabilidad clínica, evitando los sesgos inherentes a los diseños no aleatorizados⁶⁶. De hecho, ejemplifican estas discrepancias con una falsa asociación detectada entre estatinas y reducción de la mortalidad por cáncer observada en bases de datos poblacionales danesas. En este sentido, un metaanálisis mostró que, aunque en algunos casos los resultados son consistentes entre ensayos clínicos y estudios observacionales, en muchos otros existen **diferencias sustanciales**⁶⁷. A estos argumentos se suman estudios como el mencionado de Wiedmann, *et al.*⁴², que subraya la importancia de los ensayos clínicos frente a RWD y otros estudios descriptivos para poder realizar reevaluaciones bien informadas que tengan un impacto real en el posicionamiento. La **Figura 5** sintetiza los principales **retos en el manejo de la RWE**.

En definitiva, aunque la RWE puede jugar un papel relevante en la reevaluación, este debe sustentarse en estándares metodológicos rigurosos, transparencia general, representatividad de la fuente y una clara alineación entre agencias reguladoras, evaluadoras y financieradoras.

F05**Figura 5.**

Barreras, desafíos y planes en el manejo de la evidencia generada en el mundo real. (Elaboración propia).

Barreras

- Diseño de los estudios, falta de asignación aleatoria y riesgo de sesgo.
- Fuentes de datos (calidad, sesgados e incompletos, sin protocolo común).
- Multiplicidad de estudios.
- Contradicción de resultados entre estudios.
- Aceptabilidad, transferibilidad, generalización, validez y confianza en los RWD.
- Sesgos de transferir RWD entre países.
- Falta de consenso en la evaluación de la calidad y validez.

Desafíos

- Relación no causal, confusión residual y errores de medida.
- Diseños sesgados. Estándares de calidad heterogéneos.
- Sesgo de publicación.
- Evidencia generada en el mundo real no consistente con los resultados de los ECA.
- Heterogeneidad de los datos aun con protocolos estandarizados.
- Guía sobre la generación de RWD válidos y de alta calidad al transferir RWD de un país a otro.
- Carencia de herramientas estandarizadas para evaluar sesgos.

Plan

- Transparencia en la metodología, aceptar y reconocer limitaciones.
- Transparencia en la selección y calidad de las fuentes de datos.
- Transparencia en la publicación.
- Transparencia en la presentación de datos.
- Justificar la fuente, adherirse a estándares rigurosos, transparencia y orientaciones para RWE válidas y de alta calidad.
- Transparencia y mejora de la reproducibilidad.
- Desarrollar herramientas estandarizadas.

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; RWD: datos del mundo real (*real world data*).

6. Conclusiones

La reevaluación de medicamentos es un **proceso clave para asegurar de forma actualizada que los tratamientos empleados son eficaces, seguros y eficientes**. Aunque forma parte del ciclo de vida del medicamento, su aplicación sigue siendo limitada debido a **las reticencias a su implantación** y a la **falta de recursos empleados en su desarrollo**.

En el plano regulatorio, **la farmacovigilancia y las autorizaciones especiales permiten adaptar el uso de los fármacos a la dis-**

ponibilidad de nueva evidencia. Cuando se trata de **decisiones de reembolso** entran en juego aspectos como **la sostenibilidad, el valor añadido frente a alternativas y las resistencias de distintos agentes implicados**.

Existen **modelos teóricos y operativos** que muestran cómo puede organizarse el proceso de reevaluación. Sin embargo, **llevarlos a la práctica exige voluntad, participación de todos los agentes y un uso amplio y adecuado de la evidencia disponible**.

7. Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2014. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf
2. Brown DG, Wobst HJ, Kapoor A, Kenna LA, Southall N. Clinical development times for innovative drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(11):793-4.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Memoria de actividades de la AEMPS 2024*. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://memoria.aemps.gob.es/docs/memoria-2024.pdf>
4. European Medicines Agency. Authorisation of medicines. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. [Citado 10 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
5. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
6. European Medicines Agency. Pre-authorisation guidance. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [Internet]. Madrid: AEMPS. [Actualizado 3 Mar 2025; citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/?lang=gl>
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Health Technology Reassessment: An Overview of Canadian and International Processes. [Internet]. Ottawa: CADTH; 2019. [Citado 10 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/es/es0334-health-technology-reassessment-es.pdf>
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *BOE.* 2015;177:1-96. [Actualizado 29 Jun 2023].
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *BOE.* 2013;179:55066-92.
11. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *BOE.* 2006;222:1-110. [Actualizado 13 May 2025].
12. Ministerio de Sanidad. Anteproyecto de Ley de los Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet].

- Madrid: Ministerio de Sanidad. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/normativa/audiencia/docs/APL_MEDICAMENTOS_Y_PRODUCTOS_SANITARIOS.pdf
13. Unión Europea. Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2021 sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 2011/24/UE. *DOUE*. 2021;458:1-32.
 14. Unión Europea. Reglamento de Ejecución (UE) 2024/1381 de la Comisión, de 23 de mayo de 2024, por el que se establecen, de conformidad con el Reglamento (UE) 2021/2282, normas de procedimiento relativos a la interacción durante la elaboración y actualización de las evaluaciones clínicas conjuntas de medicamentos de uso humano a nivel de la Unión, al intercambio de información sobre tal elaboración y actualización y a la participación en ellas, así como modelos para tales evaluaciones clínicas conjuntas. *DOUE*. 2024;1381:1-33.
 15. Ministerio de Sanidad. Proyecto de Real Decreto por el que se regula la evaluación de tecnologías sanitarias. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/normativa/audiencia/docs/DG_54_24_Solicitud_informacion_publica_RD_EVALUACION_TECNOLOGIAS_SANITARIAS.pdf
 16. Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. *Guía de evaluación económica de medicamentos*. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/20240227_CAPF_Guia_EE_definitiva.pdf
 17. European Medicines Agency. EMA recommends withdrawal of marketing authorisation for cancer medicine Lartruvo. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. 26 Abr 2019. [Citado 3 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-withdrawal-marketing-authorisation-cancer-medicine-lartruvo>
 18. Cramer A, Sørup FKH, Christensen HR, Petersen TS, Karstoft K. Withdrawn accelerated approvals for cancer indications in the USA: what is the marketing authorisation status in the EU? *Lancet Oncol*. 2023;24(9):e385-94.
 19. European Medicines Agency. Blenrep: assessment report. [Internet]. Amsterdam: EMA; 2023. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blenrep-h-c-004935-r-0017-epar-assessment-report-renewal_en.pdf
 20. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 19-22 May 2025. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. 24 May 2025. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-19-22-may-2025>
 21. Hungria V, Robak P, Hus M, Zherebtsova V, Ward C, Ho PJ, et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(5):393-407.
 22. Dimopoulos MA, Beksaç M, Pour L, Delimpasi S, Vorobjev V, Quach H, et al. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(5):408-21.
 23. European Medicines Agency. List of medicines under additional monitoring. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. [Actualizado 28 May 2025; citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
 24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín sobre seguridad de medicamentos de uso humano. Diciembre de 2024. [Internet]. En: Aemps.gob.es. Madrid: AEMPS. 13 Feb 2025. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-diciembre-de-2024/>
 25. European Medicines Agency. Azithromycin-containing medicinal products for systemic use – referral [Internet]. Amsterdam: EMA. 23 May 2025. [citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/azithromycin-containing-medicinal-products-systemic-use>
 26. European Medicines Agency. Changes to the use of antibiotic azithromycin. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. 23 May 2025. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/changes-use-antibiotic-azithromycin>
 27. European Medicines Agency. Keytruda: Procedural steps taken and scientific information after authorisation. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. 29 Mar 2016. [Actualizado 16 Abr 2025; citado 10 Jun 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
 28. Grupo de Trabajo GEDEFO, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Newsletter*. [Internet]. 2025;15. [Citado 10 Jun 2025]. Disponible en: https://grupos-detrabajo.sefh.es/gedefo/images/2025/Newsletter_n15_Febrero_2025.pdf

29. Noseworthy T, Clement F. Health technology reassessment: scope, methodology, & language. *Int J Technol Assess Health Care.* 2012;28(3):201-2.
30. Soril LJJ, Mackean G, Noseworthy TW, Leggett LE, Clement FM. Achieving optimal technology use: A proposed model for health technology reassessment. *SAGE Open Med.* 2017;5:2050312117704861.
31. Prescrire International. Spotlight: Drugs for Alzheimer's disease – finally delisted in France! [Internet]. En: English.prescrire.org. París: *Prescrire*. 15 Jun 2018. [Citado 1 Jun 2025]. Disponible en: <https://english.prescrire.org/en/81/168/55126/0/NewsDetails.aspx>
32. Haute Autorité de Santé. *Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.* [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/annexe_-_rapport_devaluation_des_medicaments.pdf
33. NHS England. Items which should not routinely be prescribed in primary care: policy guidance. [Internet]. NHS. [Citado 11 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/long-read/items-which-should-not-routinely-be-prescribed-in-primary-care-policy-guidance/>
34. ConSalud.es. La evidencia científica echa por tierra los argumentos de Lacruz para desfinanciar los SYSADOA. [Internet]. En: Consalud.es. Madrid: ConSalud.es. 10 Feb 2020. [Citado 11 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.consalud.es/pacientes/evidencia-cientifica-echa-tierra-argumentos-lacruz-desfinanciar-sysadoa.html>
35. Alegre-Del Rey EJ, Fénix-Caballero S, Fraga Fuentes MD, Cárdenas Aranzana MJ, Lopez-Briz E, Puigventós Latorre F, et al. The relevance of therapeutic positioning in the post-approval evaluation of new drugs. *Farm Hosp.* 2025;49(2):T109-16.
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de olaratumab (Lartruvo®) para el tratamiento de primera línea de sarcomas de partes blandas avanzados. [Internet]. En: Aemps.gob.es. Madrid: AEMPS; 2019. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-olaratumab-Lartruvo-sarcoma-TBA.pdf>
37. Ingvarsson S, Hasson H, Von Thiele Schwarz U, Nilssen P, Roczniewska M, Augustsson H. Evidence is not enough: health technology reassessment to de-implement low-value care. *Health Res Policy Syst.* 2024;22(1):159.
38. Rosenberg A, Agiro A, Gottlieb M, Barron J, Brady P, Liu Y, et al. Early trends among seven recommen-
- dations from the choosing wisely campaign. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1913-20.
39. Esmail R, Hanson H, Holroyd-Leduc J, Niven DJ, Clement F. Knowledge translation and health technology reassessment: Identifying synergy. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):1-8.
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH proposed reassessment framework. [Internet]. Ottawa (ON): CADTH. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/templates/consultations/CADTH_Consultation_Reassessment_Framework.pdf
41. Naci H, Zhang Y, Woloshin S, Guan X, Xu Z, Wagner AK. Overall survival benefits of cancer drugs initially approved by the US Food and Drug Administration on the basis of immature survival data: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2024;25(6):760-9.
42. Wiedmann LA, Cairns JA, Nolte E. Evidence Quality and Health Technology Assessment Outcomes in Reappraisals of Drugs for Rare Diseases in Germany. *Value Health.* 2024;27(12):1662-70.
43. Augustsson H, Ingvarsson S, Nilsen P, Von Thiele Schwarz U, Muli I, Dervish J, et al. Determinants for the use and de-implementation of low-value care in health care: a scoping review. *Implement Sci Commun.* 2021;2(1):13.
44. ConSalud.es. Pacientes sin respuestas a pesar del apoyo popular. [Internet]. En: Consalud.es. Madrid: ConSalud.es. 31 Dic 2015. [Citado 1 Jun 2025]. Disponible en: https://www.consalud.es/pacientes/pacientes-sin-respuestas-a-pesar-del-apoyo-popular_23431_102.html
45. ConSalud.es. Discriminatorio que hospitales no traman solicitudes de financiación de fármacos no autorizados. [Internet]. En: Consalud.es. Madrid: ConSalud.es. 21 Feb 2024. [Citado 1 Jun 2025]. Disponible en: https://www.consalud.es/pacientes/ts-no-tramitar-financiacion-medicamentos-no-autorizados-discriminatorio_140563_102.html
46. Cuba Fuentes MS, Zegarra Zamalloa CO, Reichert S, Gill D. Attitudes, perceptions and awareness concerning quaternary prevention among family doctors working in the Social Security System, Peru: a cross-sectional descriptive study. *Medwave.* 2016;16(3):e6433.
47. El Ministerio de Sanidad anuncia la compra de 3 millones de antivirales de la gripe A. [Internet]. *El-Diario.es.* 10 Jul 2009. [Citado 1 Jun 2025]. Disponible en: https://www.eldiario.es/canariasahora/sociedad/ministerio-sanidad-anuncia-millones-antivirales_1_5734754.html
48. Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001265.

49. Gao Y, Zhao Y, Liu M, Luo S, Chen Y, Chen X, et al. Antiviral Medications for Treatment of Nonsevere Influenza: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Intern Med.* 2025;185(3):293-301.
50. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: Systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2545.
51. Mensa J, Soriano A. *Guía de terapéutica antimicrobiana* 2025. Barcelona: Editorial Antares; 2025.
52. European Medicines Agency. Ocaliva. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA. [Citado 1 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva>
53. Asociación Española para el Estudio del Hígado. La AEEH celebra que la justicia europea suspenda temporalmente la revocación de la comercialización de Ocaliva. [Internet]. En: Aeeh.es. Madrid: AEEH. 6 Sep 2024. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://aeeh.es/la-aeeh-celebra-que-la-justicia-europea-suspende-temporalmente-la-revocacion-de-la-comercializacion-de-ocaliva/>
54. Leggett L, Noseworthy TW, Zarrabi M, Lorenzetti D, Sutherland LR, Clement FM. Health technology reassessment of non-drug technologies: Current practices. *Int J Technol Assess Health Care.* 2012;28(3): 220-7.
55. Soril LJJ, Elshaug AG, Esmail R, Chalkidou K, Gad M, Clement FM. Developing a How-to-Guide for Health Technology Reassessment: "The HTR Playbook." *Int J Health Policy Manag.* 2022;11(11):2525-32.
56. Shi L, Wu J, Meng Q, Li D. How health technology reassessment can support disinvestment in China's national drug reimbursement list. *BMJ.* 2023; 381:e068917
57. Makady A, De Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; (on behalf of GetReal Work Package 1). What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017;20(7):858-65.
58. European Medicines Agency. Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA; 2024. [Citado 9 Jun 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-real-world-data-non-interventional-studies-generate-real-world-evidence_en.pdf
59. Ministerio de Sanidad. VALTERMED. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. [Citado 9 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/home.htm>
60. BIFAP. Base de datos para la investigación farmacopidemiológica en el ámbito público [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Citado 9 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.bifap.org/?lang=es>
61. Raventós B, Prieto-Alhambra D. Evidencias de la vida real para uso regulatorio: el ejemplo de DARWIN EU®. *Farm Hosp.* 2025;49(2):62-4.
62. Zisis K, Pavi E, Geitona M, Athanasakis K. Real-world data: a comprehensive literature review on the barriers, challenges, and opportunities associated with their inclusion in the health technology assessment process. *J Pharm Sci.* 2024;27:12302.
63. Jaksa A, Arena PJ, Hanisch M, Marsico M. Use of Real-World Evidence in Health Technology Reassessments Across 6 Health Technology Assessment Agencies. *Value Health.* 2025;28(6):898-906.
64. Chan K, Nam S, Evans B, De Oliveira C, Chambers A, Gavura S, et al. Developing a framework to incorporate real-world evidence in cancer drug funding decisions: the Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) collaboration. *BMJ Open.* 2020;10(1):e032884.
65. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med.* 2005;2(8):e124.
66. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med.* 2020;382(7):674-8.
67. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA.* 2001;286(7):821-30.
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas: medicamentos de uso humano. [Internet]. En: Aemps.gob.es. Madrid: AEMPS. [Citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/notas-informativas-medicamentos-de-uso-humano/?cat=266&tag=seguridad-8>
69. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Materiales sobre prevención de riesgos. [Internet]. Madrid: AEMPS. [Actualizado 17 Jun 2021; citado 4 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-prevencion-de-riesgos/?lang=en>
70. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios. [Internet]. Madrid: AEMPS. [Actualizado Dic 2024; citado 4 Jun 2025]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/cartas_segprofsani/