



Tendencias de la Evidencia en Práctica Clínica en el proceso de evaluación de los medicamentos

Proyecto TIMER

Informe

ISBN 978-84-09-87462-0

Informe elaborado por IQVIA para Johnson & Johnson

Promotor: Johnson & Johnson

Ejecución técnica: IQVIA

Contenido

Prólogo	5
Miembros del Comité Científico	7
Abreviaturas	9
1 Contexto	11
2 Objetivo.....	13
3 Metodología	13
4 Punto de partida respecto al uso de RWE	15
Uso de RWE en otros países	15
Usos de RWE en el ciclo de vida del producto	17
Situación actual del uso de RWE en la evaluación en España	20
Principales barreras para la implementación de RWE en nuestro entorno	21
5 Principales retos para abordar el futuro de RWE en nuestro entorno	24
Incertidumbre: una barrera transversal	24
Valor: una construcción multidimensional	25
Credibilidad del dato: más allá de la calidad técnica.....	26
6 Visión del futuro	27
7 Hoja de ruta para mitigar los retos identificados	29
8 Conclusiones.....	36
9 Referencias	39

Prólogo

La evaluación de los medicamentos se desarrolla en un contexto cada vez más complejo, marcado por una rápida innovación terapéutica, un mayor grado de incertidumbre a la hora de incorporarlos en la prestación pública y una creciente presión sobre la sostenibilidad del sistema sanitario. En este escenario, disponer de información sólida, relevante y representativa de la práctica clínica habitual resulta esencial para apoyar decisiones que deben equilibrar el acceso a la innovación, el valor terapéutico y el uso eficiente de los recursos públicos.

Tradicionalmente, los ensayos clínicos aleatorizados han constituido la base fundamental para la autorización y evaluación de los medicamentos. Sin embargo, en ocasiones su capacidad de responder a determinadas preguntas clave puede ser limitada y todavía persiste un grado de incertidumbre en cuanto a la toma de decisiones.

En este contexto, la evidencia en práctica clínica (Real-World Evidence, RWE), generada a partir de datos del mundo real (Real-World Data, RWD), ha ido ganando protagonismo como una fuente complementaria de información. Su potencial para reducir incertidumbres, aportar una visión más cercana a la realidad asistencial y apoyar procesos de reevaluación a lo largo del ciclo de vida del medicamento ha sido ampliamente reconocido a nivel internacional. No obstante, su integración efectiva en los procesos de evaluación continúa enfrentando importantes retos.

El Proyecto TIMER surge con el objetivo de analizar de forma estructurada las tendencias actuales en el uso de RWE, identificar los principales aspectos que dificultan su aplicación y proponer una hoja de ruta que facilite su incorporación progresiva, rigurosa y coherente en los procesos de evaluación de medicamentos en España. A través de una metodología colaborativa y multidisciplinar, el proyecto recoge las perspectivas de especialistas en distintos ámbitos, ofreciendo una visión amplia y equilibrada del estado actual y de las oportunidades de mejora.

El informe pone de manifiesto tres dimensiones clave que condicionan el uso de RWE: la gestión de la incertidumbre, la definición del valor en sentido amplio y la credibilidad del dato. Estos ejes atraviesan todas las fases del ciclo de vida del medicamento y requieren marcos comunes y una mayor coordinación entre los distintos agentes implicados. Asimismo, se subraya la necesidad de avanzar hacia modelos de evaluación más dinámicos, capaces de integrar nueva evidencia a lo largo del tiempo y de adaptarse a un entorno regulatorio y asistencial en constante evolución.

Este documento no pretende ofrecer soluciones cerradas, sino establecer líneas de trabajo y servir como base para el diálogo entre administraciones, profesionales sanitarios, evaluadores, pacientes y otros actores del sistema. El Proyecto TIMER se presenta, así, como un punto de partida para avanzar hacia un uso más consistente, coordinado y útil de RWE, con el objetivo último de favorecer decisiones más informadas, equitativas y alineadas con las necesidades reales del sistema sanitario y de los pacientes.

Miembros del Comité Científico

Dra. Cristina Avendaño

Médico especialista en Farmacología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro. Profesora Titular de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid

Dr. Miguel Ángel Calleja

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Dra. Enriqueta Felip

Médico especialista en Oncología. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Instituto de Oncología Vall d'Hebrón (VHIO). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona

Dr. Javier P. Gisbert

Médico especialista en Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa). Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid

Dr. Pedro Irigoyen

Subdirector de la Inspección de los Tributos. Consejería de Economía, Hacienda y Empleo de la Comunidad de Madrid. Profesor Asociado de Economía, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Dr. José Manuel M. Sesmero

Farmacéutico de Hospital y Gestor Sanitario, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Toledo (SESCAM)

Dr. Víctor Quirós

Director de Planificación y Estrategia. Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid

Dr. Roberto Saldaña

Director de Innovación. Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), Madrid

Dra. Marta Trapero

Profesora Titular de Economía y Empresa, Universitat de Lleida, Lleida

Abreviaturas

Abreviatura	Definición
BDSG	Grupo Directivo de Big Data (siglas del inglés <i>Big Data Steering Group</i>)
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (siglas del inglés <i>Council For International Organizations Of Medical Sciences</i>)
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EEDS	Espacio Europeo de Datos Sanitarios
EE. UU.	Estados Unidos
EMA	Agencia europea del medicamento (siglas del inglés <i>European Medicines Agency</i>)
EMRN	Red Europea de Regulación de Medicamentos (siglas del inglés <i>European Medicines Regulatory Network Europe</i>)
EUnetHTA	Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (siglas del inglés <i>European Network for Health Technology Assessment</i>)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.
HAS	Alta Autoridad de la Salud francesa (siglas del inglés <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Evaluaciones de tecnologías sanitarias (siglas del inglés <i>Health Technology Assessment</i>)
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ISPE	International Society for Pharmacoepidemiology
JCA	Evaluación Clínica Conjunta de Tecnologías Sanitarias (siglas del inglés <i>Joint Clinical Assessment</i>)
NICE	Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia (siglas del inglés <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ODI	Open Data Institute
PROM	Resultados de la atención médica en la salud del paciente (siglas del inglés <i>Patient reported outcomes measures</i>)
PREM	Experiencia del paciente en la atención médica (siglas del inglés <i>Patient reported experience measures</i>)
RWD	Datos de la práctica clínica (siglas del inglés <i>Real-World Data</i>)
RWE	Evidencia en práctica clínica (siglas del inglés <i>Real-World Evidence</i>)
STaRT-RWE	<i>Structured Template for Planning and Reporting of Real World Evidence Studies</i>
UE	Unión Europea

1

Contexto

La evidencia en práctica clínica (Real-World Evidence, RWE) se define como la evidencia generada sobre el uso, los beneficios y los riesgos de una intervención derivada del análisis de datos de práctica clínica (Real-World Data, RWD) (1-3). Es importante diferenciar los términos, ya que **RWD** se refiere a información referente a la salud del paciente o servicios sanitarios recibidos fuera del ámbito de los ensayos clínicos, es decir, según la práctica clínica habitual, y se clasifica en dos tipos (1-3):

- **RWD secundaria:** Información recogida con cualquier objetivo excepto el de investigación. Por ejemplo: historias clínicas electrónicas, reclamaciones, registros poblacionales, actividad asistencial o farmacia.
- **RWD primaria:** Información recogida con fines de investigación. Por ejemplo: estudios prospectivos, encuestas sistemáticas a pacientes, registros de pacientes.

RWE tiene el potencial de **complementar y suplementar la evidencia que nos aportan los ensayos clínicos**, así como **reducir las incertidumbres** a las que se enfrentan las agencias evaluadoras (1-3). Sin embargo, la **aceptación de los datos de RWE** en las evaluaciones de las agencias reguladoras, **y su impacto en los resultados** de las evaluaciones **siguen siendo limitados** y muy variables entre diferentes países. Por ello, el uso de RWE está menos establecido, especialmente en las primeras fases de desarrollo de los medicamentos. No obstante, el uso de RWE en las agencias evaluadoras ha experimentado un **incremento considerable en los últimos años** (4).

En España, la toma de decisiones sanitarias se complica por la **dualidad entre gestión estatal y autonómica**, lo que exige protocolos ho-

mogéneos basados en RWE para reducir la incertidumbre. La estandarización de criterios y fuentes de datos es clave para evaluar adecuadamente el impacto de los medicamentos en condiciones reales de uso.

En el proceso de toma de decisiones clínicas y económicas relacionadas con la financiación de medicamentos, confluyen múltiples perspectivas y factores interdependientes. Entre ellos se incluyen:

- **La experiencia del paciente**, como eje central del proceso asistencial, tanto desde el impacto de la enfermedad como desde su interacción con el sistema sanitario y los procedimientos de acceso a los tratamientos.
- **El contexto del desarrollo e innovación farmacéutica**, caracterizado por una elevada complejidad científica y por inversiones en investigación y generación de evidencia a lo largo del ciclo de vida del medicamento.
- **La práctica clínica**, en la que los profesionales sanitarios participan en el diagnóstico y tratamiento, así como en la generación, interpretación y registro de datos clínicos, desempeñando un papel clave en la calidad y credibilidad de la información disponible.
- **Los procesos de evaluación**, orientados a la síntesis y ponderación de la evidencia clínica, económica y organizativa, con el fin de analizar e informar de manera estructurada a los órganos responsables de la toma de decisiones.
- **La gestión y priorización de recursos sanitarios**, en la que las decisiones de financiación se adoptan considerando la sostenibilidad del sistema y el equilibrio entre necesidades asistenciales crecientes y recursos limitados.

Como factores o circunstancias a tener en cuenta en el proceso, existen:

- La **demanda en salud**, el acceso al medicamento innovador es crítico, ya que la alternativa es estar sano o enfermo, e incluso podría determinar la vida del paciente.
- Se suele tratar de un mercado caracterizado por un **único comprador, la Administración o el Sistema Nacional de Salud**, en cada una de sus representaciones tanto a nivel nacional como regional.
- El **tiempo**, ya que la enfermedad avanza y drena la salud del paciente por el transcurso del mismo. Además, destaca el cortoplacismo, en ocasiones basado en una necesidad de control de costes o presupuestario.
- La **presión del control presupuestario**, donde las Comunidades Autónomas enfrentan una presión creciente en el control de los presupuestos sanitarios, que puede llegar a representar en torno al 40% sobre el presupuesto total (38). Los medicamentos y productos sanitarios constituyen el segundo mayor coste, limitado por las reglas fiscales.
- La **preocupación o alarma social**, especialmente en algunas patologías como las oncológicas.
- Y, sobre todo, la **incertidumbre**, tanto clínica como económica.

En España, la gestión sanitaria **estatal**, establece el marco general y coordina las comisiones de financiación (con participación autonómica), y la gestión sanitaria **autonómica**, gestiona el día a día y asume los costes sanitarios.

Todo ello ha llevado a que las autoridades sanitarias traten de reducir la incertidumbre y mejorar la evidencia, entre otros elementos, a través de RWE, dotando a los agentes, antes mencionados, de herramientas objetivas y homogéneas para apoyar la toma de decisiones.

La **homogeneización de los baremos** a considerar constituye el principal elemento de **reducción de la incertidumbre**, lo que destaca la importancia de **establecer protocolos de estudio por patología, determinar la fuente de datos, su codificación, cómo medir y valorar los resultados en vida real** de un medicamento que, en algunos casos, se ha aprobado de manera acelerada y/o condicionado a la presentación de datos de vida real.

2 Objetivo

El presente proyecto, denominado **Proyecto TIMER**, tiene como **objetivo** principal **evaluar las tendencias de uso de RWE** en la actualidad y **desarrollar una hoja de ruta** para sentar las bases de la **incorporación de RWE** en los procesos de evaluación de medicamentos en España.

3 Metodología

El proyecto TIMER se ha basado en una **metodología cooperativa** entre los miembros del comité científico y se ha estructurado en **cuatro fases** ordenadas de manera cronológica (**Figura 1**).

Inicialmente, se llevó a cabo una **revisión bibliográfica**, que sirvió de base para la reunión con el primer comité científico para identificar las líneas estratégicas a incluir en el informe. Asimismo, se constituyó un **comité científico integrado por un grupo de cuatro expertos**, contando con la visión de un clínico, un evaluador, un farmacéutico y un representante de asociaciones de pacientes. Su labor fue analizar el contexto actual, identificar oportunidades y desafíos, y formular recomendaciones que facilitasen la integración efectiva de RWE en la toma de decisiones regulatorias y de acceso al mercado.

A continuación, se realizaron **entrevistas individuales a cuatro perfiles de gestores de farmacia**, con el fin de completar las ideas clave recabadas en las fases anteriores.

En la última fase, se **amplió el comité científico inicial**, de 4 expertos a un total de **9 expertos** para incluir otras visiones complementarias como economía de la salud, tecnologías de la información y clínicos de otras especialidades no contempladas previamente. Se llevó a cabo una reunión inicial con 6 miembros del comité para alinearse en cuanto al contenido y organización del documento. Previamente, cumplimentaron un **formulario de preparación de la reunión**.

Por último, se desarrolló un **primer borrador del informe** que fue revisado por los expertos participantes de manera virtual a través del correo electrónico. Se recopilaron las revisiones y opiniones de los expertos, identificando puntos

consensuados y pendientes de consensuar. De este modo, se elaboró una nueva versión para presentarla en una **reunión final de validación con los 3 expertos restantes** del comité científico, en la que se discutieron los puntos no consensuados y se actualizó el documento. Finalmente, se circuló el documento al comité completo para su validación final.

Las **opiniones y recomendaciones incluidas en este documento reflejan la perspectiva de los expertos del comité científico a título individual**, es decir, que las aportaciones no

representan un posicionamiento oficial de sus instituciones.

Además, se contó con la **colaboración técnica de una consultoría externa, IQVIA**, la cual fue responsable de la búsqueda de información, moderación de las reuniones con los expertos y redacción del informe a partir de las aportaciones consensuadas del comité científico. Este proyecto es una iniciativa de **Johnson & Johnson**, que ha financiado el desarrollo del proyecto.



Fuente: Figura de creación propia.

Figura 1. Metodología del Proyecto

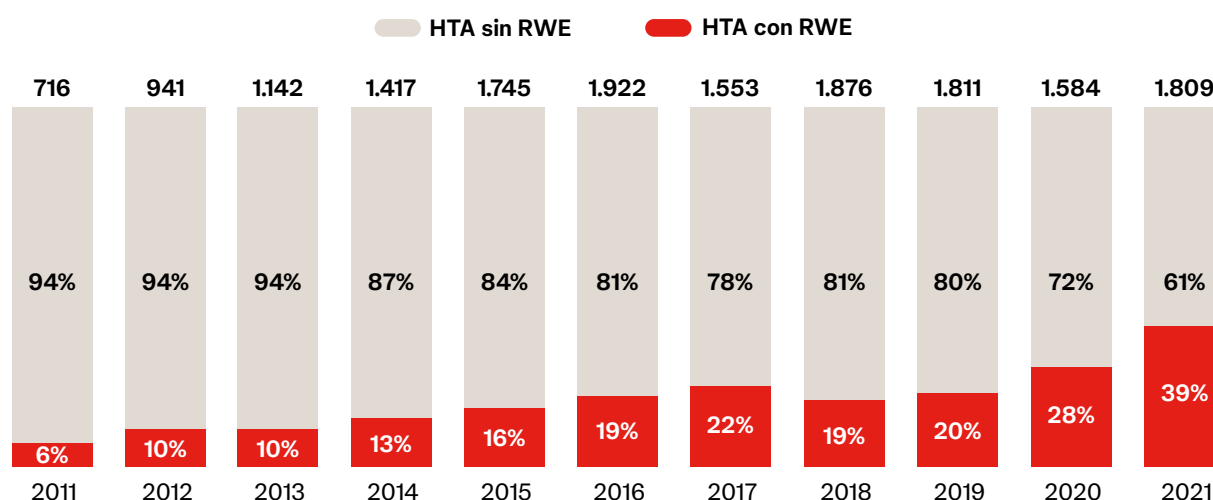
4

Punto de partida respecto al uso de RWE

Uso de RWE en otros países

Tradicionalmente, **RWE** ha desempeñado un papel limitado en el cumplimiento de los requisitos regulatorios posteriores a la comercialización, centrado principalmente en la **monitorización de la seguridad de los medicamentos**. Sin embargo, en los últimos años, su relevancia ha crecido de forma significativa en el ámbito de las evaluaciones regulatorias y de acceso al mercado.

Un análisis de IQVIA basado en **16.515 informes de evaluaciones de tecnologías sanitarias (HTA) de 83 organismos en 33 países** evidenció un aumento sustancial en la incorporación de RWE en los procesos de evaluación: **del 6% en 2011 al 39% en 2021 (Figura 2)**. Este crecimiento refleja una tendencia global hacia una mayor integración de datos del mundo real en la toma de decisiones sanitarias, aunque persiste una **heterogeneidad geográfica considerable** en cuanto a su uso y aceptación (4).

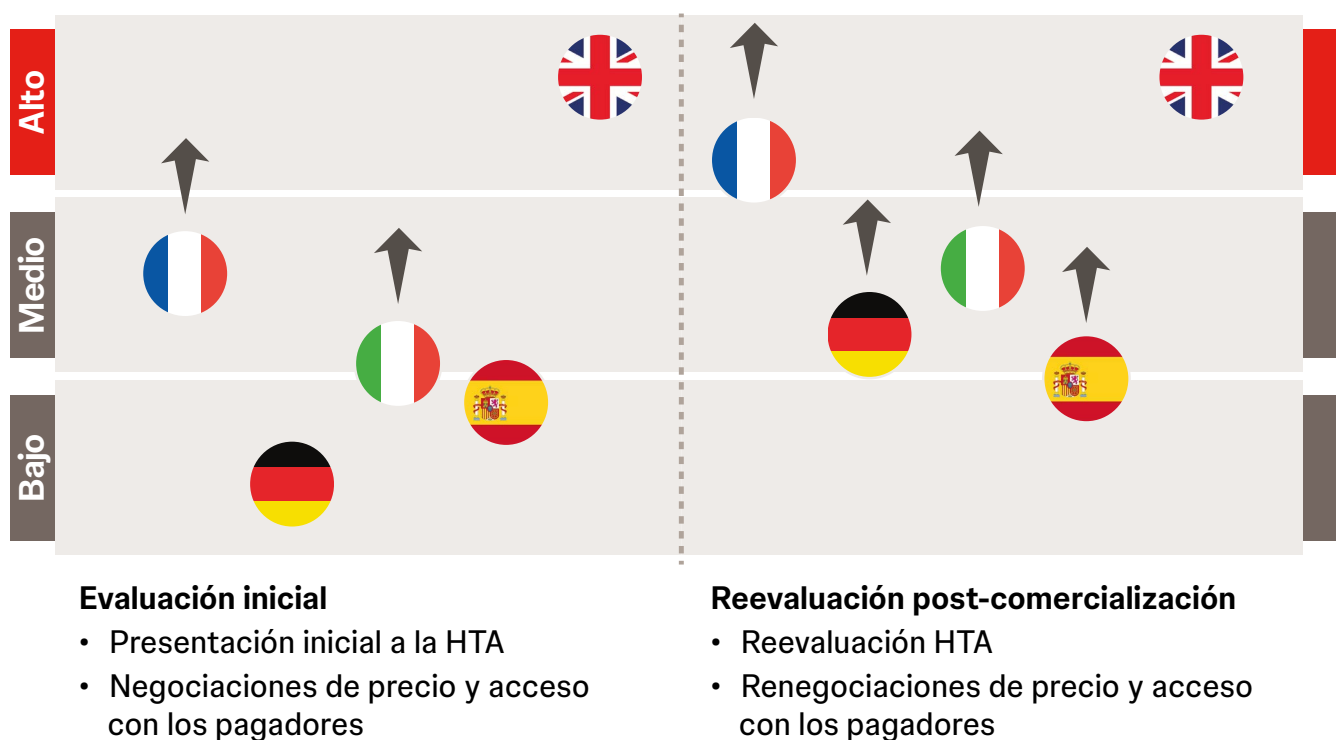


Abreviaturas: HTA, evaluaciones de tecnologías sanitarias.
Fuente: Impact of RWE on HTA Decision-making. 2022 (4)

Figura 2. Evolución del uso de RWE en HTA por años (2011-2021, N=16.516)

Este análisis también identificó **19 estudios de caso**, es decir, situaciones específicas que ilustran cómo se ha aplicado o evaluado una política, intervención o sistema en un entorno real, en países con sistemas de evaluación basados en coste-efectividad como **Reino Unido**,

Canadá y Suecia, así como un caso adicional en **Francia**. Además, se observaron **diferencias geográficas marcadas** en el impacto de RWE sobre el acceso al mercado, especialmente tras la comercialización del medicamento (**Figura 3**) (4, 5).



Abreviaturas: HTA, evaluaciones de tecnologías sanitarias.
Fuente: Impact of RWE on HTA Decision-making. (4)

Figura 3. Variación en el uso de RWE en las decisiones de acceso a mercado en la unión europea (EU5)

Por un lado, en países como el **Reino Unido**, RWE es considerada una fuente válida para evaluar los efectos del tratamiento, particularmente en contextos donde los ensayos clínicos presentan limitaciones, como en el caso de las **enfermedades huérfanas**. La proporción de presentaciones iniciales al Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia (*National Institute for Health and Care Excellence*, **NICE**) que incluyen RWE aumentó del **9% en 2015 al 37% en 2017**. En **Francia**, aproximadamente el **25%** de las presentaciones iniciales a la **HAS** ya incorporan este tipo de evidencia (5).

Por otro lado, en países como **Alemania o España**, persiste cierto escepticismo respecto a la robustez de RWE para demostrar eficacia terapéutica. No obstante, según un estudio del **Open Data Institute (ODI) en 2021**, España se posiciona como uno de los países más activos en el desarrollo de infraestructuras y ecosistemas de datos para facilitar el uso secundario de RWD en los sistemas de salud. En estos contextos, RWE se emplea principalmente para

estudios de **epidemiología, dimensionamiento poblacional, carga de enfermedad y uso de tratamientos actuales** (5).

A **nivel internacional**, se han impulsado múltiples iniciativas para **fomentar el papel de RWE en los procesos regulatorios** (4) como el borrador del marco del NICE en Reino Unido, las guías de la HAS en Francia sobre estudios de práctica clínica, el marco CanREValue en Canadá para decisiones de financiación en oncología, y la iniciativa Sentinel impulsada por la FDA en Estados Unidos.

Una revisión sistemática reciente concluyó que se han logrado avances significativos en el desarrollo de RWE en **Europa, Estados Unidos y China**, aunque con diferentes niveles de madurez y enfoques estratégicos. En el caso europeo, el objetivo principal es **aprovechar el potencial del big data** y mejorar la calidad y aplicabilidad de los RWD para apoyar decisiones regulatorias (6).

En este sentido, destacan iniciativas como:



Abreviaturas: BDSG, Grupo Directivo de Big Data.
Fuente: Elaboración propia

Figura 4. Iniciativas en Europa, Estados Unidos y China en RWE

Asimismo, el **Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS)** ha publicado un informe de consenso que propone integrar RWE en todas las fases del ciclo de vida del producto, desde la autorización hasta la financiación y el uso clínico. Este informe destaca que los **ensayos clínicos aleatorizados (ECA)** que incorporan RWD también generan RWE, y que el grado de dependencia de estos datos varía según el diseño del estudio (7).

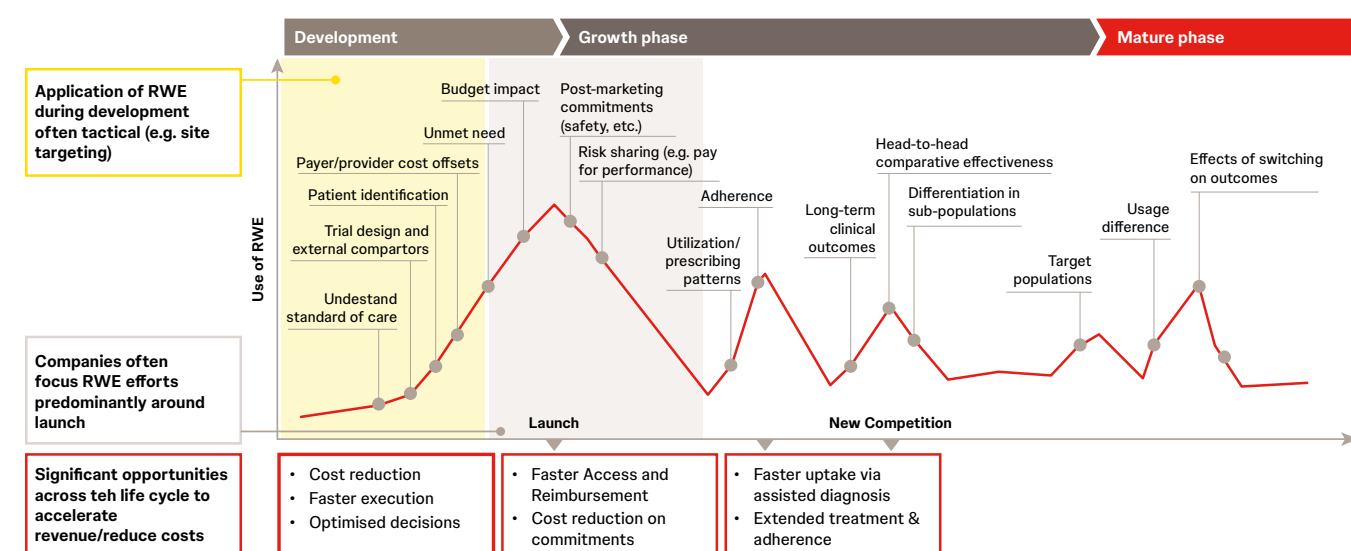
Por último, cabe destacar la **diversidad de fuentes de información** utilizadas en los estudios de RWE en el contexto de las HTA, entre las que predominan (4):

- **Registros de pacientes** (n=748) (8)
- **Estudios observacionales** (n=670) (9)
- **Estudios de cohortes retrospectivos** (n=477) (10)

RWE adquiere especial relevancia en el ámbito **oncológico**, donde las limitaciones de los ensayos clínicos son más frecuentes debido a la creciente aprobación de medicamentos para poblaciones muy específicas y poco frecuentes o en fases tempranas de tratamiento. Esta situación refuerza la necesidad de generar evidencia complementaria mediante estudios de RWE que respalden decisiones clínicas y regulatorias (4).

Usos de RWE en el ciclo de vida del producto

RWE se reconoce cada vez más como una herramienta con potencial para **complementar y reforzar la evidencia generada en los ensayos clínicos**, especialmente en contextos donde estos presentan limitaciones (Ver **Figura 5**).



Abreviaturas: GPC, guías de práctica clínica; HTA, evaluación de tecnología sanitaria; EMA, agencia de medicamentos europea.
Fuente: RWE: From “nice to have” to “must have”. IQVIA Institute for Human Data Science (5).

Figura 5. Uso de RWE a lo largo de toda la vida del medicamento

A lo largo del ciclo de vida de un medicamento se identifican diversos momentos clave en los que RWE puede aportar un valor significativo. Su uso permite complementar y ampliar el conocimiento generado en entornos controlados, proporcionando información relevante sobre la utilización, la efectividad y la seguridad de los tratamientos en condiciones reales. En este recorrido, surgen oportunidades específicas para

emplear RWE con fines regulatorios, clínicos y estratégicos, tal y como recogen diversas iniciativas europeas orientadas a impulsar su integración en la toma de decisiones sanitarias.

En la fase de **desarrollo clínico** en España, RWE se está utilizando de forma creciente para complementar y enriquecer los procesos tradicionales de investigación. Algunos de los principales usos actuales incluyen (11):

Tabla 1. Principales usos de RWE en la fase de desarrollo clínico de medicamentos en España

Uso de RWE	Descripción
Diseño más eficiente de ensayos clínicos	Identificación de poblaciones relevantes, definición de criterios de inclusión/exclusión realistas y selección de variables clínicas significativas.
Comprensión de la epidemiología y progresión de enfermedades	Conocimiento de la carga de enfermedad, evolución natural y necesidades no cubiertas para orientar la investigación.
Apoyo a decisiones regulatorias tempranas	Complemento a la evidencia clínica en enfermedades raras o de alta necesidad médica para acelerar el desarrollo y autorización.
Simulación de escenarios clínicos y económicos	Modelado del impacto potencial de nuevos medicamentos en condiciones reales anticipando resultados clínicos y económicos.
Identificación de biomarcadores y subgrupos de pacientes	Detección de patrones mediante análisis de datos masivos para orientar hacia una medicina personalizada desde fases tempranas.

Fuente: Elaboración propia

En la **fase de evaluación y autorización de medicamentos** está ganando relevancia como complemento a los ensayos clínicos tradicionales. Los principales usos son (11):

Tabla 2. Usos de RWE en la fase de evaluación y autorización de medicamentos, así como de autorización de comercialización en España

Uso de RWE	Descripción
Complemento a los ensayos clínicos	RWE se utiliza para reforzar la evidencia en poblaciones no representadas en los ensayos clínicos tradicionales.
Apoyo a decisiones de precio y reembolso	Se emplea junto a modelos de coste-efectividad para justificar el valor terapéutico de los medicamentos.
Acuerdos de riesgo compartido	RWE permite establecer mecanismos de financiación condicionada basados en resultados en vida real.
Evaluación en condiciones reales de uso	Proporciona información sobre la efectividad y seguridad del medicamento en la práctica clínica habitual.
Identificación de subgrupos beneficiarios	Ayuda a determinar qué perfiles de pacientes obtienen mayor beneficio del tratamiento.

Fuente: Elaboración propia

Resulta fundamental enfatizar parámetros que aporten robustez a la evidencia generada. Entre ellos destacan la **efectividad a largo plazo**, considerando la persistencia del tratamiento en condiciones reales, la **seguridad sostenida en el tiempo** y el **grado de penetración del acceso** en distintos mercados. Estos indicadores permiten caracterizar de manera más precisa el valor terapéutico en escenarios heterogéneos y contribuyen a una evaluación integral orientada a la toma de decisiones regulatorias y de acceso.

En la **fase post-comercialización**, el uso de RWE ha cobrado una relevancia creciente. Este tipo de evidencia se está aplicando en múltiples áreas clave, no solo para **complementar** los datos de los **ensayos clínicos**, sino también para **apoyar decisiones regulatorias, mejorar la práctica clínica y optimizar el acceso** a los tratamientos.

Los principales ámbitos de aplicación de RWE en esta etapa del ciclo de vida del medicamento post-comercialización son (11):

Tabla 3 Principales usos de RWE en la fase post-comercialización de medicamentos en España

Ámbito de aplicación	Descripción
Monitorización de efectividad y seguridad en condiciones reales	Evaluación de la eficacia a largo plazo, identificación de efectos adversos tardíos y análisis de la adherencia al tratamiento.
Apoyo a decisiones de financiación y acceso	Reevaluación del valor terapéutico, acuerdos de riesgo compartido y ampliación de indicaciones basadas en evidencia real, especialmente para reevaluar la aprobación/reembolso del medicamento en función de los resultados.
Investigación epidemiológica y de resultados en salud	Estudios sobre la epidemiología de enfermedades, impacto en calidad de vida y uso de recursos sanitarios.
Integración con inteligencia artificial y big data	Uso de IA para detectar patrones, predecir riesgos y personalizar tratamientos mediante análisis avanzados de datos.

Abreviaturas: IA, Inteligencia Artificial
Fuente: Elaboración propia

En la fase de **ciclo de vida extendido** de los medicamentos en España, RWE se está utilizando para maximizar el valor terapéutico de

los tratamientos ya autorizados y optimizar su uso en el sistema sanitario. Los principales usos son (11):

Tabla 4 Principales usos de RWE en la fase ciclo de vida extendido de medicamentos en España

Uso de RWE	Descripción
Comparación con alternativas emergentes	Evaluar cómo se posiciona un medicamento frente a nuevas opciones terapéuticas para mantener su competitividad.
Optimización del uso clínico	Identificar subgrupos de pacientes que obtienen mayor beneficio y ajustar las recomendaciones de uso.
Soporte a decisiones de desinversión	Respaldar decisiones de retirada o reducción de financiación cuando el medicamento pierde valor clínico o económico.
Evaluación del impacto en salud poblacional	Analizar la contribución del medicamento a la mejora de resultados en salud a nivel poblacional.
Mejora de la sostenibilidad del sistema sanitario	Optimizar el uso de recursos y reducir costes innecesarios mediante evidencia basada en datos reales.

Fuente: Elaboración propia

Situación actual del uso de RWE en la evaluación en España

En el contexto regulador de España, la **aceptación de RWE por parte de las agencias reguladoras sigue siendo limitada** y se concentra principalmente en la **fase de post-comercialización**, donde se utiliza principalmente para el seguimiento de seguridad y generación de evidencia complementaria. Aunque se reconoce su potencial para complementar la información generada en ensayos clínicos, su **uso en fases anteriores del ciclo de vida del medicamento aún es escaso**.

Esta situación se debe, en parte, a que RWE no puede sustituir los datos obtenidos a través de ensayos clínicos aleatorizados, que continúan siendo el estándar de referencia para demostrar la eficacia y la seguridad de los tratamientos. Además, persisten ciertas **barreras metodológicas**, como la heterogeneidad de las fuentes de datos, la falta de estandarización y la necesidad de garantizar la validez interna de los estudios observacionales. Todo ello contribuye a una **percepción de menor robustez** frente a la

evidencia generada en entornos controlados, lo que limita su integración en fases más tempranas del ciclo de vida del medicamento.

No obstante, el creciente interés por modelos de evaluación más dinámicos y adaptativos abre la puerta a una evolución progresiva en el reconocimiento y uso de RWE en el ámbito regulador nacional.

Las autoridades sanitarias españolas desempeñan un papel activo en avanzar en RWE en la actualidad. Cabe destacar, por ejemplo, la **Guía de Evaluación Económica de Medicamentos**, elaborada por el Ministerio de Sanidad, donde se subraya la importancia de que las evaluaciones económicas incluyan toda la evidencia relevante sobre la eficacia/efectividad y la seguridad de los medicamentos y las alternativas que se van a evaluar. Dado que rara vez toda la evidencia proviene de un único estudio, normalmente es necesario recopilar datos de múltiples fuentes.

Asimismo, el **Anteproyecto de Ley de los medicamentos y productos sanitarios**, aprobado el pasado 8 de abril de 2025 por el Consejo de Ministros, destaca en la **Memoria del análisis de**

impacto normativo del anteproyecto de ley de los medicamentos y productos sanitarios, la necesidad de gestionar la incertidumbre mediante estrategias de diálogo y evaluación temprana de la evidencia. Estas estrategias buscan facilitar el acceso rápido a los medicamentos, lo que puede mejorar tanto la cantidad como la calidad de vida de los pacientes, según diversos autores.

Además, en la codificación y credibilidad del dato, o infraestructuras y ecosistemas de datos, se realizan esfuerzos y trabajos destacables por el Ministerio de Sanidad, como son:

- **SNOMED CT** (Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms), el Ministerio de Sanidad lo define como la terminología clínica integral, multilingüe y codificada de mayor amplitud, precisión e importancia desarrollada en el mundo. SNOMED CT es, también, un producto terminológico que puede usarse para codificar, recuperar, comunicar y analizar datos clínicos permitiendo a los profesionales de la salud representar la información de forma adecuada, precisa e inequívoca.
- **VALTERMED**, es el sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (definición del Ministerio de Sanidad).
- **BIFAP**, es la base de datos informatizada de registros médicos de Atención Primaria para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, perteneciente a la Agencia Española

la de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y cuenta con la colaboración de varias Comunidades Autónomas y el apoyo de las principales sociedades científicas implicadas (definición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Estas referencias muestran el interés de las Administraciones sanitarias españolas en avanzar en la evidencia, tanto clínica como económica, que ayude a la toma de decisiones críticas.

Principales barreras para la implementación de RWE en nuestro entorno

Durante los workshops y las entrevistas con los expertos, se identificaron una serie de **barreras clave** que, tras un análisis detallado, evidenciaron **limitaciones** significativas que impedían avanzar en el desarrollo del proyecto.

A pesar del creciente interés en **RWE** como herramienta complementaria a los ensayos clínicos, su uso en las evaluaciones de medicamentos sigue enfrentando **importantes desafíos metodológicos, estructurales y regulatorios**. Las agencias evaluadoras, especialmente los organismos de HTA han expresado diversas **críticas recurrentes sobre la calidad y aplicabilidad de los estudios de RWE**, entre las que destacan:

Tabla 5. Principales desafíos en la generación y aplicación de RWE

Desafío	Descripción
Seguimiento limitado	Muchos estudios de RWE tienen periodos de recopilación de datos demasiado cortos, lo que impide evaluar adecuadamente variables clave como la eficacia a largo plazo o la seguridad del tratamiento.
Dificultad de extrapolación	La falta de representatividad de la población y la práctica clínica habitual del país limita la aplicabilidad de los estudios de RWE en la toma de decisiones.
Comparabilidad con la población del ensayo clínico	Si la población del estudio de RWE no es comparable a la de los ensayos clínicos pivotaes, se dificulta la interpretación conjunta de los resultados.

Desafío (cont.)	Descripción (cont.)
Comparabilidad con las variables del ensayo clínico	En la práctica clínica habitual, no siempre es posible recoger las mismas variables que se incluyen en los ensayos clínicos, ya que muchas de ellas no forman parte de los procesos rutinarios de atención sanitaria. Esta diferencia puede limitar la capacidad de los estudios de RWE para complementar plenamente la evidencia generada en entornos controlados.
Sesgos metodológicos	RWE es vulnerable a sesgos como el de selección, información y confusión por variables no controladas, lo que puede comprometer la validez de los resultados.
Calidad y heterogeneidad de los datos	Los datos provienen de múltiples fuentes con distintos niveles de calidad, lo que puede generar inconsistencias, errores y falta de estandarización.
Falta de metodologías estandarizadas	No existe un consenso universal sobre cómo diseñar, analizar e interpretar estudios de RWE, lo que dificulta su comparación y aceptación regulatoria.
Problemas de interoperabilidad	La integración de datos entre sistemas de salud y países es limitada, lo que impide una visión completa del paciente y reduce el potencial de RWE.
Aceptación regulatoria	Aunque hay avances, persisten dudas sobre el uso de RWE como evidencia principal para la aprobación de medicamentos.
Privacidad y gobernanza de datos	El uso de datos sensibles requiere un marco ético y legal robusto que garantice la privacidad del paciente y el uso responsable de la información.
Capacidades analíticas y tecnológicas	Se necesita personal capacitado en big data, IA y estadística avanzada para extraer valor real de los datos.
Transparencia y reproducibilidad	Es fundamental que los estudios de RWE sean transparentes en sus métodos y reproducibles para generar confianza entre los actores del sistema de salud.
Retrasos en la disponibilidad de datos debido hasta decisión de reembolso	Uno de los principales retos en decisiones regulatorias o de financiación es la falta de datos cuando el acceso al medicamento depende del reembolso, lo que impide recopilar información sobre su uso, efectividad y seguridad en práctica clínica real.

Abreviaturas: IA, Inteligencia Artificial
Fuente: Elaboración propia

Además de estas preocupaciones metodológicas, los expertos enfatizaban que el **panorama fragmentado de los datos sanitarios** representa uno de los principales obstáculos para la generación de RWE de alta calidad. Incluso dentro de un mismo centro, los datos pueden estar almacenados en **fuentes que no están conectadas**, con **plataformas heterogéneas**, **normas**

de acceso dispares, **alta variabilidad entre entornos**, tanto por las diferencias en la práctica clínica como por el tipo de información recogida, **y niveles de disponibilidad variables**. Esta fragmentación dificulta el acceso a los datos más relevantes y retrasa los procesos de análisis.

La creación de **bases de datos centralizadas**,

interoperables y respaldadas por normas nacionales o internacionales, tanto en términos de acceso como de metodología, podría suponer una solución clave para avanzar en este ámbito. Asimismo, se expresó la necesidad de alcanzar un **equilibrio adecuado de colaboración público-privada** que permita extraer y analizar de forma eficiente la información ya disponible.

Otro aspecto relevante es la **reticencia de algunos agentes** respecto al uso de RWE, argumentando que **la mayoría de los medicamentos no requieren este tipo de evidencia adicional** si ya cuentan con un ensayo clínico robusto y se han pactado condiciones razonables de financiación o uso. En este sentido, RWE se percibe, en el mejor de los casos, como un **complemento útil en situaciones de incertidumbre**, especialmente durante el periodo de provisionalidad de la autorización, siempre que exista una **metodología suficientemente sólida** detrás.

En este contexto, RWE podría tener un papel relevante en **complementar la información no comparativa** mediante el uso de **controles externos**, especialmente en situaciones donde

no es viable realizar estudios prospectivos. No obstante, se insistió en que, tanto para la autorización como para las decisiones de precio y reembolso, **los datos deberían ser preferentemente prospectivos**, ya que son este tipo de estudios los que te permiten dirigir el análisis, frente a los retrospectivos que solo se podrán usar los datos registrados y disponibles. Solo en casos donde se requiera un periodo de observación demasiado largo —incompatible con un acceso ágil a tratamientos necesarios para la sociedad—, se podría considerar el uso de **datos retrospectivos**.

A pesar de estos retos, a nivel internacional se observa una **tendencia creciente hacia la integración de RWE en las fases tempranas de evaluación del medicamento**, lo que contrasta con la situación en España. Esta evolución plantea la necesidad de **normalizar el uso de RWE** como herramienta de apoyo a la toma de decisiones regulatorias, con el objetivo de **acelerar el acceso a tratamientos eficaces y reducir la incertidumbre en las decisiones de financiación**.

5

Principales retos para abordar el futuro de RWE en nuestro entorno

Como se ha mencionado previamente, para la **implementación efectiva del uso de RWE** existen múltiples retos que se agrupan en torno a **tres dimensiones clave** que requieren una atención prioritaria y una respuesta estructurada antes de poder avanzar de manera efectiva en la implementación de RWE en el sistema sanitario: **la incertidumbre, el valor y la credibilidad del dato**.

Incertidumbre: una barrera transversal

La **incertidumbre** es un término **complejo de definir**, pero **muy recurrente en el ámbito de la evaluación de los medicamentos**. Según la publicación de Vreman RA et al. 2020, existen diferencias significativas entre los reguladores

(EE. UU. y Europa) y los organismos de HTA en cuanto a las incertidumbres que reportan sobre los medicamentos. Los reguladores destacan más las dudas sobre la seguridad (85-94%), mientras que los HTA se enfocan en los efectos comparativos (88-100%). Ambos coinciden en señalar incertidumbres sobre la población de pacientes (60-95%). Esta desalineación sugiere una falta de coordinación, lo que podría dificultar la recolección eficiente de evidencia clínica (12).

El comité científico valoró distintos tipos de incertidumbre en una escala del 1 (nada importante) al 5 (muy importante), destacando como más relevantes **incertidumbre metodológica, incertidumbre clínica e incertidumbre regulatoria y de implementación**:

Tabla 6. Valoración del comité científico sobre distintos tipos de incertidumbre según su importancia (escala 1-5)

	Importancia	Desviación estándar
Incertidumbre metodológica	4,3	± 1,0
Incertidumbre clínica	4,1	± 1,1
Incertidumbre regulación e implementación	3,9	± 1,0
Incertidumbre sobre la generalización	3,5	± 0,5
Incertidumbre estadística	3,5	± 1,1

N=8, datos obtenidos en la encuesta enviada al comité científico

Existe consenso en que estas incertidumbres deben abordarse de forma **integrada**, ya que están interrelacionadas. Se destacó la **ausencia de marcos metodológicos claros y validados**, así como la **falta de voluntad política y organizativa** como barreras clave para la implementación real de RWE.

También se percibió una **desconexión entre el diseño de herramientas tecnológicas y su uso real** por parte de los profesionales clínicos. Aunque algunos hospitales disponen de infraestructuras avanzadas, su uso es limitado por **falta de formación, cultura analítica y apoyo institucional**.

Valor: una construcción multidimensional

El valor de RWE debe entenderse como un **conjunto de dimensiones complementarias**, cuya prioridad varía según el objetivo de la evaluación. Se propuso estructurar su análisis en tres fases del ciclo de vida del medicamento: **precomercialización, post-comercialización y fase madura** (reposicionamiento).

Los expertos valoraron la relevancia de los siguientes componentes del valor (escala 1 a 5):

Tabla 7. Valoración del comité científico sobre distintos tipos de valor según su importancia (escala 1-5)

	Importancia	Desviación estándar
Resultados clínicos	4,5	± 1,1
Preferencias del paciente	3,9	± 1,1
Equidad y sostenibilidad del sistema	3,9	± 1,1
Costes evitados	3,9	± 1,1

N=8, datos obtenidos en la encuesta enviada al comité científico.
Fuente: Tabla de creación propia.

Actualmente se identifica una **falta de información sistemática sobre preferencias de los pacientes**, así como la **infrautilización de los datos de costes** en la práctica hospitalaria. Se propuso avanzar hacia el uso de **costes incrementales o marginales**, más útiles para la toma de decisiones.

RWE se reconoció como una herramienta clave para **cubrir limitaciones de los ensayos clínicos**, como el tamaño reducido de muestra, el seguimiento limitado, la exclusión de poblacio-

nes relevantes o la falta de datos a largo plazo. También se destacó su utilidad para realizar **comparaciones terapéuticas reales**, fundamentales para el posicionamiento clínico.

No obstante, se insistió en la necesidad de **clarificar los objetivos del uso de RWE** para determinar si se busca apoyar decisiones regulatorias, reposicionar fármacos, actualizar guías clínicas o mejorar la práctica clínica. Esta definición es esencial para orientar la priorización de variables y el diseño metodológico.

Credibilidad del dato: más allá de la calidad técnica

En relación con la **credibilidad del dato**, el comité científico consideró que la relevancia de los datos es un aspecto clave para garan-

tizar la calidad y utilidad de RWD en procesos de evaluación. El orden resultante fue el siguiente:

Tabla 8. Ítems clave para la credibilidad del dato en estudios de RWE

Ítem	Definición en el contexto de RWE
Relevancia de los datos	Implica que los datos deben reflejar la práctica clínica real, los pacientes adecuados y los desenlaces relevantes.
Fiabilidad de los datos	Asegura la precisión y consistencia de los datos. Incluye la calidad de los registros y la estabilidad de las fuentes a lo largo del tiempo.
Transparencia del diseño y análisis	Implica documentar claramente el diseño del estudio, los métodos analíticos y las decisiones metodológicas, permitiendo la revisión, replicación y confianza del estudio.
Cumplimiento ético y legal	Garantiza que el uso de datos cumpla con la normativa de protección de datos, consentimiento informado (cuando aplica) y principios éticos de investigación.
Minimización de sesgos	Incluye la aplicación de estrategias para reducir sesgos de selección, información o confusión, mediante técnicas estadísticas y diseño metodológico riguroso.
Accesibilidad y trazabilidad	Los datos deben estar disponibles para su análisis y debe poder rastrearse su origen, transformación y uso, asegurando la integridad del proceso.

Fuente: Tabla de creación propia.

En algunos ítems se identificaron **solapamientos conceptuales**, especialmente entre **fiabilidad y minimización de sesgos**, que se están muy interrelacionados y forman parte de un mismo marco metodológico, lo que dificulta su jerarquización.

Se destacó que la **relevancia del dato** es esencial para asegurar que el RWD responda a **preguntas clínicas reales y útiles**, lo que justifica su posición prioritaria. Asimismo, se subrayó la importancia de la **transparencia metodológica** como base para la reproducibilidad y la confianza en los resultados.

Aunque el **cumplimiento ético y legal** se considera indispensable, no siempre se percibe como un diferenciador de calidad, ya que se da

por supuesto. Por otro lado, la **accesibilidad y trazabilidad**, aunque en última posición, son fundamentales para garantizar la **reutilización, auditoría y validación de los datos**, especialmente en entornos hospitalarios complejos.

Finalmente, se señaló que el **perfil profesional de los participantes** influye en cómo se interpretan y priorizan estas variables, lo que refuerza la necesidad de **enfoques multidisciplinares** en la evaluación del RWD.

En conjunto, estos tres ejes —**incertidumbre, valor y credibilidad del dato**— reflejan los principales retos que deben abordarse para avanzar hacia un uso más sistemático, riguroso y útil de RWE en los procesos de evaluación de medicamentos.

6

Visión del futuro

RWE está adquiriendo un papel cada vez más relevante en la evaluación de medicamentos, y se espera que su integración **a lo largo de todo el ciclo de vida del producto** se convierta en una práctica estándar en los próximos años. Esta evolución responde tanto a la necesidad de generar evidencia más representativa de la práctica clínica habitual como a los cambios en los marcos regulatorios y de HTA, que están reconociendo el valor añadido de RWE para complementar los datos de ECA.

La reciente adopción de la legislación para la **Evaluación Conjunta de Tecnologías Sanitarias en Europa (JCA UE)** podría representar un punto de inflexión en el papel de RWE en Europa (13). Este nuevo proceso, que busca armonizar la evaluación clínica de medicamentos a nivel de la Unión Europea, está abriendo la puerta a una mayor utilización de **RWE como fuente de evidencia complementaria**. En particular, RWE puede aportar información clave sobre la efectividad comparativa, la seguridad en condiciones reales de uso, la adherencia al tratamiento y los resultados en subgrupos específicos de pacientes que no siempre están representados en los ensayos clínicos.

Además, a nivel internacional, se están desarrollando **guías y marcos metodológicos** que promueven el uso riguroso, transparente y reproducible de RWE. Organismos como la **EMA**, la **Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA)** y la **Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (EUnetHTA)** están impulsando iniciativas para estandarizar el uso de RWD y fomentar su integración en los procesos de autorización, reembolso y seguimiento post-comercialización. Estas guías destacan la importancia de la calidad de los datos,

la validez de los diseños metodológicos y la transparencia en la comunicación de resultados (14, 15).

Durante el desarrollo de este proyecto, los **expertos consultados** coincidieron en señalar que el uso de RWE no solo es necesario, sino que será cada vez **más frecuente y estratégico en el futuro**. Subrayaron que su **implementación debe comenzar en fases tempranas del desarrollo del medicamento**, permitiendo apoyar decisiones clave como la selección de indicaciones, el diseño de ensayos clínicos adaptativos, y la planificación de estrategias de acceso temprano. En **fases intermedias**, **RWE puede contribuir a la evaluación del valor terapéutico añadido**, la comparación con alternativas disponibles y la generación de evidencia para **negociaciones de precio y financiación**. Finalmente, en la **fase post-comercialización**, RWE es fundamental para el seguimiento de la **efectividad, seguridad y eficiencia a largo plazo**, así como para la evaluación del impacto en salud poblacional y la sostenibilidad del sistema sanitario.

En este contexto, es vital considerar una serie de **dimensiones éticas y sociales**:

Protección de datos y privacidad del paciente

La necesidad de garantizar el cumplimiento ético y legal en el uso de RWD, especialmente en lo relativo a la confidencialidad, trazabilidad y gobernanza del dato, implicaría respetar los derechos de los pacientes en cuanto al uso secundario de sus datos clínicos.

Consentimiento informado y transparencia

Aunque el RWD puede provenir de fuentes secundarias, es destacable la importancia de que los estudios que generen RWE sean transparentes en su diseño y análisis, y que se comuniquen de forma clara los objetivos y métodos utilizados.

Equidad en el acceso a tratamientos

RWE podría ayudar a identificar subgrupos de pacientes que se benefician más de ciertos tratamientos, lo que plantearía el reto ético de asegurar que esta información se utilice para mejorar el acceso equitativo.

Responsabilidad en la toma de decisiones

El uso de RWE en decisiones regulatorias y de financiación implicaría una responsabilidad ética en cuanto a la calidad del dato y la interpretación de los resultados, especialmente cuando hay incertidumbre metodológica.

Inclusión de la voz del paciente

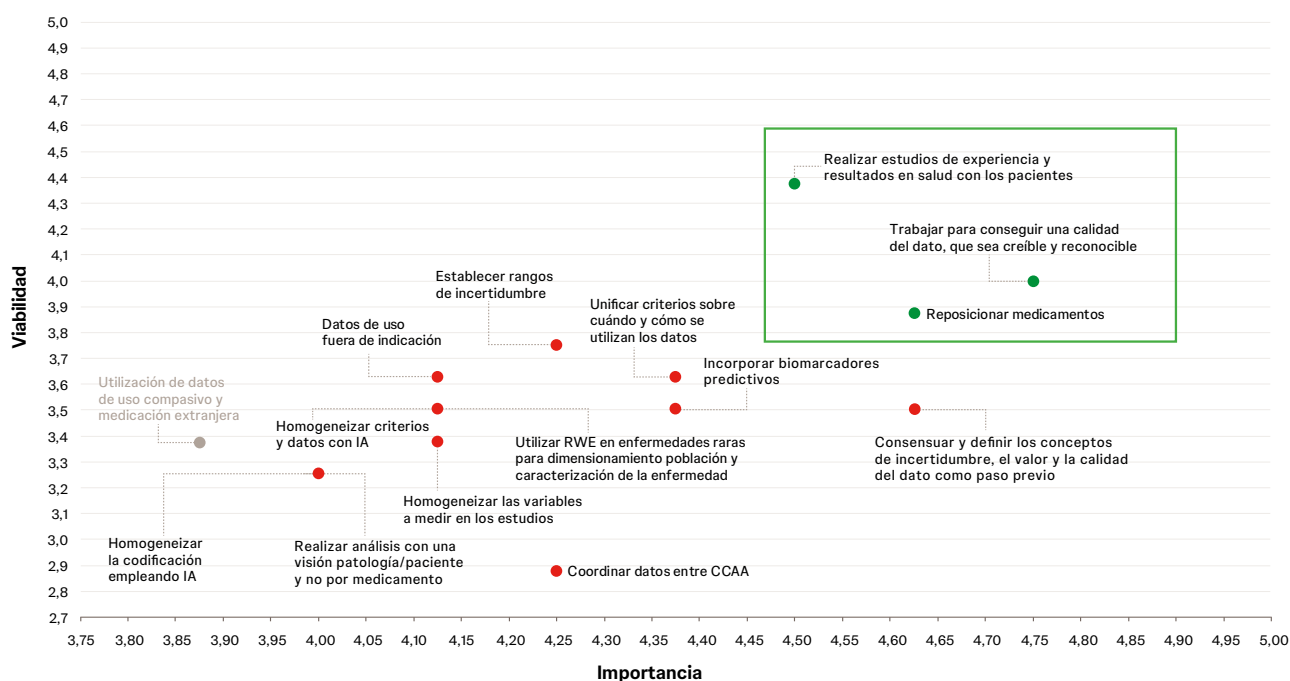
Aún faltan metodologías validadas para incorporar de forma sistemática las preferencias y experiencias del paciente, lo que impacta directamente en la participación ciudadana en decisiones sanitarias. En los últimos años, se están desarrollando cada vez más cuestionarios para recoger los resultados de la atención médica en la salud del paciente (PROM) y la experiencia del paciente en la atención médica (PREM), pero la implementación en la práctica clínica de estas herramientas es limitada actualmente.

7

Hoja de ruta para mitigar los retos identificados

Para avanzar en la integración efectiva del uso de RWE es necesario identificar y activar **palancas estratégicas** que permitan superar estas barreras técnicas, metodológicas, organizativas y culturales a lo largo de las distintas fases del ciclo de vida del medicamento: **precomercialización, post-comercialización, nuevas indicaciones y ámbitos transversales**.

Durante el proceso de análisis, los participantes evaluaron una serie de posibles palancas de acción en función de dos dimensiones: **importancia y viabilidad** (Ver **Figura 6**). Estas áreas representan oportunidades clave para enfocar esfuerzos de transformación del sistema.



Notas: Se valoraron los ítems del 1 al 5, siendo 1 nada importante/viable y 5 muy importante/viable. Se ha ajustado la gráfica en función de las puntuaciones para una mejor visualización.
Fuente: Elaboración propia

Figura 6. Representación gráfica de las iniciativas presentadas para el uso de RWE por importancia y viabilidad

En el contexto del creciente interés por integrar RWE en la toma de decisiones sanitarias, resulta fundamental **analizar el estado actual de las distintas líneas de acción propuestas en España**. Las siguientes tablas presentan un resumen del estado actual de estas iniciativas, identificando aquellas que ya se encuentran en

marcha, las que están en fase de desarrollo o exploración, y aquellas que aún enfrentan barreras estructurales o metodológicas. Este análisis permite **visualizar las oportunidades y desafíos que persisten para consolidar un uso sistemático, ético y eficiente de RWE en el sistema sanitario español**.

Tabla 9. Líneas de acción para el uso de RWE en España ordenadas por el grado de importancia otorgado

Clasificación	Ideas	Área	Importancia	Viabilidad	Estado actual	Detalle del estado actual	Observaciones
Alta importancia Alta viabilidad	Trabajar para conseguir una calidad del dato, que sea creíble y reconocible	T	4,8 ± 0,5	4,0 ± 0,9	✓ En marcha	Iniciativas como el Espacio Europeo de Datos Sanitarios (EEDS) y proyectos nacionales están promoviendo la interoperabilidad y la gobernanza del dato. El Ministerio de Sanidad está trabajando en un nuevo RD para la evaluación de tecnologías sanitarias, que busca establecer un marco común, ágil y transparente que incorpore criterios robustos de calidad del dato y facilitar la integración de RWE en los procesos de evaluación del SNS. Por otro lado, la AEMPS y la EMA han colaborado en la elaboración de un marco europeo para mejorar la evidencia científica, incluyendo la generada a partir de datos del mundo real (16). Y el uso de marcos metodológicos como STaRT-RWE o ISPOR/ISPE tienen como objetivo asegurar la fiabilidad y transparencia de los estudios basados en RWE (17, 18).	Se valora especialmente la transparencia metodológica y la fiabilidad como pilares para otorgar credibilidad a los estudios basados en RWE. La calidad del dato es considerada un requisito habilitante para avanzar en el uso sistemático de RWE en decisiones regulatorias y de financiación.
	Realizar estudios de experiencia y resultados en salud con los pacientes	1	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,7	✓ En marcha	Desde 2012, la AEMPS permite que las asociaciones de pacientes aporten comentarios a los borradores de estos informes. Aunque su participación sigue siendo consultiva y limitada. EUPATI promueve la inclusión de la perspectiva del paciente en la ETS, señalando que los enfoques tradicionales centrados en criterios clínicos y económicos deben complementarse con elementos humanistas y sociales (19).	Actualmente, la voz del paciente no se incorpora de forma sistemática en los procesos de evaluación de tecnologías sanitarias, a pesar de su reconocida relevancia. Algunas comunidades autónomas y hospitales están promoviendo encuestas sistemáticas y plataformas digitales para recoger esta información y complementar la evidencia clínica tradicional con información relevante para la toma de decisiones. La experiencia del paciente y los resultados en salud percibidos siguen siendo difíciles de incorporar por falta de metodologías validadas y de criterios claros sobre su peso en la toma de decisiones.
	Reposicionar medicamentos	2	4,6 ± 0,5	3,9 ± 0,6	↻ En fase exploratoria	Aunque no hay una normativa específica en España que regule el uso de RWE para reposicionamiento, el nuevo enfoque del Ministerio de Sanidad y la AEMPS hacia la evaluación basada en resultados reales abre la puerta a que este tipo de evidencia se utilice más activamente en decisiones sobre nuevas indicaciones o usos alternativos (20). Farmaindustria reconoce que RWE puede ser especialmente útil en contextos donde no existen ensayos clínicos específicos (11). La Federación Europea de la Industria Farmacéutica (EFPIA) ha señalado que RWE puede respaldar el desarrollo de nuevas terapias y el reposicionamiento de medicamentos, especialmente en enfermedades raras o poblaciones vulnerables (21).	No es una práctica ampliamente consolidada.

Clasificación	Ideas	Área	Importancia	Viabilidad	Estado actual	Detalle del estado actual	Observaciones
Alta importancia Poca viabilidad	Consensuar y definir los conceptos de incertidumbre, el valor y la calidad del dato como paso previo	T	4,6 ± 0,7	3,5 ± 1,6	En fase exploratoria (barreras metodológicas)	Farmaindustria ha señalado que para avanzar en el uso de RWE es esencial establecer procedimientos sistemáticos y estructurados que cumplan con requisitos como marcos regulatorios claros, garantía de calidad del dato, estandarización de procesos y trazabilidad. Esto incluye trabajar en definiciones comunes sobre el valor y la fiabilidad de los datos utilizados (11). EFPIA destaca que RWE puede ayudar a reducir la incertidumbre sobre el uso y el valor de los medicamentos en la práctica clínica (21).	
	Unificar criterios sobre cuándo se utilizan los datos y cómo se utilizan	2	4,4 ± 0,9	3,6 ± 1,1	En fase exploratoria	En el marco de la XI Jornada de la RedETS, celebrada en 2025, se abordó el papel de los datos de vida real en la toma de decisiones sanitarias. Se destacó la necesidad de establecer criterios compartidos entre agencias, clínicos y decisores para garantizar un uso coherente y riguroso de RWE (22). La Estrategia de la Industria Farmacéutica 2025 tiene como objetivo fomentar la innovación y el desarrollo y garantizar el acceso a medicamentos de calidad, lo que puede implicar el uso de datos del mundo real para apoyar decisiones regulatorias y de financiación. Esta estrategia promueve la creación de entornos colaborativos para consensuar el valor y la aplicabilidad de los datos utilizados (23).	Fomentar la innovación y el desarrollo, lo que incluye el uso de nuevas fuentes de evidencia como RWE.
	Incorporar biomarcadores predictivos	2	4,4 ± 1,1	3,5 ± 1,2	En fase exploratoria (barreras metodológicas)	En marzo de 2025 se desarrolló la Estrategia para la implementación de cribado y biomarcadores en el SNS, presentada, propone un marco regulatorio para integrar biomarcadores en la práctica clínica, especialmente en enfermedades raras, cáncer y farmacogenética. Subraya la necesidad de estandarizar procesos, formar profesionales y evaluar su valor en contextos asistenciales reales (24).	España es uno de los países más activos en mejorar los ecosistemas de datos para facilitar el uso de RWE. Existen proyectos piloto en oncología y enfermedades raras, pero persisten barreras técnicas y de validación. Fomentar estudios colaborativos y proyectos piloto que permitan explorar su integración en la práctica clínica
	Establecer rangos de incertidumbre (definir datos faltantes para evitar dilatar toma decisiones)	T	4,3 ± 0,9	3,8 ± 1,2	En fase exploratoria	AseBio afirma que RWE se está considerando como una herramienta clave para reducir la incertidumbre en decisiones de precio y reembolso, especialmente en enfermedades raras. Se menciona explícitamente el uso de estrategias de precios “basadas en la incertidumbre” o “dinámicas”, que requieren definir claramente qué datos faltan y cómo se pueden generar mediante estudios en vida real (25).	

Clasificación	Ideas	Área	Importancia	Viabilidad	Estado actual	Detalle del estado actual	Observaciones
Alta importancia Poca viabilidad	Coordinar datos entre CCAA	T	4,3 ± 0,9	2,9 ± 1,2	 En marcha parcialmente (barreras estructurales)	La RedETS trabaja en la producción colaborativa de informes de evaluación, lo que requiere coordinación de datos entre CCAA, aunque no siempre con acceso homogéneo a las mismas fuentes de información (26). La AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII) participa en la coordinación con agencias regionales de la RedETS. Aunque no gestiona directamente bases de datos interterritoriales, sí impulsa proyectos que requieren acceso y análisis de datos clínicos procedentes de distintas comunidades autónomas, especialmente en estudios multicéntricos (27).	Es un reto estructural de primer orden, debido a la fragmentación del sistema de información sanitario y la falta de gobernanza común. Se propuso avanzar en mecanismos de interoperabilidad, estándares técnicos compartidos y estructuras de gobernanza colaborativa que permitan consolidar y explotar los datos de forma eficiente y segura.
	Datos de uso fuera de indicación	3	4,1 ± 0,6	3,6 ± 0,9	 En desarrollo	A nivel europeo, la EMA ha comenzado a aceptar RWE en procesos de extensión de indicación para medicamentos ya autorizados (28).	Gran potencial para generar evidencia útil en contextos donde no existen ensayos clínicos específicos. No obstante, continúa la necesidad de criterios claros y consensuados sobre cuándo y cómo utilizar estos datos, así como de alinear expectativas regulatorias y clínicas.
	Utilizar RWE en enfermedades raras para dimensionamiento población y caracterización de la enfermedad	1	4,1 ± 0,6	3,5 ± 0,8	 En desarrollo, con baja viabilidad (barreras metodológicas)	En abril de 2025, el Ministerio de Sanidad activó la actualización de la Estrategia Nacional de Enfermedades Raras SNS. Esta nueva fase incluye la participación de CCAA, sociedades científicas, organizaciones de pacientes y expertos clínicos, con el objetivo de fortalecer los registros nacionales de pacientes y tratamientos, considerados clave para la evaluación de resultados y la caracterización de estas patologías (29).	Necesidad crítica para planificación sanitaria y la estimación del impacto presupuestario. Obstáculos por falta de homogeneidad en la recogida de datos entre hospitales, sistemas centralizados y fragmentación autonómica. Se propuso avanzar en la estandarización de la codificación clínica, mejorar la calidad del dato y desarrollar infraestructuras comunes de datos a nivel autonómico y nacional.
	Homogeneizar criterios y datos empleando Inteligencia artificial (ej. nº pacientes)	1	4,1 ± 1,0	3,5 ± 0,9	 En desarrollo (barreras metodológicas)	España participa en proyectos como EUnetHTA 21, que busca armonizar la evaluación de tecnologías sanitarias en Europa, incluyendo el uso de IA para análisis comparativos y generación de evidencia conjunta (30). La RedETS incorporó explícitamente el uso de IA en su estrategia (31).	Gran potencial en tareas específicas como el análisis de testimonios abiertos de pacientes. Su aplicación en tareas más complejas, como la extracción de información clínica no estructurada o la estandarización de criterios clínicos, aún presenta limitaciones metodológicas y técnicas. La IA debe entenderse como una herramienta complementaria, no como una solución en sí misma, y su utilidad depende en gran medida de la calidad, estructura y gobernanza previa de los datos. Se propuso avanzar mediante proyectos piloto demostrativos, combinando IA con registros clínicos bien definidos, y acompañados de formación específica y alineación de expectativas.

Clasificación	Ideas	Área	Importancia	Viabilidad	Estado actual	Detalle del estado actual	Observaciones
Alta importancia Poca viabilidad	Realizar análisis con una visión patología/paciente y no por medicamento	1	4,0 ± 0,8	3,3 ± 0,9	En desarrollo, con limitaciones técnicas	El RD sobre ETS (2024–2025) introduce un enfoque más amplio y centrado en el paciente, evaluación multidimensional (incluye no solo eficacia clínica, sino también aspectos organizativos, sociales, éticos, económicos y jurídicos), participación de pacientes y profesionales y evaluación por indicación o patología (32).	Más alineado con la práctica clínica, pero limitado por sistemas hospitalarios orientados a la prescripción. Se sugirió trabajar en modelos de datos longitudinales, que permitan seguir la evolución del paciente a lo largo del tiempo y no solo registrar eventos aislados.
	Homogeneizar la codificación empleando Inteligencia artificial	2	4,0 ± 0,9	3,3 ± 0,9	En fase exploratoria	Las iniciativas RedIA y RedIA Salud (2025) lanzadas por el Ministerio para la Transformación Digital y Red.es tienen como objetivo automatizar procesos como la codificación de diagnósticos médicos, mejorar la interoperabilidad y reducir costes, y la Estrategia de Salud Digital del SNS pretende homogeneizar la codificación clínica entre comunidades autónomas (33).	Útil en tareas específicas como análisis de testimonios. Limitaciones en tareas complejas. Se propuso realizar estudios piloto con formación específica.
Poca importancia Poca viabilidad	Utilización de datos de los usos compasivos y medicación extranjera	1	3,9 ± 0,6	3,4 ± 1,1	En desarrollo, con retos	La AEMPS publica informes periódicos sobre el uso de medicamentos en España, sin incluir medicamentos de uso hospitalario o medicación extranjera en situaciones especiales. Datos que pueden ser utilizados en ETS para evaluar el impacto real de tratamientos no comercializados o en fase de acceso temprano (34).	Se reconoce su potencial, pero sin criterios nacionales claros. Se exploran usos específicos con desafíos regulatorios.

Se calculó el promedio del total de respuestas, N=8, y la desviación estándar de cada puntuación. La escala de puntuación era el 1 al 5, siendo 1 nada importante/viable y 5 muy importante/viable.

Las áreas definidas son: 1) Pre-comercialización; 2) Post-comercialización; 3) Extensión de indicación; y T) transversal.

Abreviaturas: EEDS, Espacio Europeo de Datos Sanitarios; EFPIA, Federación Europea de la Industria Farmacéutica; AETS, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII; EUnetHTA, European Network for Health Technology Assessment; AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; EMA, European Medicines Agency; RedETS, Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; STaRT-RWE, Structured Template for Planning and Reporting of Real World Evidence Studies; ISPOR, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; ISPE, International Society for Pharmacoepidemiology.

Fuente: Tabla de creación propia.

Tabla 10. Líneas de acción para el uso de RWE en España adicionales

Ideas	Área	Estado actual	Detalle del estado actual	Observaciones
Formación y capacitación profesional	T	 En marcha	La RedETS organiza Jornadas anuales con talleres formativos, sesiones sobre salud digital, datos de vida real e implicación de pacientes y espacios de intercambio entre profesionales de distintas CCAA para armonizar criterios y metodologías (26)*.	Fomentar programas de formación en competencias digitales y análisis de datos sanitarios desde el sector público y privado.
Desarrollo de marcos metodológicos y guías estandarizadas	T	 En desarrollo	España participa en proyectos como EUnetHTA 21, que busca armonizar la evaluación de tecnologías sanitarias en Europa (35).	Aún sin guías nacionales consolidadas. Falta de registros completos (por ejemplo, en oncología), dificultad para capturar datos longitudinales y necesidad de mejorar la calidad de los datos recogidos.
Fortalecimiento de infraestructuras de datos	T	 En marcha (barreras estructurales)	La RedETS ha incluido en su plan mejoras en la infraestructura de datos clínicos para apoyar estudios multicéntricos y promoción de repositorios compartidos entre agencias autonómicas (26). La Estrategia de Salud Digital del SNS impulsa la interoperabilidad entre sistemas de información sanitaria de las comunidades autónomas y la integración de datos clínicos, administrativos y de experiencia del paciente para ETS (36).	Necesidad de mejorar la interoperabilidad y calidad del dato.
Impulso de proyectos colaborativos	T	 En marcha	El plan estratégico de la RedETS promueve explícitamente la cooperación entre agencias autonómicas y otras entidades (35). En la XI Jornada RedETS 2024 se presentaron algunos proyectos piloto colaborativos entre agencias autonómicas, hospitales y empresas tecnológicas (37).	Necesidad de desarrollar y potenciar proyectos piloto y colaborativos entre hospitales, industria y agencias evaluadora
Vinculación de RWE con esquemas de financiación condicionada	T	 En exploración	Aún no existe una normativa específica de regulación. En acuerdos de pago por resultados, especialmente en áreas como oncología, enfermedades raras y terapias avanzadas, RWE se convierte en la base para auditar el cumplimiento de los objetivos clínicos pactados.	Se están implementando acuerdos de financiación condicionada al desempeño clínico de medicamentos y tecnologías sanitarias (acuerdos de riesgo compartido). Falta una estrategia nacional clara.
Gobernanza y coordinación del dato	T	 En marcha (barreras estructurales)	En el Plan Estratégico RedETS 2022-2025 se establecen acciones concretas para mejorar la gobernanza del dato en ETS mediante coordinación entre agencias, definición de estándares comunes para la recogida, análisis y uso de datos, fortalecimiento del Consejo de RedETS como órgano de coordinación técnica y estratégica e impulso de la interoperabilidad (35). El Reglamento Europeo de ETS (UE 2021/2282) promueve una gobernanza sólida del dato para permitir evaluaciones clínicas conjuntas, transparencia y trazabilidad en el uso de datos para la toma de decisiones y colaboración entre países para armonizar metodologías y fuentes de datos (32).	Necesidad de establecer estructuras de gobernanza claras, que aseguren la calidad, trazabilidad, interoperabilidad y uso ético del dato, especialmente en entornos hospitalarios complejos

Estas iniciativas se añadieron como campo abierto y/u se mencionaron durante los workshops.

Las áreas definidas son: 1) Pre-comercialización; 2) Post-comercialización; 3) Extensión de indicación; y T) transversal.

Abreviaturas: RedETS, Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; CCAA, Comunidades Autónomas; EEDS, Espacio Europeo de Datos Sanitarios; EUnetHTA, European Network for Health Technology Assessment; SNS, Sistema Nacional de Salud; ETS, Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente: Tabla de creación propia.

Las líneas de acción que presentaron tanto una **alta importancia estratégica como una alta viabilidad de implementación se consideraron candidatas ideales para su puesta en marcha** de manera inmediata, ya que combinan impacto potencial y factibilidad operativa, mediante proyectos piloto, **aprovechando infraestructuras existentes y promoviendo la colaboración de los distintos agentes**. Su implementación podría apoyarse en iniciativas europeas como el Espacio Europeo de Datos Sanitarios (EEDS), incluir encuestas sistemáticas, PROM y PREM, y estar alineados con marcos éticos y de participación ciudadana, y generar valor clínico y económico al ampliar las indicaciones terapéuticas de medicamentos ya autorizados.

Las líneas de acción que presentaron **alta importancia, pero baja viabilidad de implementación**, se consideraron estratégicamente relevantes, pero enfrentan **retos estructurales, normativas o técnicas que dificultan su implementación en la actualidad**. Para el desarrollo de estas líneas se consideró necesario establecer **hojas de ruta específicas**, con responsables definidos, recursos asignados y plazos realistas, así como promover el diálogo interterritorial y la armonización normativa para facilitar su viabilidad.

Las líneas de acción que presentaron menos importancia y viabilidad agruparon líneas con menor relevancia estratégica y mayores dificul-

tades de implementación, aunque pueden tener valor en contextos específicos, por lo que sería importante considerar su desarrollo en casos donde aporten valor añadido específico, como en situaciones de alta necesidad terapéutica o ausencia de alternativas.

Las líneas de acción adicionales aunaron líneas con un potencial moderado tanto en impacto como en facilidad de ejecución. Estas iniciativas podrían contribuir al desarrollo progresivo de capacidades y marcos metodológicos mediante la puesta en marcha de proyectos piloto y demostrativos que permitan evaluar su potencial y generar evidencia sobre su utilidad.

En conclusión, cada actor del sistema interpreta y aplica RWE desde su propio ámbito de competencia, lo que puede dificultar su implementación coordinada. Avanzar en la adopción del RWE requiere una estrategia integral que combine **desarrollo metodológico, inversión en capacidades, fortalecimiento institucional y colaboración entre actores**. Las palancas estratégicas identificadas como elementos impulsores deben constituir una hoja de ruta para priorizar esfuerzos, especialmente en aquellas áreas donde la importancia es alta pero la viabilidad actual es limitada. Solo mediante un enfoque coordinado y progresivo será posible consolidar el papel de RWE como herramienta clave para una evaluación más eficiente, equitativa y basada en datos reales.

8

Conclusiones

En resumen, la práctica clínica real, en ocasiones, no permite obtener las mismas variables que en el ensayo clínico, ya que no se trata de práctica habitual, y esto puede también dificultar que esa complementariedad de datos sea completa. Superar los retos que se han identificado para la implementación de RWE en la actualidad requerirá **alineación entre diferentes agentes, desarrollo metodológico, inversión en capacidades analíticas y una visión compartida sobre el propósito y el potencial de RWE.**

Por ello, se pueden extraer las siguientes conclusiones del presente proyecto:

1

Consenso sobre la relevancia de RWE

Existe un **acuerdo generalizado sobre el potencial de RWE** para complementar la evidencia clínica tradicional, especialmente en contextos donde los ensayos clínicos presentan limitaciones (seguimiento corto, poblaciones excluidas, comparadores poco realistas que no reflejan adecuadamente la práctica clínica habitual o las condiciones reales del entorno sanitario).

Así pues, en el **marco regulatorio** y la necesidad de establecer un **documento comprensivo de criterios homogéneos, objetivos, evaluables y ponderables**, cabe destacar que, es imprescindible el consenso entre todos los agentes implicados mediante estrategias de diálogo. Además, el consenso se debe adoptar en el marco de la enfermedad analizada, ya que las exigencias varían, por ejemplo, no son iguales en el caso de enfermedades raras y medicamentos huérfanos que los generales. Por tanto, los grupos de trabajo no solo deben ser solamente clínicos/sanitarios o económicos, sino también jurídicos

y éticos, y deben integrar los distintos niveles administrativos verticales (estatal y regional) y horizontales (sanitarios y hacendísticos).

2

Incertidumbre como eje transversal

Las **incertidumbres metodológica, regulatoria y clínica** fueron identificadas como las **más relevantes**. Se reconoce que la incertidumbre es inherente a los datos obtenidos en RWE, pero se necesita trabajar en su acotación, priorización y gestión, desarrollando marcos que permitan tomar decisiones con mayor confianza.

3

Valor multidimensional

El **concepto de valor debe abordarse desde múltiples dimensiones**: resultados clínicos, preferencias del paciente, impacto económico, equidad y sostenibilidad. Se destacó la necesidad de realizar comparaciones reales con la práctica clínica habitual y no solo con placebo.

4

Credibilidad del dato: relevancia, fiabilidad y transparencia

Las variables más valoradas para otorgar credibilidad a los datos obtenidos en RWE fueron **la relevancia, la fiabilidad y la transparencia metodológica**. Se identificaron solapamientos conceptuales (por ejemplo, entre fiabilidad y minimización de sesgos), lo que sugiere la necesidad de disponer de definiciones operativas claras.

5

Soluciones estructurales y hoja de ruta

Se identificaron múltiples líneas de acción:

- Formación y capacitación profesional
- Desarrollo de marcos metodológicos y guías
- Fortalecimiento de infraestructuras de datos
- Impulso de proyectos colaborativos
- Gobernanza del dato y coordinación interterritorial
- Vinculación con esquemas de financiación condicionada

6

La inteligencia artificial: oportunidades y limitaciones actuales

La IA puede ser útil en tareas específicas (como el análisis de testimonios de pacientes), pero su uso generalizado aún enfrenta **retos técnicos y metodológicos**. Se requiere una definición clara de las capacidades y limitaciones de la IA, y avanzar mediante **proyectos acotados y evaluables**.

7

Retos en la incorporación de la voz del paciente

Aunque se reconoce su importancia, aún faltan **metodologías validadas para incorporar de forma sistemática las preferencias y experiencias del paciente** en la evaluación. Por otra parte, se requiere consenso sobre cómo valorar y ponderar esta información.

8

Necesidad de alineación intersectorial

Uno de los retos clave es que cada actor interpreta y aplica RWE desde su propio ámbito. Se requiere **alinear expectativas, objetivos y lenguajes** entre clínicos, gestores, evaluadores, industria y pacientes.

9

Visión realista y progresiva

El cambio no será inmediato, pero es fundamental generar **conciencia, voluntad y compromiso** para avanzar de forma sostenida. Se recomienda comenzar con estudios **piloto realistas**, que permitan generar aprendizajes, realizar ajustes y escalar progresivamente.

En definitiva, para que esta integración sea efectiva, será necesario **fortalecer la infraestructura de datos**, incluyendo el acceso a registros clínicos electrónicos, bases de datos administrativas, plataformas de salud digital y fuentes de datos generados por los propios pacientes. Asimismo, se requerirá una mayor **colaboración entre departamentos** (regulatorio, médico, acceso al mercado, farmacoeconomía, etc.) y entre **actores del ecosistema** (industria, autoridades sanitarias, profesionales de la salud, pacientes y centros de investigación). También será clave fomentar la **innovación metodológica**, incorporando técnicas avanzadas de análisis de datos, IA y modelos predictivos que permitan extraer valor clínico y económico de los datos del mundo real.

El futuro de RWE pasa por su **integración sistemática, estratégica y transversal** en todas las fases del ciclo de vida del medicamento. Esta evolución no solo responde a una necesidad técnica o regulatoria, sino que representa una **oportunidad para mejorar la toma de decisiones sanitarias, acelerar el acceso a la innovación y garantizar que los tratamientos lleguen a los pacientes adecuados en el momento oportuno**, con la mejor evidencia científica disponible.



Figura 7. Conclusiones y acciones recomendadas según las fases del ciclo de vida del medicamento

9

Referencias

1. Dang A. Real-World Evidence: A Primer. Pharmaceutical Medicine. 2023;37(1):25-36.
2. Van de Vliet P, Sprenger T, Kampers LFC, Makalowski J, Schirrmacher V, Stücker W, Van Gool SW. The Application of Evidence-Based Medicine in Individualized Medicine. Biomedicines. 2023;11(7).
3. Heeren A. Encouraging a 'data sufficiency' mindset is key for responsible research. Nature. 2025;643(8073):913.
4. IQVIA. Impact of RWE on HTA Decision-making: IQVIA Institute for Human Data Science; 2022 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/impact-of-rwe-on-hta-decision-making>.
5. IQVIA. RWE: From "Nice to Have" to "Must Have": IQVIA; 2018 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/rwe-from-nice-to-have-to-must-have>.
6. Arlett P, Kjaer J, Broich K. Real-world evidence in EU medicines regulation: enabling use and establishing value. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2022;111(1):21-3.
7. Sciences CfIOoM. Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making. Geneva, Switzerland: CIOMS; 2024 24 July 2025.
8. Gliklich RE LM. Assessing Real-World Data Quality: The Application of Patient Registry Quality Criteria to Real-World Data and Real-World Evidence. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2020;54:303-7.
9. MT. Real-World Evidence: Applications and Challenges in Regulatory Decision Making. Not specified. 2018.
10. SS. Value of Real-World Evidence in Healthcare Decision Making. Not specified. 2016.
11. Farmaindustria. Evidencia en vida real (RWE): la nueva era de datos sanitarios que revolucionará la vida de los pacientes: Farmaindustria; 2024 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/evidencia-en-vida-real-rwe-la-nueva-era-de-datos-sanitarios-que-revoluciona-la-vida-de-los-pacientes/>.
12. Vreman RA, Strigkos G, Leufkens HGM, Schünemann HJ, Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG. Addressing uncertainty in relative effectiveness assessments by HTA organizations. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2022;38(e17):1-8.
13. Parliament E, Council. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU 2021; L 458:[1-32 pp.]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj/eng>.
14. Food US, Administration D. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence. U.S. Department of Health and Human Services; 2023 24 July 2025.
15. Agency EM. Regulatory Science Research Needs 2025 Update. European Medicines Agency; 2024 24 July 2025.
16. Agency EM. Joint HTA/Regulatory perspectives: understanding evidence, challenges, managing uncertainties, exploring potential solutions: EMA; 2022 [updated 24 July 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-htab-regulatory-perspectives-understanding-evidence-challenges-managing-uncertainties-exploring-potential-solutions_en.pdf.
17. Zhang YLY, Wang Y,., et al. Structured template and reporting tool for real world evidence studies on the safety and efficacy of treatments: West China Medical Journal; 2023 [updated 24

- July 2025. Available from: <https://english.wcjm.org/article/10.7507/1672-2531.202312132>.
18. Force I-IJT. RWE for Regulatory Decision-Making: International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE); 2024 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.pharmacoepi.org/strategic-initiatives/rwe-for-regulatory-decision-making/ispe-ispor-joint-task-force/>.
 19. España E. La voz de los pacientes en la evaluación de las tecnologías sanitarias (HTA): EUPATI España; 2024 [updated 24 July 2025. Available from: <https://eupati-es.org/articulos/la-voz-de-los-pacientes-en-la-evaluacion-de-las-tecnologias-sanitarias-hta/>.
 20. Sanidad Md. Estrategia de Salud Global 2025-2030: Gobierno de España; 2023 [updated 24 July 2025. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/saludMental/docs/Estrategia_de_Salud_Global_2025-2030.pdf.
 21. Industries EFoP, Associations. EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: EFPIA; 2025 [updated 24 July 2025. Available from: https://www.efpia.eu/?utm_source=diariofarma&utm_medium=web&utm_campaign=smartlink.
 22. Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS): Ministerio de Sanidad; 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://redets.sanidad.gob.es/>.
 23. BOE-A-2025-15237: Resolución de 23 de julio de 2025: Boletín Oficial del Estado; 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2025/07/23/pdfs/BOE-A-2025-15237.pdf>.
 24. Libro Proyecto ESCRIBO con código: Fundación Weber; 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://weber.org.es/wp-content/uploads/2025/03/Libro-Proyecto-ESCRIBO-con-codigo.pdf>.
 25. ASEBIO. RWE y decisiones de precio y reembolso de medicamentos en enfermedades raras en España 2024 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.asebio.com/actualidad/noticias/rwe-decisiones-precio-reembolso-medicamentos-enfermedades-raras-espana>.
 26. RedETS. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://redets.sanidad.gob.es/>.
 27. INAHTA. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) – Miembro de INAHTA 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.inahta.org/members/aets/>.
 28. CRES U. La Real-World Evidence en los procesos de autorización de la EMA: entre el avance y la necesidad de estandarización 2024 [updated 24 July 2025. Available from: https://www.upf.edu/web/cres/outcomes-research/-/asset_publisher/AKvNVpOGpMbU/content/la-real-world-evidence-en-los-procesos-de-autorizacion-de-la-ema-entre-el-avance-y-la-necesidad-de-estandarizacion/maximized.
 29. ActualFarma. Estrategia Nacional en Enfermedades Raras en España 2025 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://actualfarma.es/estrategia-nacional-enfermedades-raras-espana-2025/>.
 30. AEMPS. Proyecto EUnetHTA – AEMPS 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/proyecto-eunetha/#:~:text=Este%20proyecto%20tiene%20como%20objetivo%20desarrollar%20un%20modelo,tipo%20de%20intervenciones%20utilizadas%20en%20la%20asistencia%20sanitaria>.
 31. RedETS. Plan Estratégico RedETS 2022–2025 2022 [updated 24 July 2025. Available from: https://redets.sanidad.gob.es/Consulta_publica/Documentos/Plan_Estrategico_RedETS_2022_2025.pdf.
 32. Sanitarios AEdMyP. La AEMPS da la bienvenida al nuevo Reglamento Europeo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-da-la-bienvenida-al-nuevo-reglamento-europeo-de-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-ets-que-ha-entrado-en-aplicacion-el-12-de-enero-de-2025/>.

33. Red.es. Nota de prensa sobre transformación digital en salud 2025 [updated 24 July 2025. Available from: https://digital.gob.es/content/dam/portal-mtdfp/comunicacion/comunicacion_ministro/2025/07/2025-07-17/NP%20Red.es.pdf.
34. Sanitarios AEdMyP. Observatorio de Uso de Medicamentos – Informes 2025 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>.
35. RedETS. Plan Estratégico RedETS 2025 2025 [updated 24 July 2025. Available from: https://redets.sanidad.gob.es/informesEvaluacion/elaboracion/docs/Plan_REDETS_2025_Web_Final.pdf.
36. Sanidad Md. Estrategia de Salud Digital del SNS 2021 [updated 24 July 2025. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/saludDigital/doc/Estrategia_de_Salud_Digital_del_SNS.pdf.
37. Salud IAdCdl. XI Jornadas RedETS 2024 2024 [updated 24 July 2025. Available from: <https://www.iacs.es/decisiones-basadas-en-la-evidencia/xi-jornadas-redets-2024/>.
38. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla31.htm>

