



Investigaciones clínicas y estudios de rendimiento clínico

M^a Concepción Rodríguez Mateos

Departamento de Productos Sanitarios

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Jornada informativa sobre los nuevos reglamentos europeos de productos
sanitarios.

13 septiembre 2016



Productos sanitarios



Definiciones

Evaluación clínica

Producto en investigación

Datos clínicos

Sujeto

Rendimiento clínico

Investigador

Comité ético

Acont. adverso grave

Investigación clínica

Plan de investigación clínica

Promotor

Evidencia clínica

Beneficio clínico

Consentimiento informado

Acontecimiento adverso

Deficiencia de un producto



Capítulo VI

Evaluación clínica e investigaciones clínicas

Evaluación clínica

- La confirmación de la **conformidad con los requisitos generales de seguridad y rendimiento** en las condiciones normales del uso previsto del producto, así como la evaluación de los efectos secundarios indeseables y de la aceptabilidad de la relación beneficio/riesgo se basarán en **datos clínicos** que aporten **evidencia clínica** suficiente.
- Para los **productos de la clase III** el fabricante podrá, con anterioridad a su evaluación y/o investigación clínica, consultar a un **grupo de expertos** con el objetivo de revisar la estrategia de desarrollo clínico prevista por el fabricante y sus propuestas de investigaciones clínicas (IC). El fabricante tendrá en cuenta las opiniones del grupo de expertos y no podrá hacer valer ningún derecho en relación con cualquier procedimiento futuro de evaluación de la conformidad.

- Una evaluación clínica seguirá un procedimiento definido y metodológicamente adecuado basado en:

- una evaluación crítica de las **publicaciones científicas** pertinentes sobre la seguridad, el rendimiento, las características de diseño y la finalidad prevista del producto, cuando:

- esté demostrado que el producto sujeto a evaluación clínica respecto del propósito previsto es **equivalente** al producto al que se refieren los datos,

y

- los datos demuestren adecuadamente la **conformidad** con los requisitos generales de seguridad y rendimiento pertinentes;

- una evaluación crítica de los resultados de todas las **investigaciones clínicas disponibles** teniendo en cuenta si las investigaciones se realizaron de acuerdo con los artículos 50 a 60 y el anexo XIV;

- Una consideración de las **alternativas** de tratamiento disponibles en ese momento para el mismo fin, si las hubiera.

● En el caso de productos implantables y de productos de la clase III se llevarán a cabo investigaciones clínicas salvo cuando:

- el producto se haya diseñado modificando otro producto ya comercializado por el mismo fabricante,

el fabricante haya demostrado que el producto modificado es equivalente al producto comercializado, y el ON haya refrendado la demostración,

y

- la evaluación clínica del producto comercializado sea suficiente para demostrar la conformidad del producto modificado con los requisitos de seguridad y rendimiento pertinentes.

El ON comprobará que el seguimiento clínico postcomercialización es adecuado.

- El fabricante de un producto que haya demostrado ser equivalente a un producto ya comercializado **no fabricado por él** puede también no realizar una IC según se establece en el punto anterior siempre que además de lo ya indicado en el mismo se cumplan las siguientes condiciones:

- los dos fabricantes tengan un **contrato** que explícitamente permita al fabricante del segundo producto acceso completo a la documentación técnica de forma continua,

y

- la evaluación clínica original se haya realizado cumpliendo los requerimientos de este reglamento,

y el fabricante del segundo producto proporcione **evidencia** clara **al ON**.

- Tampoco aplicará el requerimiento de realizar IC a los productos implantables y productos de la clase III:

- que hayan sido **legalmente** comercializados o puesto en servicio de acuerdo con las directivas 90/385/CEE o 93/42/CEE y para los que la evaluación clínica:

.- esté basada en datos clínicos suficientes

y

.- cumpla con las relevantes **especificaciones comunes (CS)**

específicas de producto para la evaluación clínica de ese tipo de productos, cuando estén disponibles

o

- que sean suturas, grapas, rellenos dentales, brackets dentales, coronas dentales, tornillos, cuñas, placas, alambres, pins, clips o conectores para los que la evaluación clínica se base en suficientes datos clínicos y cumpla con las relevantes CS específicas de producto, cuando estén disponibles.

En estos casos se justificará en el informe de evaluación clínica del fabricante y en el del ON.



- En el caso de productos **sin un propósito médico** (anexo XV) los requerimientos para demostrar un beneficio clínico deberán entenderse como requerimientos para demostrar el **rendimiento** del producto. Las **evaluaciones clínicas** de estos productos se basarán en datos relevantes que conciernan a la **seguridad**, incluyendo datos de la vigilancia postcomercialización, seguimiento clínico postcomercialización específico y, cuando aplique, investigación clínica específica. Para estos productos la **IC** deberá realizarse a menos que esté justificado basarse en datos clínicos existentes de un producto sanitario análogo.



- Excepto en el caso de los productos de la clase III y los productos implantables, cuando **no** se considere adecuado **demostrar la conformidad** con los requisitos generales de seguridad y rendimiento sobre la **base de datos clínicos**, se deberá **justificar** atendiendo a los resultado de la gestión de riesgos del fabricante, la interacción específica entre el producto y el cuerpo humano, al rendimiento clínico previsto y a las declaraciones del fabricante. En la **documentación técnica** se motivará si es adecuado demostrar la conformidad con los requisitos generales únicamente sobre la base de los resultados de métodos de ensayo no clínicos.



- La evaluación clínica y su documentación se **actualizarán** durante todo el ciclo de vida del producto con datos clínicos obtenidos de la implementación del plan de vigilancia postcomercialización y seguimiento clínico postcomercialización.

En el caso de productos de la **clase III e implantables** el informe de seguimiento clínico postcomercialización y, si se indica, el resumen sobre la seguridad y rendimiento clínico se actualizarán al menos **una vez al año**.

- La evaluación clínica, sus resultados y la evidencia clínica resultante se documentará en un **informe** de evaluación clínica que, excepto para los productos a medida, formará parte de la documentación técnica.

Requisitos generales relativos a las IC realizadas para establecer la conformidad de los productos (art. 50)

- Las IC deberán estar diseñadas, autorizadas, realizadas, registradas y notificadas con arreglo a las disposiciones de los artículo 50 a 60 y al anexo XIV, si se efectúan como parte de la evaluación clínica a fines de evaluación de la conformidad con alguno de los siguientes propósitos:
 - a) establecer y verificar que un producto está diseñado, fabricado y empaquetado de modo que, en condiciones normales de uso, sea adecuado para alguno de los **fines específicos** indicados en el artículo 2, apartado 1, punto 1, y ofrezca el rendimiento previsto especificado por su fabricante;
 - b) establecer y verificar los **beneficios clínicos** de un producto especificados por su fabricante;
 - c) establecer y verificar la seguridad clínica del producto y determinar los posibles **efectos secundarios indeseables**, en condiciones normales de uso de un producto, y evaluar si constituyen riesgos aceptables en contraposición con los beneficios que aporta el producto.



- Si el promotor no está establecido en la UE, deberá garantizar que su **representante legal** sea una persona física o jurídica establecida en la Unión que garantizará el cumplimiento de las obligaciones del promotor y será el destinatario de todas las comunicaciones.

Los EM, en IC que lleven a cabo únicamente en su territorio o en terceros países podrán decidir no aplicar el requerimiento anterior si el promotor designa una **persona de contacto** en su territorio destinatario de todas las notificaciones.

- Las IC se diseñarán y llevarán a cabo de modo que los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos queden protegidos y prevalezcan sobre cualesquiera otros intereses y que los datos clínicos generados sean científicamente válidos, fiables y sólidos.

Las IC estarán sujetas a examen científico y ético. La revisión ética la realizarán los **comités éticos** de acuerdo con la ley del EM implicado, que debe ser compatible con los procedimientos establecidos en este Reglamento para la evaluación de las solicitudes de autorización de IC. Al menos un profano debe participar en la revisión ética.



- Una IC se podrá llevar a cabo si se cumple lo siguiente:
 - **autorizada** por el/los Estado/s miembro/s implicado/s;
 - un comité ético (CE) independiente **no haya emitido una opinión negativa**;
 - el promotor/representante legal/persona de contacto está establecida en la UE;
 - que se proteja adecuadamente a las poblaciones y los sujetos de ensayo vulnerables;
 - los beneficios anticipados para los sujetos o la salud pública justifiquen los riesgos e inconvenientes previstos y el cumplimiento de esta condición se monitorice constantemente;



- **consentimiento informado** del sujeto o su representante legal. Puede retirarlo en cualquier momento y abandonar la investigación sin perjuicios. Esta retirada no afectará a las actividades ya llevadas a cabo y el uso de los datos obtenidos basado en el consentimiento anterior a su retirada;
- se haya proporcionado al sujeto o su representante legal los **datos de contacto** de una entidad donde pueda recibir información posterior en caso de necesidad;
- que se respete el derecho del sujeto a su **integridad** física mental y a su **intimidad**, así como a la **protección de sus datos**;
- la IC se haya diseñado de forma que implique el menor dolor, incomodidad, miedo y cualquier otro riesgo previsto posible para los sujetos y que el umbral del riesgo y el grado de angustia estén específicamente definidos en el plan de investigación clínica y se monitorice constantemente;



- el cuidado médico proporcionado a los sujetos sea responsabilidad de un doctor en medicina / dentista / o cualquier otra persona adecuadamente **calificada y facultada** por la ley nacional para el cuidado del paciente relevante bajo condiciones de investigación clínica;
- no se ejerce **ninguna influencia indebida**, incluida las de naturaleza financiera, sobre el sujeto o su representante legal para participar en la IC;
- el producto en investigación se ajuste a los requisitos generales con excepción de los aspectos objeto de la IC, y que, en relación con estos, se hayan adoptado todas las precauciones para proteger la salud y salvaguardar la seguridad de los sujetos;
- se cumplen los requerimientos del anexo XIV.



- El investigador será una persona que ejerza una profesión reconocida en el EM que faculta para la investigación. Otras personas implicadas deben ser adecuadamente cualificadas para realizar sus tareas.
- Las instalaciones donde se realizará la IC serán similares a las del uso previsto y adecuadas para la IC.



Artículos relacionados fundamentalmente con la protección específica de los derechos, seguridad, dignidad y bienestar de los sujetos vulnerables en las IC.

Art. 50aa	Consentimiento informado.
Art. 50c	I C en sujetos discapacitados
Art. 50ca	I C en menores
Art. 50cb	I C en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
Art. 50cc	Medidas nacionales adicionales
Art. 50cd	I C en situaciones de emergencia .



Art. 50d Compensación de daños:

Los EM velarán para que existan **mecanismos de indemnización** de los daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto de ensayo como consecuencia de su participación en una IC realizada en su territorio, en forma de seguro, garantía o un mecanismo similar que sea equivalente en cuanto a su finalidad y acorde a la naturaleza y el alcance del riesgo.

El promotor y el investigador usarán este mecanismo en la forma apropiada para el EM implicado.

Solicitud

- El promotor presentará por medio del **sistema electrónico (SE)** una solicitud a los EM donde vaya a realizarla junto con la documentación a la que hace referencia el cap. II del Anexo XIV.
- El sistema electrónico generará un **número de identificación único**.
- **Validación: 10 (+ 5) días** (solicitud dentro del ámbito y completa).
Si no cumple: promotor **10 (+ 20) días** para completar o comentar.
Si no comenta o completa: la solicitud decae.
Si comenta y/o completa el EM tiene **5 (+ 5) días** para responder.
Si el promotor considera que entra en el ámbito y es completa pero la autoridad competente (AC) no, se considerará rechazada pero el promotor tendrá un procedimiento de recurso.
- Durante el periodo de **evaluación** se puede pedir información adicional (parada de reloj).

- El promotor puede empezar la IC en las siguientes circunstancias:
 - a) en productos de la **clase I o no invasivos de las clases IIa y IIb**, salvo si las disposiciones nacionales prevén algo diferente, inmediatamente **tras la fecha de validación** siempre que el comité ético (CE) no haya emitido una opinión negativa.
 - b) en los **otros casos**: tras la autorización del EM y siempre que el comité ético no haya emitido una opinión negativa. El EM notificará al promotor la autorización dentro de los **45 días** (+ 20 para consultar expertos) tras la fecha de validación.
- Los EM velarán por que las personas que validen y evalúen la solicitud, o resuelvan sobre la misma no tengan conflictos de intereses y sean independientes. Asimismo, la evaluación la realizarán conjuntamente un número adecuado de personas que reúnan, entre todas, la cualificación y experiencia necesarias.



- Los EM **evaluarán** si la IC se ha diseñado de forma que, una vez ponderados con los beneficios clínicos previstos, y tras minimizar los riesgos, se justifiquen los posibles riesgos restantes para los sujetos o terceros. Teniendo en cuenta las CS o las normas armonizadas aplicables comprobarán en particular:
 - demostración de que el producto en investigación cumple los requerimientos generales (aparte de los aspectos a investigar),
 - soluciones para la minimización de los riesgos,
 - verosimilitud de las medidas previstas para la instalación, puesta en servicio y mantenimiento seguro del producto,
 - fiabilidad y robustez de los datos generados,
 - requerimientos del anexo XIV,
 - validación de la esterilización,
 - demostración de la seguridad, calidad y utilidad de cualquier componente de origen animal o humano o sustancias que pueden ser consideradas medicamentos.



- Los EM **denegarán** la autorización de la IC cuando:
 - la solicitud continúe incompleta;
 - el producto o la documentación presentada, en especial el plan de investigación y el manual del investigador no correspondan al estado de los conocimientos científicos y la IC no sea adecuada para demostrar la seguridad, las características de rendimiento o el beneficio del producto para los pacientes; o
 - se incumplan los requisitos del art. 50; o
 - las evaluaciones realizadas a tenor del apartado anterior sean negativas.

Los EM darán un procedimiento de recurso con respecto a este rechazo.



Realización de una investigación clínica

- El promotor y el investigador velarán por que se lleve a cabo de acuerdo con el plan de investigación clínica (PIC).
- El promotor efectuará un seguimiento adecuado de la IC.
- El promotor o el investigador registrará, procesará, tratará y conservará toda la información de la IC de forma que pueda ser comunicada, interpretada y verificada con precisión protegiendo la confidencialidad de los registros y los datos personales.
- Se tomarán las medidas técnicas y organizativas apropiadas para que la información y los datos personales que se traten estén protegidos.
- Los EM inspeccionarán los centros de investigación para comprobar que las IC cumplen los requisitos del reglamento y el plan aprobado.
- El promotor establecerá un procedimiento para las situaciones de emergencia que facilite la identificación y recuperación inmediata de los productos utilizados en la IC.

Investigaciones clínicas con productos autorizados a llevar el marcado CE

- Cuando vaya a realizarse una investigación clínica para evaluar más en profundidad un **producto con marcado CE según su finalidad prevista**, indicada en el correspondiente procedimiento de evaluación de la conformidad (“investigación de seguimiento clínico postcomercialización”) el promotor comunicará (utilizando el sistema electrónico) a los EM implicados al menos 30 días antes de iniciarla si la investigación va a implicar adicionalmente para los sujetos **procedimientos más invasivos o gravosos**. Irá acompañada de la documentación correspondiente.

Aplicarán el artículo 50, apartado 5, letras b) a k) y m), los artículos 55, 56, 57, 59 apartado 6 y las disposiciones pertinentes del anexo XIV.

- Si el objetivo es una **finalidad distinta** de la mencionada en la información del fabricante y en el correspondiente procedimiento de evaluación de la conformidad, se aplicarán los artículos 50 a 60.

Modificaciones substanciales de una IC

- Si el promotor se propone introducir **modificaciones** en una IC que puedan tener una **incidencia sustancial** en la seguridad, la salud o los derechos de los sujetos, o en la solidez o fiabilidad de los datos clínicos generados por la IC, comunicará, en el plazo de una semana, por medio del SE a los EM implicados las razones y el contenido de esas modificaciones. Se acompañará de una versión actualizada de la documentación correspondiente y los cambios serán claramente identificables.
- Los EM evaluarán la modificación substancial de acuerdo con el procedimiento del art. 51a.
- El promotor podrá implementar las modificaciones una vez transcurridos **38 días** (+7 para consultar expertos) desde la notificación, a menos que el EM implicado le haya notificado su denegación o el CE haya emitido una opinión negativa.



Medidas correctivas que deberán adoptar los EM e intercambio de información entre los mismos.

- Si un EM tiene razones para considerar que **ya no se cumplen los requisitos** establecidos en el Reglamento, podrá adoptar en su territorio como mínimo las **medidas** siguientes:
 - retirar o revocar la autorización de la IC;
 - suspender, paralizar temporalmente o poner fin a una IC;
 - exigir al promotor una modificación de cualquier aspecto de la IC.
- Antes de adoptar cualquiera de las medidas y salvo que se requiera una acción inmediata el EM pedirá la opinión del promotor o del investigador que deberá aportarse dentro de un plazo de 7 días.



- Cuando un EM haya adoptado una medida de este tipo, haya rechazado una IC o haya recibido del promotor una notificación de finalización anticipada de una IC por razones de seguridad, **comunicará** esta decisión y sus motivos a todos los **EM y la Comisión** mediante el SE.
- Si el promotor **retira** una solicitud antes de la decisión de un EM, dicha **información** se pondrá **a disposición** de todos los demás EM y la Comisión mediante el SE.

Información del promotor al final de una IC o en caso de paralización temporal o terminación anticipada

- Cuando el promotor **paralice temporalmente** una IC o ponga **fin anticipadamente** a una IC, lo **comunicará** a los **EM implicados**, a través del SE, antes de transcurridos **15 días** y proporcionará una justificación. En caso de que sea por motivos de **seguridad** informará a los EM interesados en un plazo de **24 horas**.
- El promotor notificará el fin de una IC a los EM implicados 15 días tras la finalización.
- Independientemente del resultado de una IC, en el plazo de **un año** a partir del fin de la IC o **3 meses** de su finalización anticipada o paralización, el promotor presentará a los EM implicados por medio del SE un **informe** de la investigación clínica, que irá acompañado de un **resumen** redactado de forma que lo entienda el usuario. Ambos documentos serán accesibles al público.

Cuando por razones científicas no sea posible presentarlo en el plazo de un año se hará tan pronto como sea posible y en el PIC se especificará cuándo se van a presentar los resultados de la IC con una justificación.



IC efectuadas en más de un EM

- El promotor podrá presentar una **solicitud única** a través del SE que se transmitirá en el mismo momento de su recepción a los EM implicados.
- El promotor propondrá como coordinador a uno de los EM. Antes de transcurridos **6 días** los EM acordarán quien asume ese papel y si no llegan a un acuerdo, será el propuesto por el promotor. Los plazos ya establecidos empezarán a contar a partir del día siguiente a la notificación del EM coordinador al promotor (fecha de notificación).
- Los EM coordinarán su evaluación, en particular la documentación presentada con arreglo al cap. II del anexo XIV, salvo los puntos 1.13, 3.1.3, 4.2, 4.3 y 4.4 que evaluará por separado cada EM.
- **Validación: 10 días** (los EM implicados **7 días** para comunicar al EM coordinador observaciones sobre la documentación común. Para la documentación evaluada por separado aplica procedimiento normal).



- El EM coordinador presentará los resultados de su evaluación en un **borrador de informe** que se transmitirá a los EM implicados en un plazo de **26 días** desde la fecha de validación. A más tardar **38 días** desde la fecha de validación los demás EM transmitirán sus **observaciones**, que el EM coordinador tendrá en cuenta para el **informe definitivo** que se transmitirá al promotor y EM implicados en un plazo de **45 días** desde la fecha de validación. Los EM lo tendrán en cuenta al tomar una decisión sobre la solicitud (a excepción de los puntos evaluados por separado).
- En cuanto a la documentación evaluada en cada EM por separado, el EM podrá requerir, en una sola ocasión información complementaria al promotor (con parada de reloj), que presentará la documentación adicional requerida dentro del periodo establecido por el EM que no excederá en **12 días** desde la recepción de la petición.
- En el caso de productos de la **clase IIb y III** los plazos se puede extender **50 días** para consultar a expertos.



- Si la conclusión del EM coordinador es que la realización de la IC es aceptable o aceptable con condiciones, se considerará que es la conclusión de los EM implicados.

No obstante, un EM implicado podrá manifestar su **desacuerdo** por lo que se refiere a la parte de evaluación conjunta por los siguientes motivos:

- se considere que la participación en la IC supondría que los sujetos recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual en el EM afectado;
- infracción de la legislación nacional;
- consideraciones relacionadas con la seguridad del sujeto y la fiabilidad y la solidez de los datos.

Si un EM implicado está en desacuerdo con la conclusión, lo comunicará a la Comisión, a todos los EM y al promotor a través del SE con una justificación detallada.



- Un EM implicado **denegará** la autorización de una IC si está en desacuerdo con la conclusión por los motivos indicados anteriormente o si considera, por motivos debidamente justificados que los aspectos evaluados por separado no se cumplen o un comité ético haya emitido una opinión negativa, pero el promotor tendrá un procedimiento de recurso.
- Cada EM comunicará al promotor a través del SE si la IC se autoriza, si se autoriza con condiciones o si es rechazada. La notificación se efectuará mediante una decisión única en el plazo de **5 días** a partir de la transmisión por el EM coordinador del informe final de evaluación.
- Si la conclusión del EM coordinador es que la IC no es aceptable, esa conclusión se considerará la de todos los EM implicados.

- Las **modificaciones substanciales** se notificarán mediante el SE. Toda valoración de si existen motivos de denegación se llevará a cabo bajo la dirección del EM coordinador, a excepción de las que afecten a los puntos evaluados por separado, que lo hará cada EM por su cuenta.
- La Comisión proporcionará apoyo administrativo al EM coordinador.
- A más tardar, transcurridos **6 años** desde la fecha de aplicación del Reglamento, la **Comisión presentará un informe** sobre la experiencia obtenida de la aplicación de este procedimiento al Parlamento Europeo y al Consejo y, si es necesario, propondrá una revisión del artículo 97(3)(d) que establece que el procedimiento de solicitud única será voluntario para los EM que lo hayan acordado durante **7 años** tras la fecha de aplicación del reglamento y posteriormente será obligatorio para todos los EM.



Registro y comunicación de acontecimientos adversos durante las investigaciones clínicas

- El promotor **registrará** detalladamente (y proporcionará bajo petición del EM implicado):
 - todo **acontecimiento adverso** señalado en el PIC como crítico para la evaluación de los resultados de la IC;
 - todo **acontecimiento adverso grave (AAG)**;
 - toda **deficiencia** de un producto que hubiera podido conducir a un AAG si no se hubieran tomado las medidas adecuadas, no se hubiera intervenido o las circunstancias hubieran sido menos favorables;
 - **nuevas conclusiones o hallazgos** sobre cualquiera de los acontecimientos mencionados en los tres guiones anteriores.

- El promotor **comunicará** sin retraso a los EM implicados por medio del SE:
 - todo **AAG** que tenga o pueda razonablemente tener relación causal con el producto en investigación, el comparador o la metodología de la investigación;
 - toda **deficiencia** de un producto que hubiera podido conducir a un AAG si no se hubieran tomado las medidas adecuadas, no se hubiera intervenido, o las circunstancias hubieran sido menos favorables;
 - **nuevas conclusiones** o **hallazgos** sobre cualquier acontecimiento mencionado en los dos guiones anteriores.

El plazo de notificación dependerá de la gravedad del acontecimiento y para garantizar la rapidez el promotor podrá presentar un informe inicial incompleto, seguido de uno completo.

La notificación incluirá los casos ocurridos en **terceros países** en los que se realice una IC siguiendo el mismo PIC que el que aplique a una IC cubierta por este Reglamento.

- El promotor que haya seguido el procedimiento de **solicitud única** comunicará los eventos mencionados en el punto anterior por el SE y en cuanto se reciba el informe se transmitirá electrónicamente a todos los EM implicados.

Bajo la dirección del EM coordinador los EM realizarán de **forma coordinada la evaluación de los AAG y las deficiencias** de un producto para determinar si procede finalizar, suspender, paralizar temporalmente o modificar una IC.

Este apartado no afectará al derecho de los **EM** a realizar **su propia evaluación** y a adoptar medidas a fin de garantizar la protección de la salud pública y la seguridad de los pacientes. Los EM comunicarán al EM coordinador y a la Comisión los resultados de su evaluación y las medidas que adopten.

- En el caso de **IC de seguimiento clínico postcomercialización**, en lugar de las disposiciones anteriores, se aplicarán las **disposiciones de vigilancia** salvo que se haya comprobado una relación causal entre el AAG y el procedimiento de investigación.



Requisitos relativos a otras investigaciones clínicas

- Las IC efectuadas con **objetivos distintos a establecer la conformidad de los productos sanitarios** estarán sometidas a las disposiciones del artículo 50 apartados 2, 3, 5 letras b), c), cb), e), h), y l) y el apartado 8 del reglamento.
- A fin de proteger los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos de ensayo así como la integridad científica y ética de estas IC cada **EM definirá los requisitos adicionales** de esas Investigaciones que se estimen adecuados para el EM de que se trate.

Anexo XIII

Evaluación clínica y seguimiento clínico postcomercialización:

Parte A: Evaluación clínica

Parte B: Seguimiento clínico postcomercialización



Anexo XIV

Investigaciones clínicas

I Requisitos generales

1. Consideraciones éticas
2. Métodos

II Documentación relativa a la solicitud de IC

1. Formulario de solicitud
2. Manual del investigador
3. Plan de investigación clínica
4. Otra información

III Otras obligaciones del promotor



Productos sanitarios para diagnóstico in vitro



Definiciones

Evidencia clínica - Beneficio clínico de un producto sanitario para diagnóstico in vitro - Validez científica de un analito – Rendimiento de un producto – Rendimiento analítico – Rendimiento clínico – Estudio de rendimiento – Plan de estudio de rendimiento – Evaluación del rendimiento – Producto destinado a la evaluación del rendimiento – Estudio de rendimiento clínico de intervención – Sujeto – Investigador - Especificidad diagnóstica – Sensibilidad diagnóstica – Valor predictivo – Valor predictivo de un resultado positivo – Valor predictivo de un resultado negativo – Cociente de probabilidades – Calibrador – Material de control – Promotor – Consentimiento informado – Comité Ético – Acontecimiento adverso – Acontecimiento adverso grave – Deficiencia de un producto.



Capítulo VI

Evidencia clínica, evaluación del
rendimiento y estudios de
rendimiento.

Evaluación del rendimiento y evidencia clínica

- La confirmación de la **conformidad con los requisitos generales de seguridad y rendimiento** en las condiciones normales del uso previsto del producto, así como la **evaluación de las interferencias y reacciones cruzadas** y de la aceptabilidad de la relación beneficio/riesgo se basarán en **datos sobre validez científica, eficacia analítica y rendimiento clínico** que aporten evidencias clínicas suficientes.
- Una evaluación del rendimiento seguirá un procedimiento definido y metodológicamente adecuado para la demostración de:
 - la validez científica
 - la eficacia analítica
 - el rendimiento clínico
- Se deberán realizar **estudios de rendimiento clínico** a menos que se justifique hacerlo sobre la base de otras fuentes de datos de rendimiento clínico.

- Todos estos datos obtenidos, su evaluación y la evidencia clínica derivada de ellos se debe documentar en un informe de evaluación del rendimiento, que debe ser parte de la documentación técnica.
- La evaluación del rendimiento y su documentación deben ser actualizados a lo largo del ciclo de vida del producto con los datos obtenidos de la implementación del plan de seguimiento clínico postcomercialización como parte del plan de vigilancia postcomercialización.
- El informe de evaluación del rendimiento de los productos de las **clases C y D** se actualizará con esos datos siempre que sea necesario, pero como **mínimo cada año**. El resumen sobre seguridad y rendimiento clínico se actualizará lo antes posible, cuando resulte necesario.



Requisitos generales en relación a los estudios de rendimiento

- El fabricante se asegurará de que el producto en investigación cumpla con los requisitos generales del reglamento con excepción de los aspectos cubiertos por el estudio de rendimiento, y que, en relación con estos, se hayan adoptado todas las precauciones para proteger la salud y salvaguardar la seguridad de los pacientes, usuarios y otras personas.
- Cuando proceda, los estudios se realizarán en circunstancias similares a las condiciones normales de uso del producto.
- Los estudios de rendimiento se diseñarán y llevarán a cabo de modo que los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos queden protegidos y prevalezcan sobre cualesquiera otros intereses y que los datos clínicos generados sean científicamente válidos, fiables y sólidos.
- Los estudios de rendimiento, incluyendo los estudios de rendimiento en los que se utilicen **muestras “left-over”** se llevarán a cabo aplicando la ley de protección de datos.

Requisitos adicionales para ciertos estudios

- Además de cumplir lo dispuesto en el art 48 y el anexo XII, los estudios de rendimiento deberán ser diseñados, autorizados, realizados, registrados y notificados con arreglo a las disposiciones de los artículos 48aa al 58 y del anexo XIII si se realizan en una o varias de las condiciones siguientes:
 - cuando se efectúe una toma de muestras invasiva únicamente a efectos del estudio de rendimiento
 - cuando se trate de un estudio del rendimiento clínico de intervención
 - cuando la realización del estudio implique procedimientos invasivos u otros riesgos para los sujetos de los estudios
 - cuando se trate de estudios de rendimiento que incluyan pruebas diagnósticas con fines terapéuticos. (No aplicará en el caso de estudios con estos productos cuando se utilicen sólo **muestras “left-over”**, que sí serán objeto de notificación a la autoridad competente.)



- Para llevar a cabo un estudio de rendimiento de los indicados en el punto anterior, además de lo requerido en las IC para establecer la conformidad de los otros PS que no son IVD (con ajustes), se exigirá:

- .- que, cuando proceda, se hayan realizado los ensayos de seguridad biológica que reflejen el conocimiento científico más reciente o cualquier otro ensayo que se considere necesario a la luz de la finalidad prevista del producto;

- .- en el caso de los estudios del rendimiento clínico, que el rendimiento analítico haya quedado demostrado teniendo en cuenta los conocimientos más recientes;

- .- en el caso de estudios del rendimiento clínico de intervención, que el rendimiento analítico y la validez científica se hayan demostrado, teniendo en consideración los conocimientos más recientes. Cuando para una prueba diagnóstica con fin terapéutico no se haya establecido la validez científica, se deberá aportar la justificación científica para el uso de ese biomarcador;

- .- que se haya demostrado la seguridad técnica del producto en relación con su uso, teniendo en cuenta los conocimientos más recientes y las disposiciones en materia de seguridad en el trabajo y de prevención de accidentes;

- .- Que se cumplan los requisitos del anexo XIII.



- Otros puntos a precisar por ajustes con respecto a lo indicado en investigaciones clínicas para establecer la conformidad de los otros PS que no son IVD (el resto es similar):
 - Se podrán empezar los estudios de rendimiento inmediatamente tras la fecha de validación cuando se trate de un estudio en el que la condición que le hace requerir los requisitos adicionales sea que se efectúe una toma de **muestras invasiva únicamente a efectos del estudio de rendimiento** y donde la recogida de la muestra **no represente un riesgo clínico importante** para el sujeto de estudio (salvo si las disposiciones nacionales prevén algo diferente y siempre que el comité ético no haya emitido una opinión negativa). En los otros casos será como lo establecido para las IC realizadas con los PS (que no son IVD) de más riesgo.
 - En los estudios de rendimiento efectuados en más de un EM con solicitud única será para los productos de las **clases C y D** para los que se pueda **extender el plazo 50 días** durante la evaluación para consultar a expertos.



Anexo XII

Evaluación del rendimiento y seguimiento postcomercialización.

Parte A: Evaluación del rendimiento y estudios de rendimiento clínico.

Parte B: Seguimiento de rendimiento post comercialización.



Anexo XIII

Estudios del rendimiento clínico de intervención y otros estudios del rendimiento clínico que impliquen riesgos para los sujetos de ensayo.

I Documentación relativa a la solicitud

1. Formulario de solicitud
2. Manual del investigador
3. Plan de estudio de rendimiento clínico
4. Otra información

II Otras obligaciones del promotor



¡¡Muchas gracias!!