



IMDRF

Foro Internacional de Reguladores
de Dispositivos Médicos

DOCUMENTO FINAL

Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos

Título: Investigación clínica

Grupo de autoría: Grupo de trabajo de evaluación clínica de dispositivos médicos

Fecha: 10 de octubre de 2019

[Firma ilegible]

Elena M. Astapenko, Presidente de IMDRF

Este documento fue producido por el Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos. No hay restricciones sobre la reproducción o el uso de este documento; sin embargo, la incorporación de este documento, en parte o en su totalidad, en otro documento, o su traducción a idiomas distintos del inglés, no transmite ni representa respaldo de tipo alguno por parte del Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos.

Copyright © 2019 por el Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos

ÍNDICE

Prefacio	
1.0 Introducción	4
2.0 Alcance	4
3.0 Referencias.....	5
4.0 Definiciones	5
5.0 Principios generales al considerar la necesidad de una investigación clínica.....	7 bookmark5
6.0 Principios generales del diseño de la investigación clínica	9
7.0 Consideraciones éticas para las investigaciones clínicas	11

Prefacio

El presente documento fue producido por el Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF), un grupo voluntario de reguladores de dispositivos médicos de todo el mundo. El documento se ha sometido a consulta durante todo su desarrollo.

No hay restricciones en cuanto a la reproducción, distribución o uso de este documento; sin embargo, la incorporación de este documento, de manera parcial o total, en otro documento, o su traducción a otros idiomas distintos al inglés, no significa ni representa un apoyo, de cualquier tipo, por parte del Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos.

1.0 Introducción

Este documento reemplaza una versión anterior producida por el Grupo de Trabajo de Armonización Global (GHTF) con el mismo título en febrero de 2010 (GHTF/SG5/N3:2010).

¿Qué es una investigación clínica?

Una investigación clínica se define como cualquier investigación o estudio sistemático en o sobre uno o más sujetos humanos, realizado para evaluar la seguridad, el desempeño clínico y/o la efectividad de un dispositivo médico.

La realización de una investigación clínica es un proceso científico que representa un método de generación de datos clínicos.

¿Cuál es el objetivo de una investigación clínica?

El objetivo de una investigación clínica es evaluar la seguridad, el desempeño clínico y/o la efectividad de un dispositivo médico para una indicación particular o un uso previsto.

¿Cómo se lleva a cabo una investigación clínica?

La norma ISO 14155:2011 *Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects — Good clinical practice* detalla los requisitos para la realización de investigaciones clínicas. Las investigaciones clínicas deben tener en cuenta los principios científicos que subyacen a la recopilación de datos clínicos junto con las normas éticas aceptadas en torno al uso de sujetos humanos.

2.0 Alcance

El propósito principal de este documento es proporcionar orientación en relación con:

- cuándo debe llevarse a cabo una investigación clínica para que un dispositivo médico demuestre el cumplimiento de los Principios Esenciales correspondientes (véase IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018 “*Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices*”); y los principios generales de la investigación clínica que involucran dispositivos médicos.

Dada la amplia diversidad de dispositivos médicos y sus riesgos asociados, este documento no está previsto para proporcionar una orientación exhaustiva para las investigaciones clínicas de dispositivos médicos específicos.

La orientación contenida en este documento está prevista para aplicarse a los dispositivos médicos distintos de los IVDD. Además, este documento se redactó principalmente para abordar el uso de Investigaciones clínicas para respaldar una solicitud de autorización de comercialización. Algunos aspectos de este documento pueden aplicarse a los estudios llevados a cabo después de la liberación comercial de un dispositivo médico. El documento GHTF/SG5/N4:2010 - *Post-Market Clinical Follow-Up Studies* aborda específicamente los estudios de seguimiento clínico posteriores a la comercialización.

3.0 Referencias

Documentos finales del IMDRF/GHTF

GHTF SG1/N011:2008 *Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (STED)*

GHTF SG1/N029:2005 *Information Document Concerning the Definition of the Term “Medical Device”*

IMDRF GRRP WG/N47 FINAL: 2018 *Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices*

GHTF SG1/ N78:2012 *Principles of Conformity Assessment for Medical Devices*

IMDRF/GRRP WG/N52 FINAL: 2019 *Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices document when released*

IMDRF MDCE WG/N55FINAL:2019 *Clinical Evidence – Key definitions and Concepts*

IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019 *Clinical Evaluation*

Normas internacionales

ISO 14155:2011 *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*

ISO 14971:2007 *Medical devices -Application of risk management to medical devices*

Otras referencias

World Medical Association – Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects

4.0 Definiciones

Criterio de valoración (Endpoint): Un indicador utilizado para proporcionar la evidencia de seguridad, desempeño clínico y/o efectividad en una investigación clínica (ISO 14155:2011, modificada).

Datos clínicos: Información de seguridad, desempeño clínico y/o efectividad que se genera a partir del uso clínico de un dispositivo médico.

Desempeño clínico: La capacidad de un dispositivo médico para lograr su propósito clínico previsto según lo declarado por el fabricante.

Efectividad: La capacidad de un dispositivo médico para lograr resultados clínicamente significativos en su uso previsto según lo declarado por el fabricante.

Evaluación clínica: Un conjunto de actividades en curso que utilizan métodos científicamente sólidos para la evaluación y el análisis de datos clínicos para verificar la seguridad, el desempeño clínico y/o la efectividad del dispositivo médico cuando se utiliza según lo previsto por el fabricante.

Evaluación de la Conformidad: El examen sistemático de la evidencia generada y de los procedimientos que se llevan a cabo por el fabricante, bajo los requisitos establecidos por la autoridad Regulatoria, para determinar que un dispositivo médico es seguro y se desempeña según lo previsto por el fabricante y, por lo tanto, cumple con los *Principios Esenciales*.

Evento adverso: Cualquier evento médico adverso en pacientes / sujetos, usuarios u otras personas, ya sea relacionada o no con el dispositivo investigado, que sucedió en el curso de la investigación. (**Nota:** Para los usuarios u otras personas, esta definición se limita a los eventos relacionados con los dispositivos médicos en investigación).

Evidencia clínica: Los datos clínicos y su evaluación clínica correspondientes a un dispositivo médico.

Investigación clínica: Cualquier investigación o estudio sistemático en o sobre uno o más sujetos humanos, realizado para evaluar la seguridad, el desempeño clínico y/o la efectividad de un dispositivo médico.

Investigación Clínica Multirregional: Una investigación clínica llevada a cabo en más de una región bajo un solo protocolo.

Manejo de riesgos: Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de las tareas de análisis, evaluación, control y monitoreo de riesgos (ISO 14971).

Plan de investigación clínica: Documento que establece la justificación, los objetivos, el diseño y el análisis preespecificado, la metodología, el monitoreo, la realización y el mantenimiento de registros de investigación clínica.

Región: Una región geográfica, país o región regulatoria.

Región regulatoria: Una región compuesta por jurisdicciones para las que se aplican conjuntos comunes de requisitos regulatorios.

Riesgo residual: Riesgo restante después de que se hayan tomado medidas de control de riesgos (ISO 14971:2007).

Seguridad: Aceptabilidad de los riesgos en comparación con los beneficios, cuando se utiliza el dispositivo médico de conformidad con el etiquetado del fabricante.

5.0 Principios generales al considerar la necesidad de una investigación clínica

¿Cuándo se debe llevar a cabo una investigación clínica?

Las investigaciones clínicas son necesarias para proporcionar datos no disponibles a través de otras fuentes (tales como la literatura o las pruebas no clínicas) requeridas para demostrar el cumplimiento de los Principios Esenciales correspondientes (incluyendo la seguridad, el desempeño clínico y la aceptabilidad del riesgo / beneficio asociado con su uso). Cuando se lleva a cabo una investigación clínica, los datos obtenidos se utilizan en el proceso de evaluación clínica y forman parte de la evidencia clínica del dispositivo médico (véase IMDRF/MDCE WG/N56FINAL:2019 - “*Clinical Evaluation*”).

Al considerar la necesidad de una investigación clínica, se debe considerar si hay nuevas cuestiones de seguridad, desempeño clínico y/o efectividad que deben abordarse en una investigación clínica para el dispositivo médico en particular y el uso previsto. En general, es más probable que se generen tales preguntas para dispositivos médicos de alto riesgo y/o nuevos.

Para las tecnologías establecidas desde hace mucho tiempo, pueden no ser necesarios los datos de investigación clínica que podrían serlo para las nuevas tecnologías. Los datos clínicos disponibles en forma de, por ejemplo, literatura publicada, reportes de experiencia clínica, reportes posteriores a la comercialización y datos de eventos adversos pueden, en principio, ser adecuados para establecer la seguridad, el desempeño clínico y/o la efectividad del dispositivo médico, siempre que no se hayan identificado nuevos riesgos y que el (los) uso(s) / propósito(s) previsto(s) no haya(n) cambiado.

¿Cuáles son las consideraciones clave para aclarar la necesidad de investigaciones clínicas?

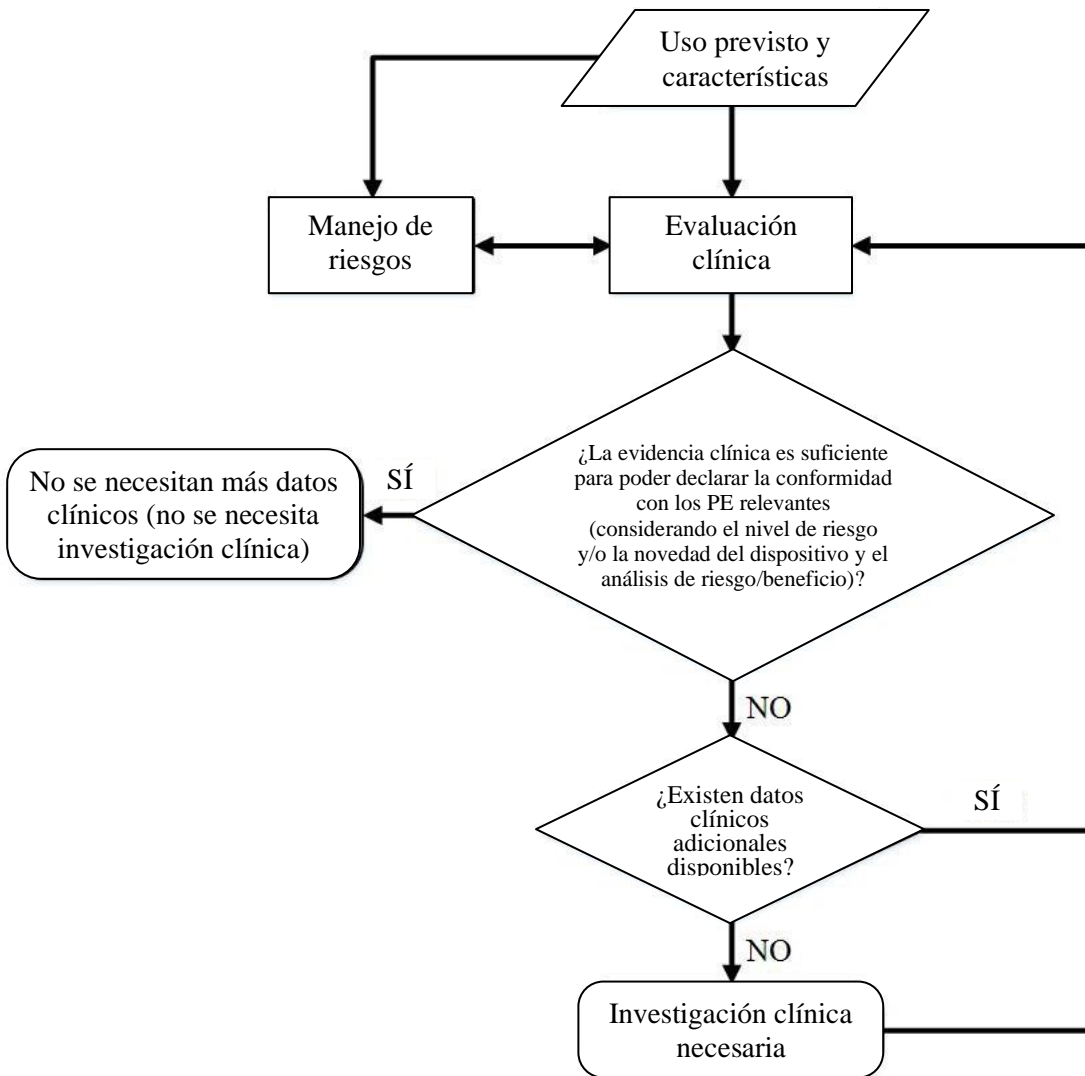
1. Identificar los **Principios Esenciales** clínicos correspondientes (por ejemplo, detalles de seguridad, desempeño clínico, aceptabilidad del riesgo / beneficio) para el dispositivo médico y su(s) uso(s) / propósito(s) previsto(s) (véase IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018-*Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Device*);
2. La realización de actividades de **manejo de riesgos** (ISO 14971:2007), como un análisis de riesgos, ayudará a identificar los datos clínicos necesarios para abordar los riesgos residuales y los aspectos del desempeño clínico que no se resuelven completamente con la información disponible (por ejemplo, soluciones de diseño, evaluación no clínica y material / técnica, conformidad con las normas pertinentes, etiquetado).

Las medidas de control de riesgos incluyen la seguridad inherente por diseño, las medidas de protección en el propio dispositivo médico o en el proceso de fabricación, y la información de seguridad. La decisión de utilizar un dispositivo médico en el contexto de un procedimiento clínico requiere que el riesgo residual se equilibre con los beneficios previstos del procedimiento. Es posible que se requiera una investigación clínica para dilucidar aún más el riesgo / beneficio en una población de pacientes definida;

3. La realización de una **evaluación clínica** adecuada demostrará qué datos clínicos son necesarios y pueden ser aportados adecuadamente por fuentes como la búsqueda bibliográfica, las investigaciones clínicas previas (incluyendo los datos clínicos generados en otras jurisdicciones), la experiencia clínica o los datos clínicos disponibles de dispositivos comparables, y qué datos clínicos deben generarse a partir de la(s) investigación(es) clínica(s)

cuando los datos no estén disponibles o sean insuficientes para demostrar la conformidad con los Principios Esenciales. Los datos clínicos disponibles de dispositivos comparables deben examinarse cuidadosamente para determinar su comparabilidad e idoneidad (véase IMDRF/MDCE WG/N56 FINAL:2019 *Clinical Evaluation*).

Las consideraciones clave para aclarar la necesidad de investigaciones clínicas se ilustran en el diagrama de flujo de la Figura 1.



PE = Principios Esenciales de seguridad y desempeño de los dispositivos médicos;

* = La conformidad con las normas de desempeño puede ser suficiente para demostrar el cumplimiento de los Principios Esenciales relevantes

Figura 1 Consideraciones clave para aclarar la necesidad de investigaciones clínicas.

Cuando exista incertidumbre sobre si los datos actuales son suficientes para demostrar la conformidad con los Principios Esenciales, puede ser adecuado revisarlo con las autoridades regulatorias u organismos de evaluación de la conformidad correspondientes.

Nota: Este ejercicio es aplicable para la introducción de un dispositivo médico nuevo, así como para los cambios planeados de un dispositivo, su uso previsto y/o declaraciones.

6.0 Principios generales del diseño de la investigación clínica

Cualquier investigación clínica debe:

- basarse en los resultados del proceso de evaluación clínica;
- seguir un procedimiento de manejo de riesgos adecuado para evitar riesgos indebidos;
- cumplir con todos los requisitos legales y regulatorios correspondientes;
- ser planeados, llevados a cabo, analizados y reportados adecuadamente;
- seguir los principios éticos adecuados (véase la Sección 7).

El diseño de la investigación clínica, incluyendo los objetivos del estudio y las consideraciones estadísticas, debe proporcionar los datos clínicos necesarios para manejar los riesgos residuales, incluyendo los aspectos del desempeño clínico. Algunos factores que pueden influir en el alcance de los requisitos de datos incluyen, de manera enunciativa más no limitativa, los siguientes:

- tipo de dispositivo médico y/o clasificación regulatoria;
- tecnología novedosa / experiencia previa correspondiente;
- aplicación / indicaciones clínicas;
- naturaleza de la exposición al producto (por ejemplo, contacto con la superficie, implante, ingestión)
- riesgos inherentes al uso del producto (por ejemplo, riesgo asociado con el procedimiento)
- declaraciones de desempeño expresadas en el etiquetado del dispositivo médico (incluyendo las instrucciones de uso) y/o los materiales promocionales
- materiales de los componentes o sustancias
- proceso de la enfermedad (incluyendo la gravedad) y población de pacientes en el tratamiento
- consideraciones demográficas, geográficas y culturales (por ejemplo, edad, etnia, género)
- impacto potencial de la falla del dispositivo
- período de exposición al dispositivo médico
- vida útil esperada del dispositivo médico
- disponibilidad de tratamientos alternativos y norma de atención actual
- consideraciones éticas

Consideraciones para los protocolos de estudio de dispositivos médicos

Los factores que deben considerarse en los protocolos de estudio incluyen:

- declaración clara de los objetivos
- reducción del riesgo para los sujetos y los involucrados en la realización de la investigación
- definiciones y presentación de reportes de eventos adversos
- criterios de valoración del estudio
- población(es) sujeta(s) adecuada(s)
- reducción del sesgo (por ejemplo, aleatorización, cegamiento / enmascaramiento, ocultamiento de la asignación)
- identificación de factores de confusión (por ejemplo, terapias concurrentes, comorbilidades)

- elección de los controles adecuados (por ejemplo, control activo, simulado, histórico)
- configuración del diseño (por ejemplo, paralelo, cruzado, estudio de cohortes, brazo único)
- tipo de comparación (por ejemplo, superioridad, no inferioridad, equivalencia)
- duración y monitoreo del seguimiento

Al diseñar el estudio, las consideraciones estadísticas deben especificarse prospectivamente y basarse en principios y metodologías científicas sólidas. La elaboración de un plan estadístico debería incluir la consideración de lo siguiente:

- criterios de valoración clínicamente relevantes
- población de análisis
- niveles de significancia estadística, potencia
- cálculo y justificación del tamaño de la muestra
- metodología de análisis
- manejo de posibles factores de confusión
- procedimientos para el control de la multiplicidad y el ajuste de las probabilidades de error
- procedimientos para el manejo de datos faltantes, no utilizados o espurios, incluyendo los abandonos
- procedimientos para el manejo de las desviaciones del plan de análisis estadístico original

y, en su caso:

- tener en cuenta los problemas de la curva de aprendizaje
- especificación de los análisis intermedios
- especificación de los análisis de subgrupos

El diseño debe garantizar que la evaluación estadística derivada de la investigación refleje un resultado relevante y clínicamente significativo.

Se pueden considerar diseños de investigación clínica multirregional para facilitar un desarrollo más eficiente de los dispositivos médicos, proporcionando así un acceso más temprano a nuevos dispositivos médicos en todo el mundo. Para los diseños de investigación clínica multirregional, se deben considerar cuidadosamente las posibles diferencias entre dos o más regiones que podrían afectar los resultados de los estudios.

La discusión con las autoridades regulatorias u organismos de evaluación de la conformidad correspondientes puede ser adecuado cuando exista incertidumbre sobre si el plan de investigación clínica propuesto es suficiente.

Realización de investigaciones clínicas

Una investigación clínica llevada a cabo adecuadamente, incluyendo el cumplimiento del plan de investigación clínica y las leyes y regulaciones locales, garantiza la protección de los sujetos humanos, la integridad de los datos y que los datos obtenidos sean aceptables a efectos de demostrar la conformidad con los Principios Esenciales. La norma ISO 14155 describe las buenas prácticas clínicas para las investigaciones clínicas de dispositivos médicos.

Reporte final del estudio

El resultado de una investigación clínica debe documentarse en un reporte final del estudio. Esto forma parte de los datos clínicos que se incluyen en el proceso de evaluación clínica y, en última instancia, se integra en el reporte de evaluación clínica (véase IMDRF/MDCE WG/N56FINAL: 2019 *Clinical Evaluation*) a los efectos de la evaluación de conformidad.

7.0 Consideraciones éticas para las investigaciones clínicas

Como principio general, “los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes en una investigación clínica se protegerán de conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki” y los requisitos regulatorios aplicables u otras normas pertinentes (ISO 14155:2011).

Al decidir llevar a cabo una investigación clínica, es éticamente importante generar nuevos datos y responder preguntas específicas de seguridad, desempeño clínico y/o efectividad que permanecen sin respuesta por el cuerpo actual de conocimiento. El deseo de proteger a los sujetos humanos de la experimentación innecesaria o inadecuada debe equilibrarse con la necesidad de proteger la salud pública por medio del uso de investigaciones clínicas donde resulten pertinentes. En todos los casos, sin embargo, se debe tener cuidado de garantizar que los datos necesarios se obtengan a través de un proceso de investigación científica y ética que no exponga a los sujetos a riesgos indebidos o incomodidad. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos son primordiales, y el diseño y la realización adecuados del ensayo son esenciales para generar datos significativos.