



ASESORÍA JURÍDICA
DEPARTAMENTO ANDINO
CAR / JDT / ESE / CMA

APRUEBA GUÍA DE EVALUACIÓN CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS.

00499 25.03.2021

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la providencia interna 229, de fecha 2 de febrero de 2021, del Jefe de Asesoría Jurídica; el memorándum 25, de fecha 28 de enero de 2021, de la Jefa (S) del Departamento Agencia Nacional de Dispositivos Médicos, Innovación y Desarrollo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, conforme disponen tanto el Código Sanitario y el Decreto Supremo 825, de 1998, del Ministerio de Salud, el Instituto de Salud Pública de Chile y las Secretarías Regionales Ministeriales de Salud, en sus respectivos territorios, son las autoridades sanitarias encargadas del control de los dispositivos médicos, así como de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que rigen la materia.

Por su parte, y de acuerdo al tenor del artículo 111 del Código Sanitario *“los instrumentos, aparatos, dispositivos y otros artículos o elementos destinados al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades de seres humanos, así como al reemplazo o modificación de sus anatomías [...] deberán cumplir con las normas y exigencias de calidad que les sean aplicables según su naturaleza”*.

SEGUNDO: Que, se entiende por evaluación clínica a un procedimiento continuo y metodológicamente robusto para recopilar, evaluar y analizar datos clínicos pertenecientes a un dispositivo médico y evaluar si existe evidencia clínica suficiente para confirmar el cumplimiento de los principios esenciales relevantes de su seguridad y desempeño, cuando éste se utiliza según las Instrucciones de uso del fabricante. En aquellos casos excepcionales en los que no se requiere una instrucción de uso, la recopilación, el análisis y la evaluación se deben llevar a cabo teniendo en cuenta las modalidades de uso generalmente reconocidas.

Así, como autoridad habilitada en materia de dispositivos médicos, atendida la importancia técnica de la evaluación clínica, es deber de este Servicio el proporcionar orientación técnica a los fabricantes de dispositivos médicos para realizar la evaluación clínica de estos (con excepción de los dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*).

TERCERO: Que, a fin de lograr los objetivos estratégicos enunciados en la consideración precedente, se hace necesario aprobar mediante resolución la guía de evaluación clínica de dispositivos médicos, por lo que

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; lo prescrito en la Ley N° 19.880; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Instituto de

Salud Pública de Chile; en el Decreto Supremo 825, de 1998, del Ministerio de Salud; lo previsto en la Resolución Exenta N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto Supremo N° 51, de 2020, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

RESOLUCIÓN

1.- APRUÉBASE la “Guía de evaluación clínica de dispositivos médicos”, cuyo íntegro tenor es el siguiente:

“Guía de Evaluación Clínica de Dispositivos Médicos

Diciembre/Primera Edición

*Departamento Agencia Nacional de Dispositivos Médicos, Innovación y Desarrollo
Instituto de Salud Pública*

AUTORES

Jaime Palma Fuentes, Instituto de Salud Pública de Chile

Regina Pezoa Reyes, Instituto de Salud Pública de Chile

Johanna Valderas Durán, Instituto de Salud Pública de Chile

Luis Chávez Marambio, Pontificia Universidad Católica de Chile

COMISIÓN REVISORA

Josée Hansen, Banco Interamericano de Desarrollo

Janepsy Díaz Tito, Instituto de Salud Pública de Chile

María Cecilia López, Instituto de Salud Pública de Chile

TABLA DE CONTENIDO

PREÁMBULO	4
Abreviaciones	4
1. Introducción	5
2. Alcance	5
3. Definiciones	5
4. De la Evaluación Clínica	12
4.1. ¿Qué es la evaluación clínica?	12
4.2. Cuándo llevar a cabo una evaluación clínica y su importancia	14
4.3. Evaluación clínica realizada para el desarrollo de un dispositivo médico	15
4.4. Evaluación clínica inicial para el registro sanitario	15
4.5. Actualización de la evaluación clínica	16
4.5.1. Deberes del fabricante. Frecuencia de la actualización	16
4.5.2. Necesidad de disponer de evaluación clínica actualizada	16
4.5.3. Consideraciones generales en la actualización de la evaluación clínica	16
4.6. Alcance de una evaluación clínica	18
4.7. ¿Cuán detallada debe ser la evaluación clínica?	19
4.8. Responsable de la evaluación clínica	19
5. Que es la equivalencia y cómo demostrarla	20
5.1. Establecimiento de la equivalencia	21
6. Etapas para realizar una evaluación clínica	22
6.1. Planificación, ejecución y documentación de una evaluación clínica	22
6.2. Etapas distinguibles en una evaluación clínica	23
7. Etapa 0: Definición del alcance y planificación de la evaluación clínica	23
7.1. Descripción del dispositivo médico – contenidos frecuentes	26

8.	Etapa 1: Identificación de los datos	27
8.1.	Datos obtenidos de la experiencia Clínica:	28
8.2.	Datos obtenidos de investigaciones clínicas	29
8.3.	Datos generados y mantenidos por el fabricante	30
8.4.	Datos recogidos de la literatura:	31
8.4.1.	Fuentes de literatura clínica:	33
8.4.2.	Búsqueda de literatura y protocolo de revisión de literatura. Elementos clave:	34
8.4.2.1.	Qué debe comprender:	34
8.4.2.2.	Qué métodos de búsqueda y revisión utilizar:	35
9.	Etapa 2: Evaluación de los datos	37
9.1.	Consideraciones generales	37
9.2.	Plan de evaluación de los datos	38
9.3.	Conducción de la evaluación de los datos	38
9.3.1.	Cómo evaluar la calidad metodológica y la validez científica	38
9.3.2.	Estudio del diseño de las investigaciones clínicas pre y post-comercialización	39
9.3.3.	Aspectos adicionales para la evaluación de la calidad de las investigaciones clínicas	40
9.3.4.	Información derivada de datos de vigilancia	41
9.3.5.	Estudio del diseño del ensayo controlado aleatorio	42
9.3.6.	Estudio del diseño de los estudios de cohorte	43
9.3.7.	Estudio del diseño de los estudios de casos y controles	43
9.3.8.	Estudio del Diseño de la serie de casos	44
9.3.9.	Procesamiento de datos y estadísticas	44
9.3.10.	Aseguramiento de calidad	44
9.3.11.	Informe de calidad	45
9.4.	Ejemplos de estudios que carecen de validez científica	45
9.4.1.	Falta de información sobre aspectos elementales:	45
9.4.2.	Números demasiado pequeños para la significancia estadística	46
9.4.3.	Métodos estadísticos inapropiados	46
9.4.4.	Falta de controles adecuados	46
9.4.5.	Recolección inadecuada de datos de mortalidad y eventos adversos serios	47
9.4.6.	Interpretación errónea de los autores	47
9.4.7.	Actividades ilegales	47
9.5.	Cómo determinar la relevancia de un conjunto de datos para la evaluación clínica	47
9.5.1.	Datos esenciales o "pivotales"	48
9.5.2.	Otros datos	48
9.5.3.	Aspectos a considerar al determinar la relevancia de los datos	48
9.6.	Cómo ponderar la contribución de cada conjunto de datos	50
10.	Etapa 3 : Análisis de los datos clínicos	51
10.1.	Consideraciones generales	51
10.2.	Consideraciones específicas	52
10.2.1.	Uso de métodos estadísticos robustos	52
10.2.2.	Hacer un análisis completo	53
10.2.3.	Necesidad de realizar investigaciones clínicas adicionales u otras medidas	54
10.2.4.	Detección de las necesidades de seguimiento clínico post-comercialización	55
10.3.	Qué hacer cuando no se considere apropiada la demostración de conformidad basada en datos clínicos	55
11.	Etapa 4: El Informe de Evaluación Clínica.	56
11.1.	Aspectos Generales:	56
11.2.	Informe de las etapas de la evaluación clínica	57
a)	ETAPA 0, "Alcance de la evaluación clínica"	57
b)	ETAPA 1, "Identificación de datos pertinentes"	57

c)	ETAPA 2, "Evaluación de los datos pertinentes"	57
d)	ETAPA 3, "Análisis de datos clínicos"	57
e)	ETAPA 4, "Informe de Evaluación clínica"	58
12.	Referencias Bibliográficas	64
	ANEXOS	66
	Anexo N°1: DM para necesidades médicas no satisfechas	66
	Anexo N° 2: Análisis de los datos clínicos	67
	Anexo N° 3: Lista de verificación para la liberación del informe de evaluación clínica	74
	Anexo N° 4: Declaración de intereses de los evaluadores	76
	Anexo N° 5: Seguimiento Clínico Post-Comercialización (SCPC)	76

PREÁMBULO

Las guías que el Instituto de Salud Pública de Chile ha desarrollado para apoyar la implementación de la regulación de los dispositivos médicos son documentos administrativos que no tienen fuerza de ley y, como tales, permiten flexibilidad en el enfoque. En consecuencia, se pueden aceptar enfoques alternativos a los principios y prácticas descritos en esta guía, siempre que estén respaldados por una justificación científico-técnica adecuada.

Es importante tener en consideración que el Instituto de Salud Pública de Chile, en adelante el Instituto, se reserva el derecho de solicitar información o material adicionales, o establecer condiciones no descritas específicamente en este documento, con el propósito de que se cumpla adecuadamente la seguridad y el desempeño del dispositivo médico en cuestión. El Instituto velará porque dichas solicitudes sean justificables y que las decisiones que se adopten estén claramente justificadas.

Esta guía se debe leer junto con las secciones pertinentes de otros documentos normativo-regulatorios tales como: el Código Sanitario; La Ley N° 20.850 que "Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud"; La Ley N° 20.120 "Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe la clonación humana"; el Decreto Supremo 114, de 2010, de Ministerio de Salud que "Aprueba Reglamento de la Ley N° 20.120". Además, se recomienda leer junto con las guías del Instituto que apliquen, tales como: "Guía de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño de Dispositivos Médicos y Dispositivos Médicos de Diagnóstico in vitro"; "Guía para la Clasificación de Dispositivos Médicos según Riesgo" y "Guía de Tecnovigilancia".

Abreviaciones

ARN	: Agencia Reguladora Nacional
BPC	: Buenas Prácticas Clínicas
DM	: Dispositivo Médico
DMDIV	: Dispositivo Médico de Diagnóstico in vitro
IDU	: Instrucciones de Uso
IEC	: Informe de Evaluación Clínica
ITT	: Intención de Tratar
MINSAL	: Ministerio de Salud
OEIC	: Organización de Evaluación/Investigación por Contrato
PIC	: Plan de Investigación Clínica
PICR	: Pacientes, Intervenciones, Comparaciones y Resultados
SPC	: Seguimiento Post-comercialización
SCPC	: Seguimiento Clínico Post-Comercialización
V	: Vigilancia

1. INTRODUCCIÓN

Se entiende por evaluación clínica a un procedimiento continuo y metodológicamente robusto para recopilar, evaluar y analizar datos clínicos pertenecientes a un dispositivo médico y evaluar si existe evidencia clínica suficiente para confirmar el cumplimiento de los principios esenciales relevantes de su seguridad y desempeño, cuando éste se utiliza según las Instrucciones de uso del fabricante. En aquellos casos excepcionales en los que no se requiere una instrucción de uso, la recopilación, el análisis y la evaluación se deben llevar a cabo teniendo en cuenta las modalidades de uso generalmente reconocidas.

2. ALCANCE

Esta guía tiene como objetivo central proporcionar orientación técnica a los fabricantes de dispositivos médicos para realizar la evaluación clínica de un dispositivo médico (con excepción de los dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*).

3. DEFINICIONES

En el contexto de esta guía se entiende por:

- a) **Centro de investigación clínica:** Cualquier institución, establecimiento o parte de éste en que se ejecuten actividades asociadas al desarrollo de protocolos de investigación clínica de dispositivos médicos con seres humanos, incluyendo las actividades relacionadas con la investigación, aquellas destinadas al reclutamiento de los sujetos participantes o cualquier otra actividad o procedimiento de apoyo a la misma.

Nota: Para efectos de esta guía “centro de investigación” es sinónimo de “lugar de investigación”

- b) **Comité Ético-Científico:** Los Comités Ético-Científicos, son entidades colegiadas, constituidas en instituciones públicas o privadas en conformidad a las normas establecidas en el Reglamento de la Ley N° 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana (Decreto N° 114 de 2010), que tienen por responsabilidad esencial el proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación. Los Comités deberán ser acreditados por la Autoridad Sanitaria. Corresponde a la autoridad superior de la entidad en la que se constituyen, velar porque los integrantes de los Comités Ético-Científicos tengan acceso a información científica y técnica de las materias relacionadas con ética e investigación biomédica y asegurar el apoyo de recursos necesarios para su debido funcionamiento, en términos de infraestructura e instalaciones que faciliten su trabajo, garanticen la confidencialidad de las materias tratadas, así como de proporcionar el personal de apoyo administrativo y logístico que ello conlleve.

Nota 1: A los efectos de esta guía, “comité ético-científico” es sinónimo de “comité ético de investigación clínica”.

Nota 2: Los comités ético-científicos que autoricen investigaciones clínicas de dispositivos médicos en el país, deben estar acreditados por la Comisión de Ética del Ministerio de Salud de Chile.

- c) **Conjunto de datos del dispositivo médico:** sistema organizado con el objetivo principal de aumentar el conocimiento sobre un DM, que usa métodos de estudios observacionales para recolectar datos clínicos definidos bajo condiciones normales de uso, relacionados con uno o

más dispositivos médicos, con el propósito de evaluar resultados específicos para una población definida con una enfermedad en particular, condición o exposición, que atiende propósitos científicos, clínicos o políticos predeterminados.

- d) **Datos clínicos:** la información de seguridad y/o desempeño que se genera a partir del uso clínico de un dispositivo médico. Los datos clínicos se obtienen de:
- investigación clínica del dispositivo médico en cuestión; o
 - investigación clínica u otros estudios reportados en la literatura científica, de un dispositivo médico similar para el cual se pueda demostrar la equivalencia con el dispositivo médico en cuestión; o
 - informes publicados en publicaciones científicas con revisión por pares sobre otra experiencia clínica del dispositivo médico en cuestión o de un dispositivo médico similar para el cual se pueda demostrar la equivalencia con el dispositivo médico en cuestión;
 - información clínicamente pertinente procedente del seguimiento post-comercialización, en particular el seguimiento clínico post-comercialización.
- e) **Demandas (claims):** exigencias establecidas por el fabricante de un DM respecto del desempeño clínico y la seguridad clínica de un dispositivo médico bajo evaluación clínica.
- f) **Desempeño o funcionamiento de un dispositivo médico:** Habilidad de un dispositivo médico de alcanzar el uso previsto declarado por el fabricante.
- g) **Desempeño clínico:** comportamiento de un dispositivo médico o respuesta de sujeto a ese dispositivo médico en relación con su uso previsto, cuando se aplica correctamente al sujeto apropiados.
- h) **Diseño de cuerpo dividido:** corresponde a un tipo de diseño donde los sujetos sirven como su propio control y se asignan al azar diferentes partes del cuerpo (por ejemplo, ojos o regiones de la piel afectada están aleatorizados). Ejemplo clásico de este tipo de diseño es la prueba de boca dividida en el cual cada uno de los dos tratamientos se asigna al azar, a la mitad derecha o izquierda de la dentadura. Este diseño elimina una gran cantidad de variabilidad interindividual de las estimaciones del efecto del tratamiento.
- i) **Dispositivo médico:** Cualquier instrumento, aparato, aplicación, material o artículo, incluyendo software, usados solos o en combinación y definidos por el fabricante para ser usados directamente en seres humanos, siempre que su acción principal prevista en el cuerpo humano no se alcance por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, aunque puedan concurrir tales medios a su función; con el propósito de diagnóstico, prevención, seguimiento, tratamiento o alivio de una enfermedad, daño o discapacidad; de investigación o de reemplazo o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico, o de regulación de la concepción.
- j) **Dispositivo médico equivalente:** un dispositivo médico mediante el cual se puede demostrar la equivalencia con otro DM en particular.
- k) **Documentación técnica:** evidencia documentada, normalmente obtenida como resultado del sistema de gestión de calidad, que demuestra el cumplimiento de un DM con los "Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño".

- l) Estado del Arte:** *Corresponde a Todo aquel conocimiento que ha sido colocado al alcance del público en cualquier parte del mundo, aunque sea totalmente desconocido en Chile, mediante una publicación en forma tangible, la venta o comercialización, el uso o cualquier otro medio.*

Nota 1: *También denominado "estado de la técnica".*

Nota 2: *Es un concepto dinámico que refleja lo que se puede hacer a un costo razonable, utilizando la tecnología disponible en ese momento. Pero no es una excusa para que un fabricante establezca el nivel más bajo posible de seguridad para su dispositivo médico.*

Nota 3: *Puede cambiar con el tiempo a medida que aparecen nuevas tecnologías y los nuevos métodos de seguridad evolucionan, de modo que lo que antes era el estado del arte puede que algunos años más tarde deje de serlo.*

- m) Estándar:** *Un documento, establecido por consenso y aprobado por un organismo reconocido, que proporciona, para uso común y repetido, reglas, pautas o características para actividades o sus resultados, con el objetivo de lograr el grado óptimo de orden en un contexto dado.*
- n) Estudio de seguimiento clínico post-comercialización:** *estudio realizado con un DM que dispone de registro sanitario otorgado por el Instituto, destinado a responder preguntas específicas relacionadas con la seguridad o el desempeño clínicos (riesgos residuales), cuando se utiliza de acuerdo con el rotulado aprobado en el registro.*
- o) Evaluación Clínica:** *procedimiento continuo, metodológicamente sólido, empleado para recopilar, evaluar y analizar datos clínicos pertenecientes a un DM y para evaluar si existe evidencia clínica suficiente para confirmar el cumplimiento de los principios esenciales de seguridad y desempeño cuando el DM se utiliza en concordancia con las instrucciones de uso del fabricante. En casos excepcionales en los que no se requiere una instrucción de uso, la recopilación, el análisis y la evaluación se llevan a cabo teniendo en cuenta las modalidades de uso generalmente reconocidas del DM.*
- p) Evaluación de la conformidad:** *comprobación del cumplimiento de los principios esenciales de seguridad y desempeño para los dispositivos médicos, conforme a estándares nacionales o un equivalente internacional, mediante pruebas, ensayos o revisión documental.*
- q) Evaluadores de una evaluación clínica:** *profesionales designados por el fabricante para recopilar información pertinente, analizar dicha información y estructurar el informe de evaluación clínica de un dispositivo médico. Estos profesionales pueden ser independientes, o formar parte de una Organización de Evaluación/Investigación por Contrato.*
- r) Evento adverso:** *daño no intencionado para el paciente, usuario u otra persona que esté relacionada con el uso del dispositivo médico y que puede ser o no consecuencia de un error.*
- s) Evidencia clínica:** *corresponde a los datos clínicos y el informe de evaluación clínica de un dispositivo médico.*
- t) Evidencia clínica suficiente:** *evidencia clínica adecuada en cantidad y calidad para garantizar la validez científica de las conclusiones.*
- u) Fabricante Legal:** *Persona natural o jurídica responsable del diseño, fabricación, incluidas las empresas que prestan servicios de esterilización de dispositivos médicos terminados, acondicionamiento, etiquetado y agrupamiento para formar un kit de dispositivos médicos,*

con vistas a su comercialización a nombre propio, independientemente de que estas operaciones sean efectuadas por esta misma persona o por un tercero por cuenta de aquella.

Nota 1: Tiene la responsabilidad legal final de garantizar el cumplimiento de todos los requisitos reglamentarios aplicables para el dispositivo médico en Chile donde está destinado a estar disponible o vendido, a menos que el Instituto imponga esta responsabilidad específicamente a otra persona.

Nota 2: Las responsabilidades del fabricante legal incluyen el cumplimiento de los requisitos previos y posteriores a la comercialización, como la notificación de eventos adversos y la notificación de acciones correctivas.

Nota 3: La definición de diseño y/o fabricación señalada anteriormente puede incluir el desarrollo de especificaciones de producción, fabricación, ensamblaje, procesamiento, empaque, re-acondicionamiento, etiquetado, re-etiquetado, esterilización, instalación o re-procesamiento de un dispositivo médico; o una agrupación de dispositivos médicos, y posiblemente otros productos, con fines médicos.

Nota 4: Cualquier persona que ensambla o adapta un dispositivo médico que ya ha sido suministrado por otra persona para un paciente individual, de acuerdo con las instrucciones de uso, no corresponde ser considerado fabricante, siempre que el montaje o la adaptación no cambien el uso previsto del dispositivo médico.

Nota 5: Cualquier persona que cambie el uso previsto de un dispositivo médico o lo modifique sin actuar en nombre del fabricante original y que lo ponga a disposición para su uso bajo su propio nombre, debe considerarse fabricante legal del dispositivo médico modificado.

Nota 6: Un representante autorizado o titular, distribuidor o importador que solo agrega su propia dirección y datos de contacto al dispositivo médico o al empaque, sin cubrir o cambiar el etiquetado existente, no se considera un fabricante legal.

Nota 7: En la medida en que un accesorio esté sujeto a los requisitos reglamentarios de un dispositivo médico, la persona responsable del diseño y / o fabricación de ese accesorio se considerará un fabricante legal.

- v) **Grupo de dispositivos médicos genéricos:** conjunto de DM con idénticos o similares usos previstos o tecnología común, lo que permite clasificarlos de forma genérica sin mencionar sus características específicas.
- w) **Importador:** Persona natural o jurídica que es la primera en la cadena de suministro en colocar un dispositivo médico fabricado en otro país, a disposición en el país en el que éste va a ser comercializado.
- x) **Incidente:** cualquier mal funcionamiento o deterioro de las características y/o el desempeño de un dispositivo médico, así como cualquier inadecuación en el rotulado o las instrucciones de uso que, directa o indirectamente, puedan conducir o haber causado la muerte de un paciente, un usuario u otras personas o un grave deterioro de su estado de salud.
- y) **Indicación del dispositivo médico:** declaración simple y concisa establecida por el fabricante respecto del desempeño clínico y la seguridad clínica de un dispositivo médico bajo evaluación clínica, que se refiere a las condiciones en las cuales se empleará el DM. Normalmente tiene el siguiente formato [Dispositivo médico X] sirve para diagnosticar, curar, mitigar, tratar o prevenir una determinada enfermedad o condición.
- z) **Informe de evaluación clínica:** es una parte relevante de la documentación técnica de un dispositivo médico.

- aa)** Este informe de evaluación clínica resume y reúne la evaluación de todos los datos clínicos relevantes documentados o referenciados en otras partes de la documentación técnica. El informe de evaluación clínica y los datos clínicos relevantes constituyen la evidencia clínica para la evaluación de la conformidad de un dispositivo médico.
- bb)** **Intención de tratar:** concepto estadístico que incluye a cada sujeto que se asigna al azar según la asignación de tratamiento aleatorizado en una investigación clínica. Ignora el incumplimiento y las desviaciones del plan de investigación, del retiro y de todo lo que ocurre después de la aleatorización. El análisis de ITT mantiene el equilibrio pronóstico generado a partir de la asignación del tratamiento aleatorio original. En el análisis ITT, la estimación del efecto del tratamiento generalmente es conservadora. Si los datos de los resultados completos están disponibles para todos los sujetos asignados al azar, es posible una mejor aplicación del enfoque de ITT.
- cc)** **Instrucciones de uso:** información facilitada por el fabricante para informar al usuario sobre el uso previsto de un dispositivo médico, su uso correcto y las precauciones que se deban adoptar.
- dd)** **Investigación clínica:** investigación sistemática en uno o más sujetos humanos, emprendida para evaluar la seguridad o el desempeño de un DM. La frase "investigación clínica" se usa como sinónimo de "ensayo clínico" y "estudio clínico".
- ee)** **Investigador:** integrante individual del grupo de investigación designado y supervisado por el investigador principal en un centro de investigación para realizar procedimientos críticos relacionados con la investigación clínica o para tomar decisiones importantes relacionadas con la investigación clínica. Nota: Un integrante individual del grupo de investigación se puede denominar también "sub-investigador" o "co-investigador".
- ff)** **Investigador Principal:** Persona cualificada, responsable de realizar la investigación clínica en un centro de investigación.
- Nota: Si un equipo de individuos realiza una investigación clínica en un centro de investigación, el investigador principal es el responsable de liderar el equipo
- gg)** **Kit o Grupo de Dispositivos Médicos:** Conjunto de dispositivos médicos que pudiendo ser registrados en forma individual, son agrupados porque de este modo están destinados para una finalidad de uso específica.
- hh)** **Manejo de riesgo:** aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión a las tareas de análisis, evaluación, control y seguimiento del riesgo.
- ii)** **Materiales de información suministrados por el fabricante:** se refiere al rotulado, las instrucciones de uso y los materiales promocionales del fabricante para el DM bajo evaluación.
- jj)** **Modelo:** Designación mediante números, letras, o su combinación, con la cual se identifica el diseño y la composición de un dispositivo médico.
- kk)** **Normas reconocidas:** normas que se considera que ofrecen la presunción de conformidad con principios esenciales específicos de seguridad y desempeño.

- ll) Organismo Certificador:** Organización privada, acreditada nacional o internacionalmente por organizaciones de acreditación reconocidas por el Instituto, y que tiene como función evaluar la conformidad de un producto, sistema de gestión o servicio, de forma que esté conforme con los requisitos especificados.
- mm) Organización de Evaluación/Investigación por Contrato:** persona natural o jurídica u organización contratada por el fabricante para realizar una o varias de las funciones y deberes para elaborar el "Informe de Evaluación Clínica" de un dispositivo médico.
- nn) Patrocinador de Investigación Clínica:** Persona natural o jurídica con domicilio y representante legal en Chile y que es responsable de iniciar, gestionar y organizar el financiamiento de una investigación clínica de un dispositivo médico en seres humanos.
- Nota:* Cuando un investigador inicia, pone en práctica y asume la total responsabilidad de una investigación clínica, el investigador asume también el papel de patrocinador y se identifica como el patrocinador - investigador.
- oo) Peligro:** fuente potencial de daño.
- pp) Peligro debido a sustancias y tecnologías:** peligro que se observa con DM que comparten características específicas. Esto incluye DM que contienen los mismos materiales y sustancias, las mismas combinaciones de materiales, el uso de las mismas tecnologías, que producen una abrasión similar, que se usan con el mismo tipo de enfoque quirúrgico, que comparten los mismos procedimientos de fabricación o impurezas, o que comparten otras características.
- qq) Plan de investigación clínica:** documento que declara la justificación, objetivos, diseño y análisis propuesto, metodología, monitorización, ejecución y registro de datos de una investigación clínica. El término "protocolo" es sinónimo de "plan de investigación clínica". No obstante, el término "protocolo" tiene muchos significados diferentes, algunos de ellos no relacionados con la investigación clínica. Por ello, en esta guía se emplea el término "plan de investigación clínica (PIC)".
- rr) Plan de seguimiento clínico post-comercialización:** métodos y procedimientos organizados, proactivos y documentados, establecidos por el fabricante para recopilar datos clínicos basados en el uso de un DM que cuente con un registro sanitario en particular o en el uso de un grupo de DM genéricos o que pertenecen a una misma subcategoría de DM. Su propósito es para confirmar el desempeño y la seguridad clínica a lo largo de la vida útil esperada del DM, la aceptabilidad de los riesgos identificados y para detectar riesgos emergentes, en base a evidencia objetiva.
- ss) Población por plan:** subconjunto de la población de intención por tratar (ITT) que completó el estudio clínico sin ninguna infracción importante del plan de investigación clínica.
- tt) Principios esenciales de seguridad y desempeño para dispositivos médicos:** Principios de diseño y fabricación de un dispositivo médico de forma tal que cuando éste se utilice en las condiciones y para los usos previstos, su uso no comprometa el estado clínico o la seguridad de los pacientes, ni la seguridad y la salud de los usuarios o de otras personas.
- uu) Pruebas clínicas:** datos clínicos y resultados de evaluaciones clínicas correspondientes a un DM que permiten cuantitativa y cualitativamente efectuar una evaluación calificada respecto de si

el DM es seguro y logra los beneficios clínicos previstos cuando se utiliza conforme al uso previsto por el fabricante.

- vv) Registro Sanitario de un Dispositivo Médico:** Procedimiento administrativo de evaluación de un dispositivo médico, el cual, siendo favorable, se traduce en una inscripción en un rol especial con numeración correlativa que mantiene el Instituto, previo a su distribución y uso.
- ww) Representante Autorizado o Titular:** Toda persona natural o jurídica establecida en Chile que ha recibido y aceptado un mandato escrito en forma de una carta poder (carta de designación) o de contrato firmado, de un fabricante legal, situado fuera del país, para actuar en nombre de éste en relación con tareas específicas en lo que respecta a sus obligaciones en virtud del presente reglamento y sus documentos asociados, y bajo cuya titularidad se encuentra el registro sanitario de un dispositivo médico.
- xx) Retiro:** Toda medida destinada a impedir que se continúe comercializando un dispositivo médico que se encuentra en la cadena de suministro. Esta medida puede ser voluntaria, iniciada por el fabricante legal o representante autorizado o por mandato de la autoridad sanitaria que corresponde a un retiro obligatorio.
- yy) Riesgo:** combinación de la probabilidad de ocurrencia del daño y la gravedad de ese daño.
- zz) Rotulado:** Leyenda, palabra o documento que acompaña a un dispositivo médico, incluyendo el rótulo o etiqueta, el instructivo de uso, el manual de uso y el manual de servicio.
- aaa) Rótulo o Etiqueta:** Información escrita, impresa o gráfica que figura en el propio dispositivo médico, en el embalaje de cada unidad o en el embalaje de varios productos
- bbb) Seguimiento Post - Comercialización:** Corresponde a las actividades realizadas y las medidas adoptadas por los fabricantes en cooperación con otros agentes económicos para instaurar y actualizar un procedimiento sistemático destinado a recopilar y examinar la experiencia obtenida con dispositivos médicos que introducen en el mercado, comercializan o ponen en servicio, con objeto de detectar la posible necesidad de aplicar inmediatamente cualquier tipo de medida correctiva o preventiva.
- ccc) Seguridad del dispositivo médico:** ausencia de riesgos clínicos inaceptables cuando se usa el DM en concordancia con las instrucciones de uso del fabricante.

Nota: En casos excepcionales en los que el DM no requiere instrucciones de uso, la recolección, el análisis y evaluación de sus riesgos clínicos deben ser conducidas tomando en consideración los modos de uso generalmente reconocidos para el DM.
- ddd) Sesgo:** desviación sistemática de un resultado de su verdadero valor, lo que lleva a una sobreestimación o una subestimación del efecto de un tratamiento. Puede originarse, por ejemplo, en la forma en que los pacientes se asignan al tratamiento, la forma en que se miden e interpretan los resultados del tratamiento y la forma en que se registran y reportan los datos.
- eee) Sistema de Gestión de Calidad:** Conjunto de normas y estándares que se interrelacionan entre sí para hacer cumplir los requisitos de calidad, implementados por un establecimiento de dispositivos médicos, que permite asegurar el cumplimiento de los principios esenciales

de seguridad y desempeño de los dispositivos médicos de su competencia, de manera consistente y predecible, para cumplir los requisitos regulatorios.

fff) Sujeto de Ensayo: Persona que participa en una investigación clínica. Nota: Un sujeto de ensayo puede ser un voluntario sano o un paciente.

ggg) Subcategoría de DM: conjunto de dispositivos médicos que tienen áreas comunes respecto de sus usos previstos o tecnología común.

hhh) Usabilidad: (del inglés *usability*), corresponde a un atributo cualitativo que indica cuán fácil es de usar un dispositivo médico. Este término incluye las siguientes propiedades de un DM:

- Efectividad que significa si el DM puede cumplir con el objetivo del usuario.
- Eficiencia que significa cual es el costo que implica alcanzar el objetivo señalado.
- Satisfacción que se refiere a la reacción inmediata que el DM provoca en el usuario, ¿perturba o proporciona asistencia?

iii) Uso clínico: utilización a la que se destina un dispositivo médico de acuerdo con las especificaciones, instrucciones e información proporcionada por el fabricante, en concordancia con lo autorizado en el respectivo registro sanitario.

jjj) Uso previsto: Utilización a la que se destina un dispositivo médico, de acuerdo con las instrucciones e información proporcionada por el fabricante, en concordancia con lo autorizado en el respectivo registro sanitario.

kkk) Uso provisional: Aquel acto administrativo por el cual se permite transitoriamente la utilización de un dispositivo médico para fines clínicos excepcionales.

lll) Usuario: Toda persona que utiliza un dispositivo médico.

mmm) Usuario no especializado: persona que no tiene entrenamiento formal en un campo o disciplina relevante.

nnn) Vigilancia: Un proceso mediante el cual un fabricante registra e investiga cualquier informe de eventos adversos que recibe, toma las medidas correctivas de seguridad de campo cuando sea necesario e informa a la autoridad reguladora de aquellos que cumplen con los criterios especificados en la legislación. La autoridad reguladora puede supervisar la investigación.

4. DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA

4.1. ¿Qué es la evaluación clínica?

Corresponde a un procedimiento continuo y metodológicamente sólido para recopilar, evaluar y analizar datos clínicos pertenecientes a un dispositivo médico y para analizar si hay suficientes pruebas para confirmar el cumplimiento de los principios esenciales pertinentes para la seguridad y el desempeño, cuando el DM se usa de acuerdo con las instrucciones de uso del fabricante.

La evaluación clínica, en primer lugar, se lleva a cabo durante la fase de desarrollo de un dispositivo médico para identificar los datos que se deben generar con fines reglamentarios y darse cuenta si es necesaria una nueva investigación clínica del dispositivo médico, junto con los

resultados que se deben estudiar. Luego se repite periódicamente a medida que se obtiene nueva información de seguridad, desempeño clínico y / o efectividad sobre el dispositivo médico durante su uso. Esta información se incluye en el proceso continuo de gestión de riesgos (según la norma ISO 14971: 2007) y puede dar como resultado cambios en la evaluación de riesgos del fabricante, en las instrucciones de uso y en las actividades posteriores a la comercialización del DM.

En casos excepcionales donde no se requiere una instrucción de uso, la recopilación, evaluación y los análisis se llevan a cabo teniendo en cuenta las modalidades de uso generalmente reconocidas. Los principios para la evaluación clínica se aplican a todas las clases de dispositivos médicos. La evaluación debe ser apropiada para el DM en evaluación, sus propiedades específicas y su uso previsto.

Se deben especificar los beneficios y los riesgos, por ejemplo, en cuanto a su naturaleza, probabilidad, alcance, duración y frecuencia. Las cuestiones centrales son la determinación adecuada del perfil riesgo/beneficio en los grupos destinatarios previstos y las indicaciones médicas, y la demostración de aceptabilidad de ese perfil, en base al conocimiento/estado del arte en los campos médicos en cuestión.

La evaluación clínica y la elaboración del informe de evaluación clínica de un DM es responsabilidad del fabricante.

La conformidad con los principios esenciales de seguridad y desempeño solo pueden ser asumidos cuando los siguientes aspectos están alineados unos con otros:

- a) los materiales de información proporcionados por el fabricante (los rótulos, las instrucciones de uso, los materiales promocionales disponibles, incluidos los documentos de acompañamiento previstos por el fabricante).
- b) la evaluación clínica (la descripción del dispositivo médico utilizada para la evaluación clínica, otros contenidos del informe de evaluación clínica).
- c) los datos clínicos disponibles, tales como los resultados de investigaciones clínicas, publicaciones, estudios de post-comercialización (Seguimiento post-comercialización), entre otros. Para un DM en particular, los evaluadores deben comprobar si, mediante evidencia clínica suficiente, están adecuadamente respaldados los siguientes puntos:
- d) el uso previsto descrito para el DM en los materiales de información proporcionados por el fabricante (incluyendo todas las indicaciones médicas);
- e) el desempeño clínico y los beneficios descritos en los materiales de información proporcionados por el fabricante (incluyendo, por ejemplo, cualquier reclamo sobre el desempeño del dispositivo médico y su seguridad);
- f) las medidas para evitar riesgos y mitigar los riesgos descritos en los materiales de información proporcionados por el fabricante (incluyendo, por ejemplo, la declaración de los riesgos residuales, las contraindicaciones, las precauciones, las advertencias y las instrucciones para gestionar situaciones imprevistas que se puedan evitar);
- g) la facilidad de uso del DM por parte de los usuarios previstos y la idoneidad de los materiales de información suministrados por el fabricante a los usuarios previstos (incluidos, si corresponde, la facilidad de uso por las personas con dificultades físicas o con discapacidad);

h) las instrucciones para grupos de población-objetivo específicas (incluidas, por ejemplo, mujeres embarazadas, poblaciones pediátricas).

4.2. Cuándo llevar a cabo una evaluación clínica y su importancia

La evaluación clínica se debe llevar a cabo como un proceso continuo, durante todo el ciclo de vida de un dispositivo médico. Se debe realizar primero durante la fase de desarrollo de un dispositivo médico para obtener los datos necesarios para que el DM se pueda registrar en el Instituto y pueda acceder al mercado.

Es obligatoria para el registro sanitario inicial y debe ser actualizada activamente a partir de ese momento. Es decir, se tiene que repetir periódicamente, a medida que se va obteniendo nueva información clínica de seguridad y desempeño del DM durante su uso. Esta información se debe incorporar al análisis de riesgos en curso y, eventualmente, puede dar lugar a cambios en las instrucciones de uso del DM.

La evaluación clínica es necesaria e importante, porque garantiza que la evaluación de la seguridad y el desempeño clínicos del dispositivo médico se basan en evidencia clínica suficiente a lo largo de la vida que el DM esté en el mercado. Este proceso continuo permite a los fabricantes proporcionar a las autoridades competentes pruebas clínicas suficientes para demostrar la conformidad del DM con los "Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño" a lo largo de su vida útil (por ejemplo, para el registro sanitario, para el cumplimiento de los principios de vigilancia y para la presentación de informes post-comercialización).

Para lograr el propósito señalado, dentro del Sistema de Gestión de Calidad, el fabricante debe establecer un plan de Seguimiento Post-Comercialización de sus dispositivos médicos, dentro del cual debe considerar el Sistema de Vigilancia, cuyo propósito es mejorar la protección de la salud y la seguridad de los pacientes, de los profesionales de la salud y de otros usuarios, al reducir la probabilidad de reincidencia de incidentes relacionados con el uso de un dispositivo médico en particular.

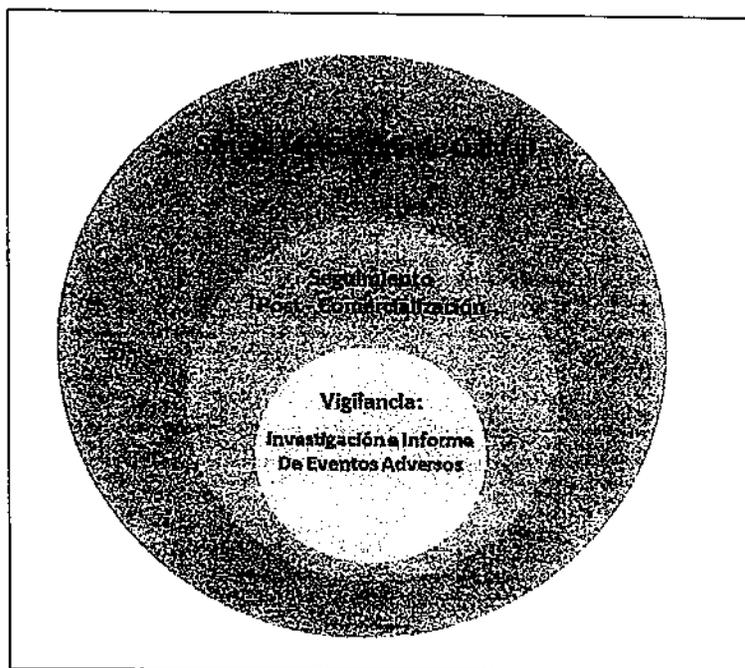
La vigilancia corresponde a la notificación de incidentes graves y acciones correctivas de seguridad en el campo por parte de los fabricantes a las autoridades sanitarias pertinentes (en este caso, el Instituto) (Figura 1).

El alcance y la naturaleza del seguimiento post-comercialización deben ser apropiados para el dispositivo médico en particular y su uso previsto. Un fabricante debe revisar periódicamente el desempeño, la seguridad y la evaluación riesgo/beneficio del DM a través de una evaluación clínica, utilizando los datos generados por los programas de vigilancia (por ejemplo, informes de seguridad, incluidos los informes de eventos adversos, resultados de literatura publicada, investigaciones clínicas adicionales y estudios formales de vigilancia, entre otros) y, en consecuencia, actualizar la evidencia clínica.

El proceso de evaluación clínica debe permitir a los fabricantes comunicar al Instituto cualquier información que tenga una influencia importante en la evaluación riesgo/beneficio del DM o que, por ejemplo, indique la necesidad de cambios del rotulado con respecto a las contraindicaciones, las advertencias, las precauciones o las instrucciones de uso del DM, entre otros aspectos.

Figura 1:

Relación entre Vigilancia y Seguimiento Post-Comercialización en el Sistema de Gestión de Calidad



(Adaptado de GHTF-SG2 Guidance-Group work output presentation)

4.3. Evaluación clínica realizada para el desarrollo de un dispositivo médico

La investigación y desarrollo previos a la etapa de comercialización están guiados por la evaluación clínica y la gestión de riesgos. Por lo general, los fabricantes deben llevar a cabo evaluaciones clínicas para:

- a) definir las necesidades con respecto a la seguridad clínica y el desempeño clínico del dispositivo médico;
- b) en caso de una posible equivalencia con un DM existente, evaluar si hay datos clínicos disponibles y determinar la equivalencia; para información adicional, ver punto 5 de esta guía ("Qué es la equivalencia y cómo demostrarla");
- c) llevar a cabo un análisis de brechas y definir además qué otros datos se deben generar con el DM bajo evaluación, si son necesarias las investigaciones clínicas y, de ser así, definir el diseño del estudio. Para obtener información adicional, consulte el punto 10 de esta guía (Etapa 3: "Análisis de los datos clínicos", específicamente el punto 10.2.3: "Necesidad de realización de investigaciones clínicas adicionales u otras medidas").

El proceso de **evaluación clínica** debe comenzar antes que cualquier **investigación clínica**, dado que la evaluación clínica inicial identifica las preguntas que se necesitan responder mediante una investigación clínica.

4.4. Evaluación clínica inicial para el registro sanitario

La evaluación clínica se debe llevar a cabo durante el proceso de evaluación de la conformidad que conduce al registro sanitario de un DM y su comercialización. Sus objetivos son:

- a) documentar que existe suficiente evidencia clínica para demostrar la conformidad con los principios esenciales de seguridad y desempeño correspondientes al desempeño clínico y la seguridad clínica;

- b) *identificar los aspectos que se deben abordar sistemáticamente durante la vigilancia post-comercialización, por ejemplo, en los estudios de SCPC. Por lo general, estos aspectos incluyen la estimación de riesgos e incertidumbres residuales o preguntas sin respuesta, tales como complicaciones poco frecuentes, incertidumbres con respecto al desempeño a largo plazo y la seguridad del dispositivo médico bajo un amplio uso.*

4.5. Actualización de la evaluación clínica

4.5.1. Deberes del fabricante. Frecuencia de la actualización

El fabricante debe definir y justificar la frecuencia a la cual necesita ser actualizada activamente la evaluación clínica. Al hacerlo, el fabricante debe considerar:

- a) *si el DM conlleva riesgos significativos (por ejemplo, basado en diseño, materiales, componentes, invasividad, procedimientos clínicos, alto riesgo por ubicaciones anatómicas, poblaciones diana de alto riesgo (por ejemplo, pediatría, ancianos), gravedad de problemas de enfermedad/tratamiento).*

- b) *si el DM está bien establecido, teniendo en cuenta:*

b.1) innovación;

b.2) cambios relevantes en ciencias clínicas, ciencias materiales u otras ciencias relacionadas con el DM bajo evaluación;

b.3) el nivel actual de confianza en la evaluación del desempeño clínico y la seguridad clínica del DM; en este caso, el fabricante debe considerar:

- la información disponible de investigaciones clínicas, estudios de SCPC, registros u otros estudios sistemáticos (incluyendo el número de DM utilizados, si ese uso fue representativo del uso en el mercado y los resultados hasta la fecha);*
- el número total de DM usados hasta la fecha que están en el mercado y las tasas de informes esperados bajo el sistema de vigilancia.*

- c) *si existen riesgos e incertidumbres o preguntas sin respuesta, a mediano o largo plazo, que influirían en la frecuencia de las actualizaciones.*

- d) *cambios de diseño o cambios en los procedimientos de fabricación (si corresponde).*

4.5.2. Necesidad de disponer de evaluación clínica actualizada

La evaluación clínica debe ser activamente actualizada:

- a) *cuando el fabricante reciba nueva información del SPC que tenga la capacidad potencial de cambiar la evaluación actual;*

a.1) si no se recibe dicha información, entonces:

- la evaluación clínica debe ser actualizada al menos una vez al año, si el DM conlleva riesgos significativos o aún no está bien establecido el DM; o*
- cada 2 a 5 años si el DM está bien establecido o no se espera que el DM conlleve riesgos significativos; en este caso, se debe entregar una justificación.*

4.5.3. Consideraciones generales en la actualización de la evaluación clínica

Tal como se mencionó en el punto 4.2 de este documento: "Cuándo llevar a cabo una evaluación clínica y su importancia", los fabricantes deben implementar y mantener un sistema de SPC que supervise de forma rutinaria el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM como parte de su "Sistema de Gestión de Calidad". El alcance y la naturaleza de dicho SPC deben ser apropiados para el DM y su uso previsto.

Generalmente, el SPC genera nuevos datos (por ejemplo, informes de seguridad, resultados de literatura publicada, registros, estudios de SCPC y otros datos sobre el uso del DM). Esos datos se deben evaluar para obtener información que tenga el potencial de cambiar la evaluación del perfil riesgo/beneficio, el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM en cuestión. Esos datos se deben incorporar de forma oportuna al proceso de evaluación clínica.

La evaluación clínica y el IEC deben ser actualizados activamente con los datos obtenidos del SPC. Al actualizar la evaluación clínica, los evaluadores deben verificar:

- a) si el perfil riesgo/beneficio, los efectos secundarios indeseables (ya sea conocidos o recién surgidos) y las medidas de mitigación de riesgos siguen siendo:
 - a.1) compatibles con un alto nivel de protección de la salud y la seguridad y aceptables de acuerdo al conocimiento actual/estado del arte;*
 - a.2) correctamente abordadas en los materiales de información suministrados por el fabricante del DM;*
 - a.3) correctamente abordadas en el plan de SPC actual del fabricante;**
- b) si las demandas existentes del DM siguen estando justificadas;*
- c) si están justificadas nuevas demandas del DM que el fabricante pretende incorporar.*

Si bien la evaluación clínica requiere datos de las actividades de SPC, también genera nueva información que se debe incluir en el proceso de SPC y de gestión de riesgos. La evaluación clínica puede, por lo tanto, dar lugar a cambios en los documentos de gestión de riesgos del fabricante, en las IDU y en las actividades de SPC.

Si el fabricante concluye que no hay suficiente evidencia clínica para poder declarar la conformidad con los principios esenciales de desempeño y seguridad, el fabricante debe:

- d) dejar de introducir el DM en el mercado hasta que se restablezca la conformidad, y*
- e) adoptar las acciones correctivas y preventivas necesarias.*

4.6. Alcance de una evaluación clínica.

La evaluación clínica debe estar basada en un análisis exhaustivo de datos clínicos en las etapas de pre- y post comercialización que sean relevantes para el uso previsto del DM en cuestión, incluyendo datos de desempeño y de seguridad clínica. Esto incluye datos específicos para el DM en cuestión, así como cualquier información relacionada con dispositivos médicos calificados como equivalentes por el fabricante. La evaluación también debe abordar cualquier demanda clínica sobre el DM, la adecuación de la información y el rotulado (particularmente en lo referente a contraindicaciones, precauciones/advertencias) y la idoneidad de las instrucciones de uso.

Es importante reconocer que hay una considerable diversidad en los tipos e historia de las tecnologías usadas en los DM y los riesgos que estas presentan. Muchos dispositivos médicos son desarrollados o modificados mediante lo que se denomina "innovación incremental", por lo que no son completamente novedosos. Por este motivo, es posible recurrir a la experiencia clínica y a los informes de la literatura sobre la seguridad y el desempeño de otros dispositivos médicos equivalentes para establecer la evidencia clínica, lo que reduce la necesidad de datos clínicos generados a través de una investigación clínica del DM en cuestión. Del mismo modo, es posible utilizar el cumplimiento de estándares reconocidos para satisfacer los requisitos de evidencia clínica para dispositivos médicos basados en tecnologías que presenten características de seguridad y desempeño bien establecidas.

Teniendo en consideración lo señalado, la profundidad y extensión de la evaluación clínica debería ser flexible y apropiada a la naturaleza, el uso previsto y el riesgo del dispositivo médico en cuestión.

Antes de que se lleve a cabo una evaluación clínica, el fabricante debe definir su enfoque, basándose en los principios esenciales que necesitan ser evaluados desde una perspectiva clínica. Las consideraciones deben incluir lo siguiente:

a) Si existe alguna característica del diseño del dispositivo médico o de poblaciones blanco de tratamiento que requieran una atención específica

La evaluación clínica debe cubrir cualquier característica de diseño que posea un desempeño especial o preocupaciones por la seguridad (por ejemplo, presencia de componentes medicinales o animales), el uso previsto y las aplicaciones del DM (por ejemplo, grupos blanco de tratamiento y enfermedades, advertencias propuestas, contraindicaciones y método de aplicación) y las demandas específicas establecidas por el fabricante acerca del desempeño y seguridad del DM.

El alcance de la evaluación clínica se deberá informar y referenciar en forma cruzada con los documentos de gestión de riesgos elaborados por el fabricante. De este modo, se espera que los documentos de manejo de riesgo identifiquen los riesgos asociados con el DM y la forma cómo estos han sido abordados. Consecuentemente, se espera que la evaluación clínica aborde la importancia de cualquier riesgo que permanezca después de que el fabricante haya empleado estrategias de mitigación de riesgos de diseño;

b) La factibilidad de usar los datos de dispositivos médicos "equivalentes" para apoyar la seguridad y/o desempeño del dispositivo médico en cuestión

Los dispositivos médicos "equivalentes" deben tener el mismo uso previsto y deben ser comparados con respecto a sus características técnicas y biológicas. Estas características deben ser similares en tal medida que no haya diferencia clínica significativa en el desempeño y la seguridad del DM en cuestión. El uso previsto se relaciona con la condición clínica que se desea tratar, la severidad y la etapa de la enfermedad, el sitio de aplicación en el cuerpo y la población de pacientes a tratar.

Las características técnicas se relacionan con el diseño, las especificaciones, las propiedades fisicoquímicas, incluida la intensidad de la energía, los métodos de despliegue (en el caso de dispositivos médicos expandibles como los "stent"), los principios críticos de desempeño y las condiciones de uso. Las características biológicas se relacionan con la biocompatibilidad de materiales en contacto con fluidos corporales/tejidos.

En tales casos, se espera que el fabricante incluya la información de apoyo no clínico dentro de la documentación técnica para el DM en cuestión y cite su ubicación dentro del informe de evaluación clínica. (Nota: la evaluación clínica no pretende evaluar las características técnicas y biológicas per se); y

c) Las fuentes de información y los tipos de datos usados en la evaluación clínica.

Los fabricantes pueden utilizar cualquier fuente de datos o una combinación de fuentes de datos establecidas en el punto 8 de esta guía (ETAPA 1: "Identificación de los datos"). Los factores que se deben considerar al elegir el tipo de datos que se utilizarán en la evaluación clínica incluyen el diseño, el uso previsto y los riesgos del DM; el contexto de desarrollo de la tecnología en la que se basa el DM (tecnología nueva frente a la establecida); y, para una tecnología establecida, la aplicación clínica propuesta de esa tecnología.

Las evaluaciones clínicas de los dispositivos médicos que están basados en tecnologías existentes bien establecidas y destinadas para un uso establecido tienen más probabilidades de basarse en el cumplimiento de estándares reconocidos y/o revisión de literatura y/o experiencia clínica de dispositivos médicos equivalentes.

Tienen más probabilidades de necesitar datos de investigación clínica los dispositivos médicos de alto riesgo, aquellos basados en tecnologías donde hay poca o ninguna experiencia y aquellos que extienden el uso previsto de una tecnología existente, es decir, un nuevo uso clínico. El fabricante deberá considerar las ventajas y limitaciones de cada tipo de datos.

4.7. ¿Cuán detallada debe ser la evaluación clínica?

Una evaluación clínica debe ser completa y objetiva. Debe considerar tanto los datos favorables como los desfavorables, con la intención de demostrar evidencia clínica válida sobre la seguridad y el desempeño de un DM, según lo previsto por el fabricante. Su profundidad y amplitud deben ser proporcionales y adecuadas a la naturaleza, la clasificación, el uso previsto y los riesgos del dispositivo médico en cuestión, así como a las declaraciones del fabricante respecto de éste.

4.8. Responsables de la evaluación clínica.

La evaluación clínica debe ser conducida por una persona o por un equipo de trabajo, adecuadamente calificados.

Un fabricante debe ser capaz de justificar la elección de los evaluadores a través de una referencia a las calificaciones y la experiencia documentada que ellos posean. En este sentido, el fabricante legal debiera:

- a) Definir los requisitos para los evaluadores, los que deben ser acordes con la naturaleza del dispositivo médico en evaluación y su desempeño clínico y riesgos.*
- b) El fabricante debe poder justificar la elección de los evaluadores mediante referencia a sus calificaciones y experiencia documentada y además debe presentar una declaración de interés para cada evaluador.*
- c) Asegurarse de que los evaluadores tengan conocimiento de lo siguiente:*
 - Metodología de investigación (incluyendo diseño de investigación clínica y bioestadística);*

- *Gestión de la información (por ejemplo, formación científica o calificación de bibliotecario, experiencia con bases de datos relevantes, como Embase y Medline;*
 - *Requerimientos regulatorios; y*
 - *Publicaciones médicas (por ejemplo, experiencia de post-grado en una ciencia relevante o en medicina; capacitación y experiencia en redacción médica, revisión sistemática y evaluación de datos clínicos).*
- d) Asegurarse de que, con respecto al DM en particular, los evaluadores tengan conocimiento de:*
- *la tecnología del dispositivo médico y su aplicación;*
 - *las condiciones que el DM pretende diagnosticar o mejorar, conocimiento de alternativas médicas, estándares de tratamiento y tecnologías (por ejemplo, experiencia clínica en la especialidad médica pertinente).*
- e) Asegurarse de que los evaluadores tengan al menos la siguiente capacitación y experiencia en el campo relevante:*
- *un título de educación superior en el campo respectivo y 5 años de experiencia profesional documentada; o*
 - *10 años de experiencia profesional documentada, si un título no es un requisito previo para una tarea determinada.*

Puede haber circunstancias en las que el nivel de experiencia del evaluador puede ser menor o diferente al requerido; no obstante, esto se debiera documentar y justificar adecuadamente.

5. QUE ES LA EQUIVALENCIA Y CÓMO DEMOSTRARLA.

La evaluación clínica de un dispositivo médico en particular, se puede basar en datos clínicos relativos a un DM "EQUIVALENTE" para el que se pueda demostrar la equivalencia con el DM en cuestión. Para la demostración de la equivalencia se deben tener en cuenta las siguientes características técnicas, biológicas y clínicas.

- a) Técnicas: el dispositivo médico es de diseño similar; se utiliza en condiciones similares de uso; tiene especificaciones y propiedades similares, en particular propiedades físico-químicas como intensidad de energía, resistencia a la tracción, viscosidad, características de superficie, longitud de onda, textura superficial, porosidad, tamaño de partículas, nanotecnología, masa específica, inclusiones atómicas (tales como nitrocarburos, oxidabilidad) y algoritmos de programación; utiliza métodos similares para su implantación, si procede; tiene principios similares de operación y principios críticos de desempeño.*
- b) Biológicas: el dispositivo médico utiliza los mismos materiales o sustancias para las partes que entran en contacto con los mismos tejidos humanos o fluidos corporales, para un tipo y una duración de contacto similares y también para similares características de liberación de sustancias, con inclusión de lixiviables y productos de degradación.*

Se pueden considerar excepciones para los DM que entran en contacto con la piel intacta y para los componentes menores de los DM; en estos casos, los resultados del análisis de riesgos pueden permitir el uso de materiales similares, teniendo en cuenta el papel y la naturaleza del material similar. Los diferentes aspectos de la equivalencia y el cumplimiento de diferentes principios esenciales se pueden ver afectados por los materiales. Los evaluadores deben considerar la seguridad biológica (por ejemplo, de conformidad con la ISO 10993-Evaluación biológica de los DM) así como otros aspectos necesarios para una demostración exhaustiva de

la equivalencia. Se debe proporcionar una justificación que explique la situación para cualquier diferencia entre los DM.

- c) **Clinicas:** el DM se utiliza para las mismas condiciones o finalidades clínicas, entre ellas la severidad (gravedad) y fases similares de la enfermedad, en la misma parte del cuerpo, en una población similar, teniendo en cuenta la edad, la anatomía y la fisiología; el DM está destinado al mismo tipo de usuario; el DM tiene un desempeño crítico similar, teniendo en cuenta el efecto clínico esperado para una finalidad específica prevista.

Las características enumeradas en el párrafo a) se considerarán similares, en la medida en que no haya diferencia clínica importante en la seguridad y el desempeño clínicos del DM.

En resumen, las consideraciones de equivalencia se deben basar en una justificación científica apropiada. Y, por otra parte, se deberá demostrar claramente que los fabricantes disponen de niveles suficientes de acceso a los datos relativos a los dispositivos médicos respecto de los cuales alegan la equivalencia, con el propósito de justificar adecuadamente la equivalencia.

5.1. Establecimiento de la equivalencia

Para asumir la equivalencia entre dos dispositivos médicos, hay que tener en consideración lo siguiente:

- a) la equivalencia se debe basar en un solo DM; se deben cumplir las tres características descritas (clínicas, técnicas y biológicas); similar significa que no se desencadenará ninguna diferencia clínicamente significativa en el desempeño y la seguridad del DM evaluado debido a las diferencias entre éste y el DM que se supone equivalente. Eventualmente los evaluadores pueden desear considerar a varios DM equivalentes. En tales casos, se debe investigar, demostrar y describir completamente la equivalencia de cada uno de los DM considerados equivalentes con el DM bajo evaluación;
- b) el fabricante debe investigar si el dispositivo médico que se supone equivalente ha sido fabricado a través de un tratamiento especial (por ejemplo, una modificación de la superficie, un proceso que modifica las características del material); si éste es el caso, el tratamiento podría causar diferencias con respecto a las características técnicas y biológicas; esto se debe tener en cuenta para la demostración de la equivalencia y se debe documentar en el IEC;
- c) si es posible hacer mediciones, las especificaciones y las propiedades clínicamente relevantes se deben medir tanto en el DM evaluado como en el DM que se supone que es equivalente, y se deben presentar en tablas comparativas;
- d) se deben incluir dibujos o imágenes comparativos para cotejar formas y tamaños de los elementos que están en contacto con el cuerpo;
- e) se espera que el fabricante:
- e.1) incluya la información de apoyo no clínica (por ejemplo, informes de estudios preclínicos), en la documentación técnica del DM en evaluación, y
 - e.2) en el IEC, resuma la información y cite su ubicación en la documentación técnica;
- f) para la evaluación de las características técnicas, los DM que logran el mismo resultado terapéutico por medios o mecanismos diferentes, NO se pueden considerar equivalentes;

g) para la evaluación de las características biológicas:

- g.1)** cuando se necesita una caracterización química detallada de los materiales en contacto con el cuerpo, se puede utilizar el Anexo C de la ISO 10993-18 para mostrar la equivalencia toxicológica, pero esto es solo una parte de la evaluación de los criterios biológicos;
- g.2)** los procedimientos de abastecimiento y de fabricación pueden afectar negativamente los perfiles de impurezas; los métodos analíticos elegidos para caracterizar los dispositivos médicos deben tener debidamente en consideración los conocimientos sobre los perfiles de impurezas esperados (las pruebas pueden tener que repetirse cuando se modifican los métodos de producción o el abastecimiento);
- g.3)** puede ser necesario demostrar a partir de estudios histopatológicos que in vivo se logra la misma respuesta del huésped en el uso previsto y la duración prevista del contacto;
- g.4)** para los ensayos en animales, las diferencias entre especies pueden limitar el valor predictivo de la prueba; consecuentemente se debe justificar la elección de la prueba y su valor predictivo;
- g.5)** también puede ser necesario considerar la abrasión -si es relevante- y la respuesta del huésped a las partículas.
- g.6)** los únicos datos clínicos que se consideran "relevantes" son los datos obtenidos cuando el DM equivalente es un DM que cuenta con autorización de comercialización o registro sanitario de otras jurisdicciones reconocidas por el Instituto y los documentos justificativos pertinentes, en concordancia con su uso previsto, tal como se describe en su instructivo o manual de uso.

6. ETAPAS PARA REALIZAR UNA EVALUACIÓN CLÍNICA

6.1. Planificación, ejecución y documentación de una evaluación clínica

Para planificar, llevar a cabo continuamente y documentar una evaluación clínica de un DM, el fabricante:

- a)** debe establecer y actualizar un plan de evaluación clínica, el cual debe incluir al menos:
 - a.1)** una determinación de los principios generales de seguridad y desempeño del DM que requieren apoyarse en datos clínicos pertinentes;
 - a.2)** la indicación del uso previsto del DM;
 - a.3)** una especificación clara de los grupos de destinatarios previstos del DM, con indicaciones y contraindicaciones claras;
 - a.4)** una descripción detallada de los beneficios clínicos previstos para los pacientes, con parámetros de resultados clínicos significativos y concretos;
 - a.5)** una especificación de los métodos que se utilizarán para el examen de los aspectos cualitativos y cuantitativos de seguridad clínica, con referencia clara a la determinación de riesgos residuales y efectos secundarios;
 - a.6)** una lista indicativa y el detalle de los parámetros que se utilizarán para determinar, a la luz de los avances más recientes de la medicina, si es aceptable la relación riesgo/beneficio para las diversas indicaciones y para la finalidad o finalidades previstas del DM;
 - a.7)** una indicación sobre cómo abordar la cuestión riesgo/beneficio en relación con los componentes específicos, como por ejemplo el uso de productos farmacéuticos y tejidos animales invariables;
 - a.8)** un plan de desarrollo clínico que indique el recorrido desde las investigaciones exploratorias (por ejemplo primeras pruebas en humanos, estudios piloto y de factibilidad) hasta las investigaciones confirmatorias (por ejemplo, investigaciones

clínicas esenciales o “pivotaes”) y el seguimiento clínico post-comercialización a que se refiere el Anexo 5 de este documento: “Seguimiento Clínico Post-Comercialización”, con indicación de las metas previstas y una descripción de posibles criterios de aceptación;

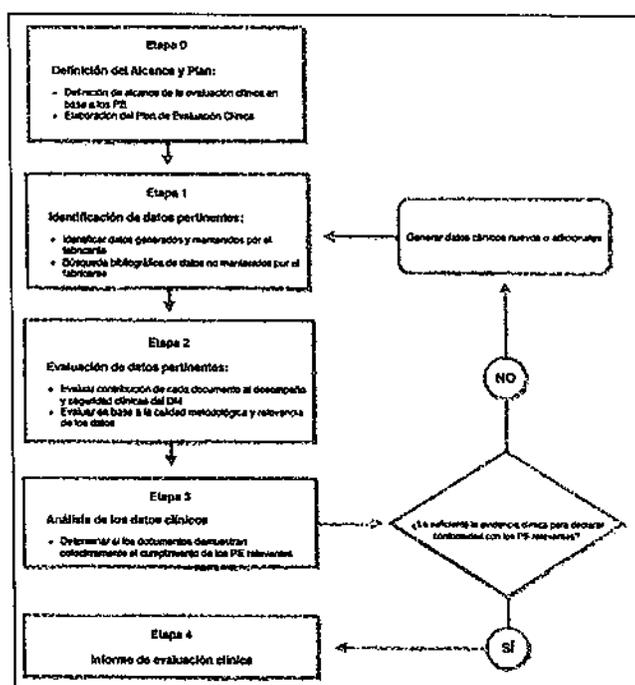
- b) debe determinar los datos clínicos disponibles pertinentes para el DM y su uso previsto, así como los datos clínicos que falten (análisis de brechas), mediante un examen sistemático de la literatura científica;
- c) debe valorar todos los datos clínicos pertinentes, evaluando su adecuación para determinar la seguridad y el funcionamiento del DM;
- d) debe generar los datos clínicos nuevos o adicionales necesarios para abordar los asuntos pendientes, mediante investigaciones clínicas adecuadamente diseñadas de acuerdo con el plan de desarrollo clínico, y
- e) debe analizar todos los datos clínicos pertinentes con objeto de llegar a conclusiones sobre la seguridad y el funcionamiento clínico del DM, incluidos sus beneficios clínicos.

6.2. Etapas distinguibles en una evaluación clínica

En la Figura 2 se esquematizan las etapas que se tienen que considerar en una evaluación clínica. Todas estas etapas se deben ir abordando en forma ordenada y sistemática, de modo de poder elaborar un completo informe de evaluación clínica que considere resultados de Vigilancia y resultados de seguimiento clínico post-comercialización.

Figura 2:

Etapas de una evaluación clínica (PE: Principios esenciales); [adaptado de AHWP/WG/F001:2015]



7. ETAPA 0: Definición del alcance y planificación de la evaluación clínica

A esta etapa también se la conoce como ‘Alcance y Plan de Evaluación Clínica’. Antes de llevar a cabo una evaluación clínica, el fabricante debe definir su alcance, de acuerdo con los principios

esenciales que se deben abordar desde una perspectiva clínica y la naturaleza y el historial del DM. Esto también se conoce como 'Establecimiento del Alcance'.

El alcance sirve de base para otros pasos, incluida la identificación de los datos pertinentes. En éste, el fabricante establece una descripción del DM en evaluación y un plan de evaluación clínica.

Dependiendo de la etapa en el ciclo de vida del dispositivo médico, las consideraciones para establecer un plan de evaluación clínica deben incluir diferentes aspectos. En la Tabla 1 se presentan algunos ejemplos.

Es importante reconocer que existe una gran diversidad en los tipos y la historia de las tecnologías utilizadas en los dispositivos médicos y los riesgos que estas presentan. Muchos DM se desarrollan o modifican por incrementos, por lo que no se pueden considerar como DM completamente nuevos.

Tabla 1: Aspectos que se deben considerar en un plan de evaluación clínica.

ASPECTOS A CONSIDERAR (lista no exhaustiva)	DM sin autorización de comercialización y/o registros de ARN reconocidas por el Instituto	DM con autorización de comercialización y/o registros de ARN reconocidas por el Instituto
La descripción del DM, Para mayor información ver punto 7.1 de este documento.	X	X
Cualquier característica de diseño del DM, o cualquier indicación o población objetivo, que requieran atención específica. La evaluación clínica debe incluir cualquier característica de diseño que implique un desempeño especial o preocupaciones por la seguridad (por ejemplo presencia de componentes medicinales o animales), el uso previsto y aplicación del dispositivo (por ejemplo grupos y enfermedades de tratamiento objetivo, advertencias propuestas, contraindicaciones, precauciones, y métodos de aplicación) y las demandas específicas establecidas por el fabricante respecto del desempeño y la seguridad clínicas del DM.	X	X
Si se puede demandar la equivalencia, la información necesaria para su evaluación.	X	
Los documentos del manejo de riesgos del DM, por ejemplo, la lista de identificación de peligros y los riesgos clínicos identificados a partir del análisis de riesgos. El alcance de la evaluación clínica necesitará datos y referencias cruzadas de los documentos del manejo de gestión de riesgos del fabricante. Los documentos del manejo de riesgos se espera que identifiquen los riesgos asociados con el DM y cómo se han abordado estos riesgos. Se	X	X

<p>espera que la evaluación clínica identifique el significado de cualquier riesgo clínico que permanezca después de las estrategias de mitigación de riesgo que han sido empleadas por el fabricante.</p>		
<p>El conocimiento actualizado/estado del arte en el DM correspondiente, tales como los estándares aplicados y los documentos guías, información referente a la condición médica manejada con el DM y su evolución natural, DM de referencia, otros DM y alternativas médicas disponibles para la población objetivo.</p>	X	X
<p>Fuentes y tipos de datos a ser utilizados en la evaluación clínica. Los datos relevantes a la evaluación clínica pueden ser generados y mantenidos por el fabricante o estar disponibles en la literatura científica.</p> <p>Para información adicional revisar el punto 8: ETAPA 1: Identificación de los datos, de este documento.</p>	X	X
<p>Si el fabricante ha introducido o pretende introducir cambios relevantes, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ cambios en el diseño; ➤ cambios en los materiales y en los procedimientos de fabricación; ➤ cambios en la información de los materiales entregada por el fabricante (rótulo, IDU, materiales promocionales disponibles, incluyendo documentos anexos posiblemente previstos por el fabricante) u otras solicitudes. 		X
<p>Si hay alguna preocupación clínica específica que haya surgido recientemente y que deba ser considerada.</p>		X
<p>Aspectos de Vigilancia post-comercialización que necesiten actualización permanente en el informe de evaluación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ nuevos datos clínicos disponibles para el DM bajo evaluación (ver puntos 4.1.1; 4.1.9; 4.2.1 y 4.2.2 de la Guía de Principios Esenciales de Seguridad y desempeño para DM, incluidos los DMDIV). ➤ nuevos datos clínicos disponibles para el DM equivalente (en el caso que se esté solicitando la equivalencia); ➤ nuevos conocimientos acerca de peligros conocidos y potenciales del DM, sus riesgos, su desempeño, sus beneficios (Ver ISO 14971 y otros estándares armonizados), y sus demandas (ver punto 3 de este documento: Definiciones), incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> - datos de peligros clínicos evidenciados en otros dispositivos médicos (peligros debidos a 		X

sustancias y tecnologías); - Cambios referentes al conocimiento actualizado/estado del arte, tales como cambios a estándares aplicables y documentos guía, nueva información relacionada con el manejo de la condición médica manejada por el DM y su curso natural, alternativas médicas disponibles para la población blanco; - Otros aspectos identificados durante el seguimiento post-comercialización (SPC).		
Necesidades para planificar actividades de SPC.		X

Es posible recurrir a la experiencia clínica y a los informes de la literatura sobre la seguridad y el desempeño de un DM equivalente para establecer la evidencia clínica, lo que reduce la necesidad de disponer de datos clínicos generados a través de la investigación clínica del propio DM en evaluación. De manera similar, puede ser posible utilizar el cumplimiento de estándares armonizados para satisfacer los requisitos de evidencia clínica para DM basados en tecnologías con características de seguridad y desempeño bien establecidas.

7.1. Descripción del dispositivo médico – contenidos frecuentes

La descripción del DM debe ser lo suficientemente detallada como para permitir una evaluación válida del estado de cumplimiento de los 'Principios Esenciales', la recuperación de datos significativos de la literatura y, si corresponde, la evaluación de la equivalencia con otros DM descritos en la literatura científica, a saber:

- a) nombre, modelos, tamaños, componentes del DM, incluyendo software y accesorios;
- b) grupo de DM al que pertenece (por ejemplo, válvula aórtica artificial biológica);
- c) si el DM está siendo desarrollado / en proceso inicial de: autorización de comercialización o de registro sanitario en jurisdicciones reconocidas por el Instituto / con autorización de comercialización o de registro sanitario de jurisdicciones reconocidas por el Instituto;
- d) si el DM se encuentra actualmente en el mercado de otras jurisdicciones reconocidas por el ISP, y desde cuándo;
- e) el número de DM colocados en el mercado;
- f) el uso previsto del DM, que debe considerar:
 - f.1) indicaciones médicas exactas (si corresponde);
 - f.2) nombre de la enfermedad o condición/forma clínica, estadio, gravedad/síntomas o aspectos a tratar, gestionar o diagnosticar;
 - f.3) poblaciones de pacientes (adultos/niños/bebés, otros aspectos);
 - f.4) usuario previsto (uso por un profesional de la salud/no-profesional);
 - f.5) órganos/partes del cuerpo/tejidos o fluidos que están en contacto con el DM;
 - f.6) duración del uso o contacto con el cuerpo del DM;
 - f.7) repetición de las aplicaciones del DM, incluidas las restricciones en cuanto al número o la duración de las re-aplicaciones;

- f.8) contacto del DM con membranas mucosales/invasividad/implantación;*
- f.9) contraindicaciones;*
- f.9) precauciones requeridas por el fabricante;*
- f.10) si el DM es de uso único/reutilizable;*
- f.11) otros aspectos;*

g) la descripción general del dispositivo médico, incluyendo:

- g.1) una descripción física y química concisa;*
- g.2) las especificaciones técnicas y las características mecánicas;*
- g.3) esterilidad, cuando corresponda;*
- g.4) radioactividad, cuando corresponda;*
- g.5) cómo el DM logra su propósito previsto;*
- g.6) principios de operación;*
- g.7) materiales usados en el DM, con enfoque en los materiales que tienen contacto (directo o indirecto) con el paciente/usuario, descripción de las partes del cuerpo involucradas;*
- g.8) si incorpora una sustancia medicinal (actualmente en el mercado o nueva), tejido animal o componentes sanguíneos, el propósito del componente;*
- g.9) otros aspectos.*

h) si el DM está destinado a cubrir necesidades médicas que de otra manera no se cumplirían / si hay alternativas médicas al DM / si el DM es equivalente a un DM existente, con una descripción de la situación y cualquier característica nueva;

i) si el DM está destinado a entrar en el mercado en función de la equivalencia:

- i.1) nombre, modelos, tamaños, configuraciones, componentes del DM que se supone que son equivalentes, incluyendo software y accesorios*
- i.2) si ya se ha demostrado la equivalencia.*

j) desempeño previsto, incluido el desempeño técnico del DM diseñado por el fabricante, los beneficios clínicos previstos, las afirmaciones sobre el desempeño clínico y la seguridad clínica que el fabricante pretende utilizar;

k) para DM basados en dispositivos predecesores: nombre, modelos, tamaños del dispositivo predecesor, si el dispositivo predecesor aún está en el mercado, descripción de las modificaciones, fecha de las modificaciones;

l) el número de versión actual o la fecha de los materiales de información suministrados por el fabricante (etiqueta, IDU, materiales promocionales disponibles y documentos de acompañamiento posiblemente previstos por el fabricante).

8. ETAPA 1: Identificación de los datos

Si un fabricante elige utilizar datos de experiencia clínica, es importante que cualquier informe o recopilación de datos contenga información suficiente para poder realizar una evaluación racional y objetiva de la información y llegar a una conclusión sobre su importancia con respecto al desempeño y la seguridad del DM en cuestión. No se deben utilizar informes que solamente cuenten con documentos anecdóticos u opiniones de experiencia clínica que no dispongan del respaldo adecuado de los datos.

El fabricante es el responsable de identificar los datos relevantes para el DM en cuestión y determinar el tipo y cantidad de datos requeridos para una evaluación clínica.

Cuando los datos se utilizan a partir de una combinación de fuentes, los principios aplicables a cada fuente se aplican a ese componente de datos dentro de la evaluación clínica.

Los datos para la evaluación clínica deben ser conservados por el fabricante (por ejemplo, informes de investigación previos y posteriores patrocinados por el fabricante e informes de eventos adversos para el DM en cuestión) o en la literatura científica (por ejemplo, artículos publicados de investigaciones clínicas e informes de eventos adversos para el DM en cuestión o para DM equivalentes).

8.1. Datos obtenidos de la experiencia Clínica:

Algunos datos clínicos se generan a través del uso clínico que está fuera de la realización de las investigaciones clínicas propiamente tales y se pueden relacionar con el DM en cuestión o con DM equivalentes. Dichos tipos de datos pueden incluir:

- a) informes de seguimiento post-comercialización generados por el fabricante, registros o estudios de cohortes (que pueden contener datos de seguridad y desempeño a largo plazo no publicados);*
- b) bases de datos del sistema de vigilancia (en poder del fabricante o de las autoridades reguladoras);*
- c) datos para el DM en cuestión, generados a partir de pacientes individuales bajo programas de uso compasivo antes de la comercialización de éste;*
- d) detalles de acciones correctivas de campo clínicamente relevantes (por ejemplo, retiros, notificaciones, alertas de peligro).*

El principal valor de los datos de la experiencia clínica es que proporciona experiencia en el mundo real, obtenida en poblaciones más grandes, heterogéneas y complejas, con una gama de usuarios finales más amplia (y potencialmente menos experimentada) de lo que normalmente ocurre en el caso de las investigaciones clínicas.

Los datos son más útiles para identificar eventos adversos menos comunes pero serios relacionados con el DM; proporcionar información a largo plazo sobre seguridad y desempeño, incluidos datos de durabilidad e información sobre modos de falla; y dilucidar la 'curva de aprendizaje' del usuario final. También es una fuente particularmente útil de datos clínicos para los DM de bajo riesgo que se basan en una tecnología bien caracterizada de larga data y, por lo tanto, es poco probable que sea objeto de informes en la literatura científica o de una investigación clínica.

Concretamente, el fabricante debe compilar informes de seguimiento post-comercialización e incluir detalles sobre el estado regulatorio del DM (países en los que se comercializa y la fecha de inicio de la distribución en ese país), acciones regulatorias llevadas a cabo durante el período de notificación (por ejemplo, retiros, notificaciones), tabulación de eventos adversos (particularmente eventos serios y muertes, organizados teniendo en consideración si el fabricante los considera o no relacionados con el DM en cuestión) y estimaciones de la incidencia de eventos adversos.

Los datos de eventos adversos post-comercialización, generalmente son más significativos cuando se relacionan con el uso. Pero es necesario tener precaución porque el alcance de los informes puede variar considerablemente entre países. El análisis de los datos dentro de estos informes para algunos DM puede proporcionar una seguridad razonable tanto de la seguridad clínica como del desempeño.

Se recomienda emplear una tabla que resuma los eventos adversos relacionados con el DM, prestando especial atención a los eventos adversos serios, con comentarios sobre si los eventos adversos observados son predecibles en función del mecanismo de acción del DM. Se debe comentar específicamente sobre cualquier dato clínico que identifique los riesgos no considerados previamente en la documentación de gestión de riesgos, describiendo cualquier mitigación adicional requerida (por ejemplo, modificación del diseño, modificación de la literatura del DM, tales como la inclusión de contraindicaciones en el Instructivo o en el Manual de uso, entre otros).

8.2. Datos obtenidos de investigaciones clínicas

Los datos generados a través de una investigación clínica para el DM, incluyen datos de investigaciones clínicas llevadas a cabo usando DM terminados o prototipos de DM/componentes con el propósito de investigar su seguridad y desempeño. Por lo general, se espera que dichas investigaciones clínicas se diseñen, realicen y notifiquen de acuerdo con el estándar ISO 14155- Investigación Clínica de Dispositivos Médicos, o con otro estándar comparable, y de conformidad con las reglamentaciones nacionales vigentes.

Se reconoce que la documentación que está fácilmente disponible para el fabricante para su inclusión en la evaluación clínica, probablemente no sea más que el propio artículo publicado.

¿Qué documentación / datos de investigación clínica se deben utilizar en la evaluación clínica?

Cuando una investigación clínica ha sido llevada a cabo por un fabricante o en su nombre, se espera que toda la documentación relacionada con el diseño, las aprobaciones éticas y regulatorias, la conducta, los resultados y las conclusiones de la investigación necesarias para la evaluación clínica, estén disponibles para su consideración, según corresponda. Esta documentación puede incluir:

- a) el plan de investigación clínica;
- b) enmiendas al plan de investigación clínica y la justificación de estos cambios;
- c) la documentación pertinente del 'Comité Ético-Científico', las opiniones y los comentarios de cada sitio de investigación, incluida una copia de los formularios de consentimiento informado aprobados y los documentos de información del paciente;
- d) formularios de informes de casos, registros de monitoreo y auditoría;
- e) aprobaciones de la autoridad reguladora y correspondencia asociada según lo exijan las reglamentaciones aplicables; y
- f) el informe de investigación clínica final firmado y fechado.

El plan de investigación clínica establece cómo se pretende realizar el estudio. Contiene información importante sobre el diseño del estudio, como también la selección y asignación de

participantes al tratamiento, enmascaramiento (cegamiento de participantes e investigadores) y medición de las respuestas al tratamiento, que pueden ser fuentes importantes de sesgo, que deben evaluarse y descontarse al intentar determinar el desempeño real del DM.

Además, el plan de investigación clínica establece el seguimiento previsto de los participantes, los enfoques de los análisis estadísticos y los métodos para registrar los resultados, que pueden afectar la calidad, la integridad y la importancia de los resultados obtenidos para el desempeño y la seguridad.

Además, al tener disponible el plan de investigación clínica, sus enmiendas y el informe final, el evaluador podrá evaluar hasta qué punto la investigación se realizó según lo planeado y -cuando se produjeron desviaciones del plan original- el impacto que esas desviaciones tuvieron sobre la veracidad de los datos generados y las inferencias que se pueden extraer sobre el desempeño y la seguridad del dispositivo médico a partir de la investigación.

El informe final debe estar firmado por su autor y por el patrocinador de la investigación clínica.

8.3. Datos generados y mantenidos por el fabricante

Estos datos normalmente incluyen los siguientes ítems:

a) Todas las investigaciones pre-comercialización.

b) Todos los datos clínicos generados a partir de las actividades de gestión de riesgos y los programas de Seguimiento Post-Comercialización (SPC), que el fabricante ha implementado en otras jurisdicciones, incluidos los siguientes elementos:

b.1) estudios de SCPC, como investigaciones clínicas posteriores al mercado y cualquier registro de DM patrocinado por el fabricante,

b.2) informes de SPC, incluidos informes de vigilancia e informes de tendencias,

b.3) informes de búsqueda y evaluación de la literatura para los informes de SPC.

b.4) informes de incidentes enviados al fabricante (incluida la evaluación y el informe del propio fabricante),

b.5) quejas relacionadas con el desempeño y la seguridad enviadas al fabricante, incluida la propia evaluación e informe del fabricante,

b.6) análisis de DM explantados (en la medida de lo posible),

b.7) detalles de todas las medidas correctivas de seguridad en el campo,

b.8) uso como DM hecho a medida,

b.9) uso bajo programas de exención humanitaria/uso compasivo,

b.10) otros informes de usuario.

c) Estudios preclínicos relevantes (por ejemplo, informes de pruebas de laboratorio que incluyen datos de verificación y validación).

Con respecto a todos los datos señalados, es preciso tener presente:

- Que deben ser identificados.*
- Que deben ser revelados por completo y ponerse a disposición de los evaluadores; esto incluye datos nacionales y de otros países; incluye datos de investigaciones clínicas (ensayos clínicos) y datos de uso clínico del DM.*
- En el informe de evaluación clínica deben estar documentados todos los conjuntos de datos (adecuadamente resumidos, evaluados, analizados y referenciados).*

8.4. Datos recogidos de la literatura:

La búsqueda bibliográfica se utiliza para identificar datos publicados que no están en posesión del fabricante, que le permitan establecer el desempeño clínico y la seguridad del DM y que son necesarios para la evaluación clínica. Los datos generados a través de la búsqueda bibliográfica se pueden relacionar directamente con el DM en cuestión (por ejemplo, informes de investigaciones clínicas que han sido realizadas por terceros, informes de eventos adversos) o con DM equivalentes.

Para algunos DM, los datos clínicos generados a través de la búsqueda de la literatura representarán la mayor parte de la evidencia clínica. Por lo tanto, cuando se lleva a cabo una revisión de la literatura, se deben realizar esfuerzos razonables para realizar una búsqueda exhaustiva.

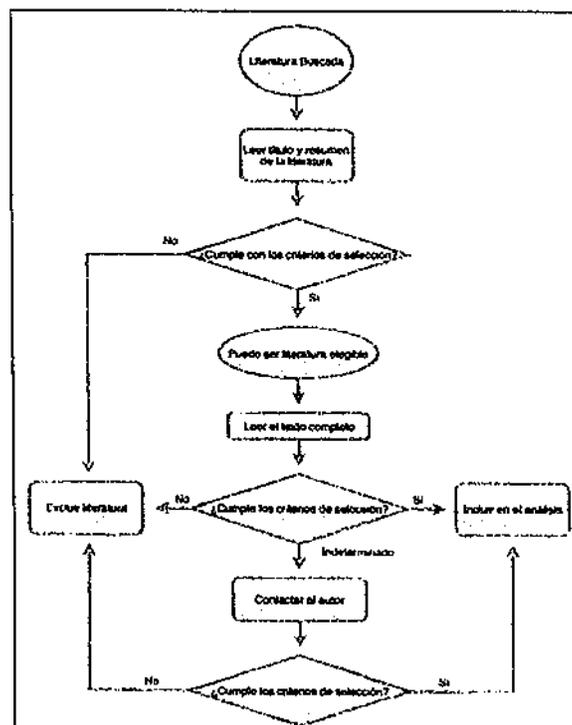
Los documentos que se consideran inadecuados para la demostración del desempeño, debido a un diseño deficiente del estudio o a un análisis inadecuado no deben descartarse "a priori", porque pueden contener datos adecuados para evaluar la seguridad del dispositivo médico. La estrategia de búsqueda se debe basar en preguntas de revisión cuidadosamente construidas.

Se debe desarrollar una metodología para identificar, seleccionar y cotejar publicaciones relevantes para abordar estas preguntas. Esto debe ser desarrollado y ejecutado por personas con experiencia en la recuperación de información, teniendo debidamente en cuenta el alcance de la evaluación clínica establecida por el fabricante. La participación de expertos en la recuperación de información puede ayudar a maximizar la recuperación de datos.

En la [Figura 3](#) se presenta un esquema metodológico que puede servir para documentar la búsqueda y selección de datos de la literatura. Concretamente, la búsqueda de datos de la literatura tiene como propósito identificar posibles fuentes de datos clínicos.

Figura 3:

Esquema metodológico para seleccionar antecedentes de la literatura [Adaptado de: Guidelines on Clinical Evaluation; 05 abril 2019; IMDRF MDCE WG (PD1)/N55 (formerly GHTF/SG5/N1R8:2007)].



Es importante establecer:

- a) Datos clínicos relevantes para el dispositivo médico bajo evaluación, que son datos que se relacionan con el DM evaluado o con el DM equivalente (si es que se reclama equivalencia).*
- b) Conocimiento actual/estado del arte. Incluye estándares aplicables y documentos de orientación, datos que se relacionan con dispositivos médicos de referencia, otros DM, componentes críticos y alternativas médicas o con las condiciones médicas específicas y poblaciones de pacientes en las que se pretende administrar o emplear el DM. Los datos normalmente son necesarios para:
 - b.1) describir el historial clínico e identificar el conocimiento actual/estado del arte en el campo médico correspondiente,*
 - b.2) identificar posibles peligros clínicos (incluidos los peligros debidos a sustancias y tecnologías, procedimientos de fabricación y perfiles de impurezas),*
 - b.3) justificar la validez de los criterios utilizados para la demostración de la equivalencia (en caso de reclamar la equivalencia);*
 - b.4) justificar la validez de los criterios de valoración sustitutos (en caso que se utilicen).**
- c) En una búsqueda bibliográfica se debe considerar lo siguiente:
 - c.1) La estrategia de búsqueda debe ser exhaustiva y objetiva, es decir, debe identificar todos los datos relevantes favorables y desfavorables.*
 - c.2) Para algunos DM, los datos clínicos generados a través de la búsqueda de la literatura representarán la mayor parte de la evidencia clínica. Por lo tanto, al realizar una revisión de la literatura, se debe realizar una búsqueda exhaustiva. Si no se considera necesaria una búsqueda exhaustiva, se deben documentar los motivos.*
 - c.3) En general, se necesitan varias pesquisas con diferentes criterios de búsqueda o enfoque para obtener los datos necesarios. Para obtener información adicional, consulte el punto 8.4.1 de este documento: "Fuentes de literatura clínica".*
 - c.4) Una búsqueda bibliográfica y otros tipos de recuperación de datos se deben llevar a cabo en base a un protocolo de búsqueda. El protocolo de búsqueda documenta la planificación de la búsqueda antes de la ejecución. Para información adicional, consulte el punto 8.4.2 de este documento: "Búsqueda de literatura y protocolo de revisión de literatura, elementos clave" y el punto 9.4 de este documento: "Ejemplos de estudios que carecen de validez científica", para demostrar el desempeño clínico y / o la seguridad clínica adecuados.*
 - c.5) Una vez que se han ejecutado las búsquedas, se debe verificar la exactitud de las búsquedas y se debe compilar un informe de búsqueda bibliográfica para presentar los detalles de la ejecución, las desviaciones del protocolo de búsqueda bibliográfica y los resultados de la búsqueda.*
 - c.6) Es importante que la búsqueda bibliográfica esté documentada en grado tal que los métodos puedan ser evaluados críticamente, se puedan verificar los resultados y si es necesario, se pueda reproducir la búsqueda.**

Los resúmenes de los artículos científicos carecen de detalles suficientes para permitir que los problemas se evalúen exhaustiva e independientemente, pero pueden ser suficientes para permitir una primera evaluación de la relevancia de un artículo.

Se deben obtener copias de los artículos científicos y de documentos de texto completo para la etapa de evaluación. El protocolo de búsqueda de la literatura, los informes de búsqueda de la literatura y las copias de texto completo de los documentos relevantes se vuelven parte de la evidencia clínica y, a su vez, de la documentación técnica del dispositivo médico.

8.4.1. Fuentes de literatura clínica:

Existen diferentes fuentes de literatura clínica que se pueden buscar para la evaluación clínica. Se requiere una estrategia de búsqueda integral, que normalmente involucra múltiples bases de datos. La estrategia de búsqueda debe estar documentada y justificada. Las fuentes importantes incluyen lo siguiente:

a) Bases de datos de literatura científica:

- a.1)** MEDLINE o Pubmed pueden proporcionar un buen punto de partida para una búsqueda. Sin embargo, con la cobertura posiblemente incompleta de las revistas científicas y la reducción de las funciones de búsqueda, la exhaustividad puede no estar garantizada.
- a.2)** Es posible que se necesiten bases de datos adicionales para garantizar una cobertura adecuada de los DM y terapias en uso en jurisdicciones reconocidas por el Instituto, para identificar ensayos clínicos relevantes y publicaciones de experiencia del usuario, y para facilitar las búsquedas por el nombre del DM y el fabricante (por ejemplo, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane REGISTRO CENTRAL de ensayos, etc.).
- a.3)** La cobertura de información y las características de búsqueda disponibles en las bases de datos científicas pueden cambiar con el tiempo. Por lo tanto, los criterios para seleccionar bases de datos adecuadas se deben definir y reevaluar periódicamente.

b) Búsquedas en internet:

Las búsquedas entregan datos importantes, por ejemplo, incluyen información sobre:

- b.1)** Estándares armonizados y otros estándares aplicables al DM en cuestión y que contienen información sobre el desempeño clínico y la seguridad clínica.
- b.2)** Acciones correctivas de seguridad de campo para el DM equivalente y/u otros dispositivos. Estos se pueden encontrar en los sitios web del fabricante, los sitios de internet de las autoridades competentes europeas, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., y posiblemente otros sitios.
- b.3)** Informes de registro de implantes.
- b.4)** Documentos disponibles en las bases de datos de revisiones sistemáticas (por ejemplo, la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas, el registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas).
- b.5)** Documentos expertos producidos por asociaciones médicas profesionales que son importantes para la evaluación del conocimiento actual/el estado del arte, incluidas las guías de práctica clínica y las declaraciones de consenso.
- b.6)** Meta-análisis y revisiones de institutos y redes de evaluación de tecnología de la salud (HTA).
- b.7)** Identificación de estudios a través de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (PIREC) y ClinicalTrials.gov.

c) Datos no-publicados:

Los datos no publicados son importantes para muchos DM y se debe considerar la recuperación de dichos datos, incluido el monitoreo de cualquier cambio, por ejemplo:

- c.1) La etiqueta y las IDU del DM equivalente (si el fabricante reclama la equivalencia) y/o de los DM de referencia y otros DM.*
- c.2) Datos proporcionados a los fabricantes de los registros de implantes.*
- c.3) Datos presentados en congresos.*

d) Citas referenciadas en la literatura científica:

Estas pueden ser importantes y deben ser evaluadas. Es probable que la bibliografía que se encuentre relevante cite otra literatura que sea de interés directo para el fabricante. Además, puede ser necesario recuperar parte de la literatura referenciada para evaluar la calidad científica de un documento.

8.4.2. Búsqueda de literatura y protocolo de revisión de literatura. Elementos clave:

8.4.2.1. Qué debe comprender:

a) Literatura sobre el DM en cuestión y el DM equivalente.

Nota: Si el fabricante posee datos clínicos propios para el DM en cuestión (por ejemplo, investigaciones clínicas previas a la comercialización, estudios de SCPC, otros datos de Vigilancia), se considera la literatura junto con estos datos, para una evaluación coherente y un análisis general.

b) Una revisión de los conocimientos actuales/el estado del arte necesarios para la correcta realización de la evaluación y el análisis de los datos clínicos del DM en evaluación y del DM equivalente (es decir, normas aplicables y documentos de orientación, información sobre las condiciones médicas que son relevantes para la evaluación clínica, las opciones terapéuticas disponibles de manejo/diagnósticos para la población de pacientes prevista, etc.).

La literatura recogida puede relacionarse directamente con el DM en cuestión (por ejemplo, publicaciones de investigaciones clínicas del DM que han sido realizadas por terceros, sus efectos secundarios o complicaciones, informes de incidencia) y/o de un DM equivalente, de un DM de referencia, de otros DM y alternativas médicas disponibles para la población de pacientes prevista.

El protocolo de búsqueda de literatura y la revisión de la literatura deben abordar los antecedentes y el objetivo de la revisión, especificando las preguntas de revisión de la literatura y los métodos para la identificación, selección, recopilación y evaluación de las publicaciones relevante necesarias para abordarlas. Debe incluir la metodología de búsqueda de literatura (protocolo de búsqueda de literatura).

La selección de la literatura debe ser objetiva y estar justificada, es decir, debe incluir todos los datos relevantes, tanto favorables como desfavorables. Con respecto a la evaluación clínica, es importante que los evaluadores clínicos puedan evaluar el grado en que los documentos seleccionados reflejan la aplicación/uso previsto del dispositivo.

8.4.2.2. Qué métodos de búsqueda y revisión utilizar:

Se deben utilizar métodos de búsqueda y revisión sistemáticas, no sesgadas y objetivas. Los ejemplos de estos métodos son:

- *PICR: Pacientes, Intervenciones, Comparaciones y Resultados (características del paciente, tipo de intervención (que incluye terapias, mediciones diagnósticas, control y consultas de resultado)*¹
- *Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*².
- *Declaración PRISMA (Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis)*³
- *Propuesta MOOSE (Meta-análisis de Estudios Observacionales en Epidemiología)*⁴.

El protocolo de búsqueda debe especificar los elementos que se describen a continuación, abordando los antecedentes, el objetivo y los métodos para la identificación, selección y recopilación de las publicaciones pertinentes para abordar las preguntas de revisión de la literatura.

a) Antecedentes de la búsqueda bibliográfica y revisión de la literatura

Este punto documenta la importancia y el fundamento de la revisión de la literatura e incluye, entre otros aspectos, los siguientes:

- *Nombre/modelo del dispositivo médico.*
- *Importancia de la revisión de la literatura para el proceso de gestión de riesgos. La revisión de la literatura proporcionará datos sobre las intervenciones actuales para la población de pacientes prevista (estado del arte) con el fin de contribuir a las evaluaciones aceptables de los perfiles de riesgo/beneficio, lo que actualmente se considera que proporciona un alto nivel de protección de la salud y la seguridad y lo que se consideran efectos secundarios aceptables.*
- *Revisiones previas de la literatura.*
- *Importancia de la revisión en el proceso de gestión de riesgos.*
- *Búsquedas bibliográficas previas realizadas por el fabricante.*
- *Si incluye DM equivalentes o de referencia, el nombre y el modelo de los DM.*
- *El IEC deberá establecer la equivalencia con el DM evaluado o la relevancia de los DM de referencia para la evaluación clínica.*

b) Objetivo

Esta sección documenta las preguntas de investigación, que deben ser consistentes con el alcance de la evaluación clínica y construirse cuidadosamente usando un proceso (por ejemplo, PICR):

¹ En el link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904193/> encuentra el artículo "Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions" de los autores: Schardt; Adams; Owens; Keitz and Fontelo; BMC Med Inform Decis Mak. 2007; 7: 16

² En el link: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf encuentra el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones

³ En el link: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>, encuentra el artículo: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement". PLoS Med 6(7): e1000097.

⁴ En el link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789670>, encuentra el artículo: Stroup DF et al. "Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group". JAMA 2000 Apr. 19:283 (15) 2008-12

- Poblaciones/enfermedades o condiciones.
- Intervenciones.
- Grupos de comparación/controles.
- Resultados/puntos finales.

Las entradas para las preguntas de revisión (por ejemplo, PICR) son la descripción del DM y su desempeño previsto, incluidas las afirmaciones sobre el desempeño clínico y la seguridad clínica que el fabricante desea utilizar. También se necesita como insumo información del proceso de gestión de riesgos.

c) Métodos

La sección de métodos del protocolo debe documentar los planes de búsqueda de literatura, selección de estudios, recopilación de datos y métodos de análisis. Esto debe definir la estrategia de búsqueda de literatura y los criterios de inclusión/exclusión para los documentos encontrados.

El protocolo debe considerar e incluir:

- c.1)** *la metodología de búsqueda de literatura:*
El propósito de un protocolo de búsqueda de literatura es planificar la búsqueda antes de la ejecución. Debe ser desarrollado y ejecutado por personas con experiencia en la recuperación de información, teniendo debidamente en cuenta el alcance de la evaluación clínica establecida por el fabricante.
La participación de expertos en recuperación de información ayudará a optimizar la recuperación de la literatura para identificar toda la literatura relevante publicada. La importancia de un protocolo de búsqueda de literatura es para una evaluación crítica de los métodos. La estrategia de búsqueda debe basarse en preguntas de revisión cuidadosamente construidas.
- c.2)** *las fuentes de datos que se utilizarán y una justificación para su elección (ver punto 8.4.1 de este documento: Fuentes de literatura clínica);*
- c.3)** *el alcance de cualquier búsqueda de bases de datos de literatura científica (la estrategia de búsqueda de bases de datos);*
- c.4)** *intentar identificar toda la literatura publicada;*
- c.5)** *qué bases de datos electrónicas se deben buscar, con la justificación correspondiente;*
- c.6)** *el alcance de cualquier búsqueda en internet y búsqueda de información no publicada, incluyendo la estrategia de búsqueda y la justificación correspondiente;*
- c.7)** *términos exactos de búsqueda y cualquier límite;*
- c.8)** *límites para las fechas de inicio y finalización de cada búsqueda;*
- c.9)** *la selección/criterios (como los criterios de inclusión/exclusión) que se aplicarán a la literatura publicada y la justificación de su elección;*
- c.10)** *estrategias para abordar el potencial de duplicación de datos en múltiples publicaciones;*
- c.11)** *estrategias para evitar la recuperación de publicaciones de datos generados y ya en poder del fabricante;*
- c.12)** *el plan de recopilación de datos que define las prácticas de gestión de datos para garantizar la integridad de los datos durante la extracción (por ejemplo, control de calidad/segunda revisión de los datos extraídos por un revisor adicional);*
- c.13)** *el plan de evaluación, que define los métodos para evaluar cada publicación, incluida la relevancia de los datos para el uso clínico previsto y la calidad metodológica de los datos;*

- c.14) el plan de análisis, que define los métodos para analizar los datos, incluido el procesamiento y la transformación de datos;*
- c.15) cualquier desviación del protocolo de búsqueda de literatura debe anotarse en el informe de búsqueda bibliográfica.*

9. ETAPA 2: Evaluación de los datos

El propósito de realizar la evaluación de los datos es comprender los méritos y las limitaciones de los datos clínicos. Cada dato se debe evaluar para determinar su idoneidad y para responder preguntas sobre el DM y su contribución para demostrar la conformidad con los principios esenciales relevantes para el DM.

No existe un método único y bien establecido para evaluar los datos clínicos. Por lo tanto, el evaluador debe identificar, de antemano, los criterios apropiados que se aplicarán para una circunstancia específica. Estos criterios se deben aplicar de forma coherente.

9.1. Consideraciones generales

Para determinar el valor de los datos identificados en la ETAPA 1, los evaluadores deben evaluar individualmente cada documento, en términos de su contribución a la evaluación del desempeño clínico y la seguridad clínica del dispositivo médico.

Los datos deben ser adecuados para la evaluación. Debe evaluarse por su calidad y por su relevancia para el DM en cuestión (los datos deben ser generados para el DM o para un DM equivalente) y su uso previsto. Además, cualquier informe o recopilación de datos debe contener información suficiente para que el evaluador pueda realizar una evaluación racional y objetiva de la información y llegar a una conclusión sobre su importancia con respecto al desempeño y/o la seguridad del DM en cuestión.

Se necesita realizar una evaluación adicional para determinar la contribución de cada subconjunto de datos para establecer la seguridad y el desempeño del DM. La evaluación de los datos también debe incluir si son fraudulentos o no, de acuerdo con las reglas éticas.

El evaluador debe examinar los métodos utilizados para generar/recopilar los datos y evaluar hasta qué punto el efecto observado (resultados de desempeño o de seguridad) se puede considerar que es debido a la intervención con el DM o debido a influencias de confusión (por ejemplo: curso de la condición médica subyacente, tratamientos concomitantes o sesgo).

La incertidumbre surge de dos fuentes: la calidad metodológica de los datos y la relevancia de los datos para la evaluación del DM, en relación con los diferentes aspectos de su uso previsto. Ambas fuentes de incertidumbre se deben analizar para determinar una ponderación para cada conjunto de datos.

Por lo tanto, los evaluadores deberían:

- a) identificar la información contenida en cada documento,*
- b) evaluar la calidad metodológica del trabajo realizado por los autores y, a partir de ahí,*
- c) evaluar la validez científica de la información,*
- d) determinar la relevancia de la información para la evaluación clínica, y*
- e) ponderar sistemáticamente la contribución de cada conjunto de datos a la evaluación clínica.*

9.2. Plan de evaluación de los datos

Para garantizar una evaluación sistemática e imparcial de los datos, los evaluadores deben establecer un plan de evaluación que describa el procedimiento y los criterios que se utilizarán para la evaluación.

a) El plan de evaluación de los datos normalmente incluye:

- a.1) criterios para determinar la calidad metodológica y la validez científica de cada conjunto de datos,*
- a.2) criterios para determinar la relevancia de la evaluación clínica (relevancia para el DM y para los diferentes aspectos de su uso previsto),*
- a.3) criterios para ponderar la contribución de cada conjunto de datos a la evaluación clínica general.*

b) La evaluación de los datos debe ser exhaustiva y objetiva, es decir, debe identificar y atribuir una ponderación adecuada, tanto a los contenidos favorables como desfavorables de cada documento.

c) Los criterios adoptados para la evaluación de los datos deben reflejar la naturaleza, la historia y el uso clínico previsto del DM. Se deben documentar y justificar, basándose en el conocimiento actual/el estado del arte, aplicando estándares científicos aceptados.

d) Hay muchas maneras aceptables, tanto cualitativas como cuantitativas, mediante las cuales se puede llevar a cabo la evaluación de los datos. Para muchos DM de amplio y reconocido uso (basados en tecnologías bien establecidas) y DM de menor riesgo, los datos cualitativos pueden ser adecuados para cumplir con los requisitos normativos. En consecuencia, se deben ajustar los criterios de evaluación.

e) El plan de evaluación de los datos se debe documentar en el informe de evaluación clínica.

9.3. Conducción de la evaluación de los datos

Los evaluadores deberán:

a) seguir estrictamente el plan de evaluación predefinido y aplicar sus criterios de manera consistente a lo largo de la evaluación;

b) basar su evaluación en el texto completo de las publicaciones y de otros documentos (no extractos o resúmenes), a fin de revisar todos los contenidos, la metodología empleada, el informe de resultados, la validez de las conclusiones extraídas de la investigación o informe, y evaluar cualquier limitación y posibles fuentes de error en los datos;

c) documentar la evaluación en el informe de evaluación clínica, con el propósito de que pueda ser revisada críticamente por otros.

9.3.1. Cómo evaluar la calidad metodológica y la validez científica

Los evaluadores deben examinar los métodos utilizados para generar / recopilar los datos y evaluar hasta qué punto el efecto observado (resultados de desempeño o de seguridad) se puede considerar que se debe a la intervención del DM o que se debe a:

- a) influencias que confunden (por ejemplo, el curso natural de la condición médica subyacente / regresión a la media, tratamientos concomitantes),
- b) desviaciones,
- c) errores al azar,
- d) divulgación inadecuada de la información,
- e) malas interpretaciones

Es importante tener presente que algunos documentos -considerados inapropiados para la demostración de un desempeño adecuado, debido a elementos deficientes del diseño del estudio o a un análisis inadecuado- aún pueden contener datos apropiados para el análisis de seguridad o viceversa.

A continuación, se detallan ejemplos de aspectos que se pueden tomar en consideración para evaluar la calidad metodológica y la validez científica de la evidencia.

9.3.2. Estudio del diseño de las investigaciones clínicas pre y post-comercialización

Las consideraciones pueden incluir:

- a) adecuación del tamaño de la muestra y el cálculo del poder estadístico,
- b) adecuación y relevancia de los criterios de valoración, incluida la validez de los criterios de valoración sustitutos, si se usan,
- c) adecuación de los controles aplicados, incluida la elección del tipo de estudio y de los DM equivalentes, si corresponde,
- d) aleatorización prospectiva de los pacientes en caso de múltiples grupos de tratamiento,
- e) adecuación de los criterios de inclusión y exclusión, y de la estratificación de los pacientes por ejemplo, con respecto a la edad, la indicación médica, la gravedad de la enfermedad, el sexo, otros factores de pronóstico,
- f) distribución de los factores pronósticos (en el caso de grupos múltiples, ¿fueron los grupos comparables para estos factores?),
- g) cegamiento de pacientes, pudiendo incluir el uso de dispositivos simulados o cirugía simulada, usuarios profesionales, evaluadores de resultados (puntos finales cegados),
- h) adecuación del período de seguimiento, incluso si el seguimiento fue lo suficientemente prolongado para que se produzcan los resultados, y si el seguimiento fue lo suficientemente frecuente como para detectar efectos secundarios y complicaciones temporales (como la cicatrización prolongada de una herida),
- i) fiabilidad de los métodos utilizados para cuantificar los síntomas y los resultados (incluida la validación de los métodos),

- j) registro e informe adecuados tanto de eventos adversos serios como de deficiencias del DM,
- k) manejo adecuado de medicamentos e intervenciones concomitantes,
- l) adecuación de los procedimientos para recuperar información completa (por ejemplo, procedimientos que se aplicarán cuando se pierden los contactos con los pacientes, divulgación de las razones de los pacientes que abandonan el estudio, realización de análisis de sensibilidad para determinar si los datos faltantes afectan las conclusiones),

Los evaluadores deben verificar si las investigaciones clínicas se han definido de manera tal que confirmen o refuten las afirmaciones del fabricante sobre el DM; y si estas investigaciones incluyen un número adecuado de observaciones para garantizar la validez científica de las conclusiones.

9.3.3. Aspectos adicionales para la evaluación de la calidad de las investigaciones clínicas

Cuando una investigación clínica ha sido llevada a cabo por un fabricante o en su nombre, se espera que la documentación relacionada con el diseño, las aprobaciones éticas y reglamentarias, la conducta, los resultados y las conclusiones de la investigación necesarios para la evaluación clínica, estén disponibles, según corresponda. Estos documentos deben incluir:

- a) el plan de investigación clínica (PIC);
- b) enmiendas al plan de investigación clínica y la justificación de estos cambios;
- c) plantillas de cuadernos de recogida de datos (CRD), registros de monitoreo y auditoría;
- d) la documentación relevante del comité de ética;
- e) aprobaciones de la autoridad reguladora según lo exijan las reglamentaciones aplicables;
- f) el informe de investigación clínica firmado y fechado (para las investigaciones que están terminadas);
- g) el último informe intermediario disponible y la última recopilación sobre los eventos adversos serios (para las investigaciones en curso);
- h) un análisis que permita estimar si los resultados son transferibles a la población chilena, cuando se ha llevado a cabo una investigación clínica de un DM fuera de Chile;
- i) un análisis de brechas, cuando se lleva a cabo una investigación clínica con estándares diferentes de la UNE EN 14155 - Investigación clínica de productos sanitarios para humanos Buenas prácticas clínicas o de otro estándar que el Instituto defina para este propósito; dicho análisis debe contener información suficiente para ser leído y entendido por una tercera parte.

El PIC establece la forma cómo se realizará el estudio. Debe contener información importante sobre el diseño de éste, tales como la selección y asignación de los participantes al tratamiento, el enmascaramiento (cegamiento de participantes e investigadores) y la medición de las respuestas al tratamiento, que pueden ser fuentes importantes de sesgo que se pueden evaluar y posiblemente descartar, al intentar determinar el desempeño real del DM.

En resumen, el plan de investigación clínica debe establecer el seguimiento previsto de los participantes, los enfoques de los análisis estadísticos y los métodos para registrar los resultados, los cuales pueden afectar la calidad, integridad y validez de los resultados obtenidos respecto del desempeño y de los resultados de seguridad.

Además, al tener disponible el PIC, sus enmiendas y el informe de la investigación clínica, los evaluadores podrán evaluar hasta qué punto la investigación se realizó según lo planeado y, cuando se produjeron desviaciones del plan original, el impacto que esas desviaciones tuvieron en la veracidad de los datos generados y en las conclusiones que puedan extraerse de la investigación sobre el desempeño y la seguridad del dispositivo médico.

Para garantizar que el informe refleje fielmente la conducta y los resultados de la investigación clínica, el informe de la investigación clínica debe estar firmado por el patrocinador de la investigación clínica y el investigador coordinador o principal.

Otra consideración importante de la evaluación será evaluar si la conducción de la investigación se llevó a cabo en concordancia con las regulaciones aplicables y con las normas éticas vigentes que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Para la demostración de desempeño y/o seguridad del DM no se deben emplear las investigaciones clínicas que no cumplan con las normas éticas aplicables y los estándares de dispositivos médicos (por ejemplo, UNE EN ISO 14155 o estándares comparables) o las reglamentaciones pertinentes. Los motivos se deben anotar en el informe.

9.3.4. Información derivada de datos de vigilancia

Los evaluadores deben considerar las diferencias significativas entre las fuentes de información con respecto a:

- a) procedimientos utilizados para recuperar información sobre los resultados,*
- b) aspectos de calidad de los registros y expedientes de los pacientes.*

En el caso de la información basada en el informe de vigilancia, los evaluadores deben considerar que los efectos colaterales y las complicaciones esperadas indeseables de los DM generalmente no se informan bajo el informe del sistema de vigilancia. Son bastante comunes la falta de informes de vigilancia o la falta de informes de los efectos secundarios o complicaciones esperadas por los usuarios.

Esto se debe a que, normalmente el sistema de vigilancia no entrega información adecuada sobre la verdadera frecuencia de los efectos secundarios y las complicaciones indeseables esperadas. Se necesitan datos científicos sistemáticos para tales fines. Los datos de vigilancia, incluido el análisis de tendencias, se deben usar para identificar los riesgos inesperados del dispositivo médico.

La recopilación de la información sobre los resultados puede ser incompleta y poco confiable, en el caso de información basada en el "conjunto de datos del DM", series de casos, análisis retrospectivos de expedientes de pacientes y de otros datos del uso del DM en cuestión. Por ello pueden surgir interrogantes como:

- a) en una serie de casos, ¿se basó la serie en una muestra representativa seleccionada de una población relevante?;*
- b) ¿los pacientes fueron representativos del uso del DM?;*

- c) *¿se explicitaron los criterios de inclusión y exclusión?;*
- d) *¿todos los sujetos ingresaron al estudio en un punto similar de la progresión de su enfermedad?;*
- e) *¿hubo un seguimiento pasivo o activo de los pacientes por parte de los profesionales involucrados? Y ¿por cuánto tiempo?;*
- f) *¿el seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran eventos importantes?;*
- g) *¿se describieron adecuadamente las técnicas utilizadas?;*
- h) *¿se evaluaron los resultados utilizando criterios objetivos o se utilizó el cegamiento?;*
- i) *si se hicieron comparaciones de sub-series, ¿hubo suficiente descripción de la serie y de la distribución de los factores pronósticos?;*
- j) *¿el profesional perdió contacto con los pacientes cuando pasaban a depender de otros profesionales y quedó constancia de este hecho en el registro correspondiente?*

Pueden existir diferencias significativas entre los 'Conjuntos de datos del DM'. Los evaluadores deben tener en cuenta la posibilidad de que cuando los pacientes experimentan resultados adversos graves, disminuya la 'cobertura' del 'Conjunto de datos del DM' y los pacientes pierdan el seguimiento por parte de un profesional médico.

En la práctica de rutina, también hay diferencias significativas en la duración del seguimiento de los pacientes por parte de los médicos-cirujanos y por otros profesionales de la salud, así como también en la calidad de los expedientes de los pacientes y de la recuperación de los datos correspondientes.

Para los datos de experiencia clínica, es importante que cualquier informe o recopilación de datos (por ejemplo, los informes de Vigilancia del fabricante) contengan suficiente información para que los evaluadores puedan realizar una evaluación racional y objetiva de ésta y llegar a una conclusión sobre su importancia con respecto al desempeño y la seguridad del DM en cuestión.

Los informes de experiencia clínica que no cuentan con un respaldo adecuado de los datos, tales como informes anecdóticos u opiniones, también pueden contribuir a la evaluación de algunos aspectos de un DM, como por ejemplo la identificación de los riesgos inesperados. No obstante, estos informes no se deben utilizar como pruebas suficientes del desempeño y la seguridad clínica del DM.

9.3.5. Estudio del diseño del ensayo controlado aleatorio

Este tipo de estudio corresponde a una investigación clínica en la que los sujetos se asignan al azar para recibir una prueba o un dispositivo médico de referencia o una intervención y se comparan los resultados y las tasas de eventos para los grupos de tratamiento. En este caso las interrogantes claves serían:

- a) *¿Se especificaron los criterios de inclusión y exclusión?;*
- b) *¿La asignación a los grupos de tratamiento fue realmente aleatoria?;*

- c) ¿A los responsables de reclutar sujetos se les ocultó la asignación de tratamiento?;
- d) ¿Para los grupos de tratamiento hubo suficiente descripción sobre la distribución de los factores pronósticos?;
- e) ¿Al inicio fueron comparables los grupos para estos factores?;
- f) ¿Los evaluadores de resultados estaban cegados a la asignación de tratamiento?;
- g) ¿Los proveedores de atención fueron cegados?;
- h) ¿Fueron cegados los sujetos?;
- i) ¿Se incluyeron en el análisis todos los participantes aleatorios?;
- j) ¿Para el resultado primario se informó una estimación puntual y una medida de variabilidad?

9.3.6. Estudio del diseño de los estudios de cohorte

En este tipo de estudios, los datos se obtienen de grupos que han y que no han estado expuestos al DM (por ejemplo, control histórico) y sus resultados comparados. Por lo tanto, a diferencia del punto anterior, aquí hay una población de comparación. Las interrogantes que pueden surgir en este caso son las siguientes:

- a) ¿se seleccionaron los sujetos prospectiva o retrospectivamente?;
- b) ¿se proporcionó una descripción explícita de la intervención?;
- c) ¿hubo suficiente descripción sobre cómo se seleccionaron los sujetos para los nuevos grupos de intervención y comparación?;
- d) ¿hubo suficiente descripción sobre la distribución de los factores pronósticos para los nuevos grupos de intervención y comparación?;
- e) ¿fueron comparables los grupos para estos factores?;
- f) ¿el estudio controló adecuadamente los posibles factores de confusión en el diseño o análisis?;
- g) ¿la medida de los resultados fue imparcial (es decir, cegada al grupo de tratamiento y comparable en todos los grupos)?;
- h) ¿fue lo suficientemente largo el seguimiento para que se produjeran resultados?;
- i) ¿qué proporción de la cohorte fue seguida y hubo exclusiones del análisis?;
- j) ¿las tasas de deserción y las razones para el abandono fueron similares en todos los grupos de intervención y los grupos no expuestos?

9.3.7. Estudio del diseño de los estudios de casos y controles

En este tipo de estudio se seleccionan pacientes con un resultado definido y pacientes control sin resultado y se obtiene información respecto de los sujetos que fueron expuestos al DM. En este caso, las interrogantes claves serían las siguientes:

- a) ¿hubo suficiente descripción sobre cómo se definieron y seleccionaron los sujetos para los grupos de casos y controles?;
- b) ¿se evaluó y validó de manera confiable el estado de enfermedad de los casos?;
- c) ¿se seleccionaron al azar los controles del total de la población fuente de los casos?;
- d) ¿hubo suficiente descripción en relación con la distribución de los factores pronósticos para los grupos de los casos y controles?;
- e) ¿los grupos fueron comparables para esos factores?;
- f) ¿el estudio controló adecuadamente los posibles factores de confusión en el diseño y análisis?;
- g) ¿fueron evaluadas de la misma manera la nueva intervención y otras exposiciones para los casos y controles y se mantuvo cegado el estado caso/control?;
- h) ¿cómo se definió la tasa de respuesta?;
- i) ¿fueron iguales en ambos grupos las tasas de no-respuesta y las razones para la falta de respuesta?;

- j) ¿se utilizó un análisis estadístico apropiado?;*
- k) si se usó el emparejamiento, ¿es posible que los casos y los controles se hayan igualado en factores relacionados con la intervención que pudieran comprometer el análisis debido a un exceso de emparejamiento?*

9.3.8. Estudio del Diseño de la serie de casos

En este tipo de estudio, el dispositivo médico se ha utilizado en una serie de pacientes y se informan los resultados, sin grupo de control para comparación. En este caso las interrogantes claves serían:

- a) ¿La serie se basó en una muestra representativa seleccionada de una población relevante?;*
- b) ¿Los criterios de inclusión y exclusión fueron explícitos?;*
- c) ¿Todos los sujetos ingresaron a la encuesta en un punto similar en la progresión de su enfermedad?;*
- d) ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para que ocurrieran eventos importantes?;*
- e) ¿Se describieron adecuadamente las técnicas utilizadas?;*
- f) ¿Se evaluaron los resultados utilizando criterios objetivos o se utilizó el cegamiento?;*
- g) Si se realizaron comparaciones de sub-series, ¿hubo una descripción suficiente de la serie y la distribución de los factores pronósticos?*

9.3.9. Procesamiento de datos y estadísticas

Los aspectos a considerar pueden incluir:

- a) idoneidad de los métodos para el procesamiento de los datos (transformación de datos que sean adecuados para el análisis), conversión de datos a un formato coherente, reconstrucción de estadísticas faltantes de otras estadísticas, manejo de datos faltantes;*
- b) exclusiones del análisis y sus implicaciones (incluye la divulgación y la adecuación de las poblaciones por intención de tratar y por protocolo y la divulgación de los resultados tanto de las poblaciones por intención de tratar y por protocolo);*
- c) adecuación de los métodos estadísticos.*

9.3.10. Aseguramiento de calidad

Para asegurar la calidad científica y metodológica empleada, se debe dar cumplimiento:

- a) a las BPC (buenas prácticas clínicas), como EN ISO 14155 o estándares equivalentes;*
- b) al plan de investigación clínica, monitoreo y auditoría independiente;*
- c) a los requisitos legales.*

Si bien, generalmente se acepta una publicación en una revista científica reconocida por pares como un indicador de calidad científica, dicha publicación no se considera una razón aceptable para eludir o reducir las actividades de evaluación.

9.3.11. Informe de calidad

Los evaluadores deben considerar:

- a) *La apropiada exactitud de los métodos utilizados,*
- b) *La apropiada exactitud de los datos, incluidos:*
 - *integridad del informe de eventos adversos y resultados,*
 - *descripción suficiente sobre la distribución de los factores pronósticos en la población estudiada y en diferentes ramas de estudio,*
 - *divulgación de todos los resultados que originalmente incluyó el diseño del estudio.*
- c) *La validez de las conclusiones extraídas por los autores (ejemplo: conclusiones que no están en línea con la sección de resultados del documento).*
- d) *También se debe tener en cuenta los posibles conflictos de interés de los autores de las publicaciones.*

A continuación, se entregan ejemplos de estudios que carecen de validez científica para demostrar un desempeño clínico adecuado y/o seguridad clínica).

9.4. Ejemplos de estudios que carecen de validez científica

A continuación, se presentan ejemplos de estudios que carecen de validez científica para demostrar el desempeño clínico y/o la seguridad clínica adecuados.

9.4.1. Falta de información sobre aspectos elementales:

Esto incluye informes y publicaciones que omiten la divulgación de:

- a) *los métodos utilizados;*
- b) *la identidad de los productos utilizados;*
- c) *la cantidad de pacientes expuestos;*
- d) *cuáles fueron los resultados clínicos;*
- e) *todos los resultados que el estudio clínico o la investigación planearon investigar;*
- f) *los efectos secundarios indeseables que se han observado;*
- g) *los intervalos de confianza / cálculo de la significación estadística;*
- h) *si hay poblaciones por intención de tratar y por protocolo: definiciones y resultados para las dos poblaciones*

9.4.2. Números demasiado pequeños para la significancia estadística

Incluye publicaciones e informes con datos preliminares no concluyentes, datos no concluyentes de estudios de factibilidad, experiencia anecdótica, documentos de hipótesis y opiniones sin fundamento.

9.4.3. Métodos estadísticos inapropiados

Esto puede incluir:

- a) resultados obtenidos después de múltiples pruebas de subgrupos, cuando no se han aplicado correcciones para comparaciones múltiples;*
- b) cálculos y pruebas basados en un cierto tipo de distribución de datos (por ejemplo, distribución gaussiana con sus cálculos de valores medios, desviaciones estándar, intervalos de confianza, pruebas t, otras pruebas), no es posible mientras que el tipo de distribución no se haya establecido y probado o los datos no se hayan transformado;*
- c) por lo general, no es probable que sigan una distribución gaussiana los datos de curvas de supervivencia (por ejemplo, la supervivencia del implante, la supervivencia del paciente, la supervivencia libre de síntomas).*

9.4.4. Falta de controles adecuados

Es probable que, en las siguientes situaciones haya sesgo o confusión en los estudios con un solo brazo y en otros estudios que no incluyen controles apropiados:

- a) cuando los resultados se basan en evaluaciones finales subjetivas (por ejemplo, evaluación del dolor);*
- b) cuando los puntos finales o síntomas evaluados están sujetos a fluctuaciones naturales (por ejemplo, regresión a la media cuando se observan pacientes con enfermedades crónicas y síntomas fluctuantes, cuando se produce mejoría natural, cuando el curso natural de la enfermedad en un paciente no es claramente predecible);*
- c) cuando los estudios de efectividad se llevan a cabo con sujetos que es probable que reciban o se prevea que recibirán co-intervenciones efectivas (incluidos medicamentos y otras terapias);*
- d) cuando puede haber otros factores influyentes (por ejemplo, resultados que se ven afectados por la variabilidad de la población de pacientes, de la enfermedad, de las habilidades del usuario, de la infraestructura disponible para planificación/intervención/post-tratamiento, otros factores);*
- e) cuando hay diferencias significativas entre los resultados de publicaciones existentes, apuntando a factores de influencia variables y mal controlados.*

En las situaciones descritas anteriormente, por lo general no es adecuado sacar conclusiones basadas en comparaciones directas con datos externos o históricos (como sacar conclusiones comparando datos de una investigación clínica con datos de registro de DM o con datos de literatura publicada).

Diferentes diseños de estudio pueden permitir comparaciones y conclusiones directas en estas situaciones, tales como diseño controlado aleatorio, diseño cruzado o diseño de cuerpo dividido (*Split-body design*).

9.4.5. Recolección inadecuada de datos de mortalidad y eventos adversos serios

A veces, la demostración de los beneficios adecuados y la seguridad se basa en los datos de mortalidad o en la ocurrencia de otros resultados graves, que limitan la capacidad de un sujeto para vivir en su hogar y estar disponible para contactos de seguimiento. En este tipo de estudio:

- a) se debe obtener el consentimiento de los sujetos durante la contratación para ponerse en contacto con personas/instituciones de referencia para la recuperación de información médica; cuando los sujetos ya no se pueden encontrar, los resultados se deben investigar con las personas/instituciones de referencia;
- b) se deben analizar las consecuencias de la falta de datos sobre los resultados (por ejemplo, con un análisis de sensibilidad); alternativamente, cuando ya no se puedan encontrar pacientes y no se puedan identificar sus resultados, se debe considerar que cumplen con el punto final de los eventos adversos serios bajo investigación (por ejemplo, el punto final de mortalidad de un estudio).

En los estudios de mortalidad (y otros estudios que abordan los resultados graves) se deben divulgar por completo -en informes y publicaciones- los procedimientos para investigar los resultados graves de los pacientes, el número de sujetos perdidos durante el seguimiento, las razones por las que los sujetos abandonan el estudio y los resultados del análisis de sensibilidad.

9.4.6. Interpretación errónea de los autores

Incluye conclusiones que no están en línea con la sección de resultados del informe o publicación, como:

- a) informes y publicaciones que abordan incorrectamente la falta de significancia estadística / intervalos de confianza que abarcan la hipótesis nula.
- b) efectos demasiado pequeños para la relevancia clínica.

9.4.7. Actividades ilegales

Incluye investigaciones clínicas no realizadas de acuerdo con las regulaciones locales. Por lo general, se espera que las investigaciones clínicas se diseñen, realicen y den a conocer en concordancia con los requisitos de la EN ISO 14155 o con un estándar comparable, y de conformidad con las regulaciones locales y la Declaración de Helsinki.

9.5. Cómo determinar la relevancia de un conjunto de datos para la evaluación clínica

Al evaluar la relevancia de los datos recopilados, es importante considerar si dichos datos están destinados a demostrar directamente el desempeño clínico adecuado y la seguridad clínica del DM (generalmente conocidos como datos esenciales o "pivotaes"), o si los datos cumplen una función de apoyo indirecto.

9.5.1. Datos esenciales o "pivotales"

Estos datos deben:

- a) tener la calidad necesaria para demostrar el desempeño clínico adecuado y la seguridad clínica del DM evaluado (Ver punto 9.4: Ejemplos de estudios que carecen de validez científica para demostrar el desempeño clínico y/o seguridad clínica adecuados).
- b) ser generados con el DM evaluado o con un DM equivalente utilizado para el uso previsto (para un DM equivalente, se debe demostrar la equivalencia (ver punto 5.0 de esta guía: Qué es la equivalencia y cómo demostrarla).

9.5.2. Otros datos

Los datos que no son esenciales, generalmente se evalúan y ponderan por su contribución para fines tales como:

- a) identificar y definir el conocimiento actual/estado de la técnica en el campo médico correspondiente, con el propósito de definir los criterios de aceptabilidad para la evaluación del perfil de riesgo/beneficio y de los efectos secundarios específicos del DM en evaluación;
- b) identificar los riesgos (incluidos los riesgos debidos a sustancias y tecnologías); los informes de casos individuales pueden usarse para la identificación de riesgos nuevos y previamente desconocidos que estén asociados con el DM;
- c) justificar la validez de los criterios utilizados para la demostración de la equivalencia (si se reclama la equivalencia);
- d) justificar la validez de los puntos finales sustitutos (si se usan puntos finales sustitutos);
- e) proporcionar información para la planificación de estudios esenciales ("pivotales").

Por lo general, la información correspondiente se resume en una sección de revisión de literatura del informe de evaluación clínica.

9.5.3. Aspectos a considerar al determinar la relevancia de los datos

La Tabla 2 muestra ejemplos de aspectos que se pueden emplear para determinar si los datos son relevantes para la evaluación clínica y en qué medida.

Tabla 2: Aspectos a considerar para determinar relevancia de los datos empleados en una evaluación clínica

Descripción	Ejemplos
¿Hasta qué punto los datos generados son representativos del DM en evaluación?	<ul style="list-style-type: none">- DM en evaluación- DM equivalente- DM de referencia- otros DM y alternativas médicas- datos que se refieren a las condiciones médicas tratadas con el DM

<p>¿Qué aspectos están cubiertos?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - datos de desempeño esenciales o "pivotales" - datos de seguridad esenciales o "pivotales" - demandas impuestas al DM por el fabricante - identificación de peligros - estimación y manejo de riesgos - establecimiento del conocimiento actual/estado del arte - determinación y justificación de los criterios para la evaluación de la relación riesgo/beneficio - determinación y justificación de criterios para la evaluación de la aceptabilidad de efectos colaterales indeseados - determinación de equivalencia - justificación de la validez de los criterios de valoración sustitutos
<p>¿Son relevantes los datos en cuanto al uso previsto u otras demandas del DM?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - representativo para todos los usos previstos con todas las poblaciones de pacientes y de todas las demandas esperadas para el DM en evaluación - se refiere a modelos/tamaños/configuraciones específicas o a aspectos particulares del uso previsto o de las demandas del DM - no se refiere al uso previsto o a las demandas propiamente tales
<p>Si los datos son relevantes para los aspectos específicos del uso previsto o de las demandas, ¿dichos datos son relevantes para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - modelo, tamaño o configuración específica del DM? 	<ul style="list-style-type: none"> - tamaño más pequeño/intermedio/más grande - dosis más pequeña/intermedia/más alta - etc.
<ul style="list-style-type: none"> - ¿grupo de uso? 	<ul style="list-style-type: none"> - especialistas - médicos generales - enfermeras - adultos sanos no especializados - personas discapacitadas - niños - etc.
<ul style="list-style-type: none"> - ¿indicación médica (si aplica)? 	<ul style="list-style-type: none"> - profilaxis de migraña - tratamiento de migraña aguda - rehabilitación después de infarto - etc.
<ul style="list-style-type: none"> - ¿grupo etario? 	<ul style="list-style-type: none"> - bebés prematuros/neonatos/niños/adolescentes/adultos/ancianos
<ul style="list-style-type: none"> - ¿género? 	<ul style="list-style-type: none"> - femenino/masculino
<ul style="list-style-type: none"> - ¿tipo y severidad de la condición médica? 	<ul style="list-style-type: none"> - etapa temprana/tardía - forma suave/intermedia/grave - fase aguda/crónica - etc.
<ul style="list-style-type: none"> - ¿rango de tiempo? 	<ul style="list-style-type: none"> - duración de la aplicación o del uso - número de repetición de las exposiciones - duración del seguimiento

9.6. *Cómo ponderar la contribución de cada conjunto de datos*

Los datos se deben ponderar según sus contribuciones relativas, en función de su validez científica y relevancia. Debido a la diversidad de dispositivos médicos, no existe un único método bien establecido para ponderar los datos clínicos:

- los evaluadores deben identificar los criterios apropiados para ser aplicados a una evaluación específica;
- dichos criterios predefinidos deben ser seguidos estrictamente por los evaluadores.

Hay muchos métodos que se pueden utilizar para evaluar y ponderar los datos clínicos. En las Tablas 3 y 4 se proporciona un ejemplo de los posibles criterios de evaluación. Los criterios se pueden trabajar en secuencia y asignarles una ponderación para cada conjunto de datos. Los criterios de idoneidad de los datos se pueden considerar genéricos para todos los DM (Tabla 3). Sin embargo, el método real utilizado variará según el DM considerado.

Para evaluar los criterios de contribución, de los datos adecuados, el evaluador debe clasificar los conjuntos de datos según el tipo de fuente y luego considerar sistemáticamente aquellos aspectos que tienen más probabilidades de impactar en la interpretación de los resultados (Tabla 4). Hay posibilidades de que el evaluador determine qué tipos de problemas son los más importantes en relación con la naturaleza, el historial y la aplicación clínica prevista del DM.

Los criterios utilizados en el siguiente ejemplo se basan en el tipo de problemas que se podrían considerar para DM de mayor riesgo, tales como las características de la muestra, los métodos de evaluación de los resultados, la integridad y la duración del seguimiento, así como el significado estadístico y clínico de cualquier resultado.

En los ejemplos presentados en las Tablas 3 y 4, se utilizan ponderaciones para evaluar la solidez de la contribución de los conjuntos de datos para demostrar el desempeño general y la seguridad del DM (Ver punto 10 de esta guía: Etapa 3: Análisis de los datos clínicos). Como guía general para usar este ejemplo, mientras más calificaciones de nivel 1, mayor es el peso de la evidencia proporcionada por ese conjunto de datos en particular, en comparación con otros conjuntos de datos. Sin embargo, no se pretende que las ponderaciones relativas de cada categoría se agreguen en una puntuación total.

Tabla 3: Criterios de evaluación de idoneidad

Criterios de idoneidad	Descripción	Sistema de Calificación
DM apropiado	¿Los datos fueron generados a partir del DM en cuestión?	D1: DM en cuestión D2: DM de Referencia D3: Otro DM
Aplicación apropiada del DM	¿Se usó el DM para el mismo uso previsto?	A1: Mismo uso A2: Desviación mínima A3: Desviación mayor
Grupo de pacientes apropiado	¿Los datos se generaron a partir de un grupo de pacientes que es representativo de la población de tratamiento prevista (por ejemplo, edad, sexo, etc.) y la condición clínica (es decir, la enfermedad, incluido el estado y la gravedad)?	P1: Aplicable P2: Limitado P3: Población diferente

Recopilación adecuada de informes/datos	¿Los informes o las recopilaciones de datos contienen información suficiente para poder realizar una evaluación racional y objetiva?	R1: Alta calidad R2: Deficiencias menores R3: Información insuficiente
---	--	--

Los datos clínicos deben recibir la mayor ponderación cuando se generan a través de una investigación clínica controlada aleatorizada bien diseñada y monitoreada (también llamada prueba aleatoria controlada), realizada con el DM evaluado en su uso previsto, con pacientes y usuarios que son representativos de la población objetivo.

Nota: Se reconoce que las investigaciones clínicas aleatorias no siempre pueden ser factibles y/o apropiadas. Consecuentemente, el uso de diseños de estudio alternativos puede proporcionar información clínica relevante de ponderación adecuada.

Tabla 4: Criterios de evaluación de la contribución de datos

Criterios de contribución de datos	Descripción	Sistema de calificación
Tipo de fuente de datos	¿Fue apropiado el diseño del estudio?	T1: Sí T2: No
Medición de resultados	¿El desempeño previsto del DM se refleja en los resultados reportados medidos?	R1: Sí R2: No
Duración del Seguimiento	¿La duración del seguimiento es lo suficientemente larga como para evaluar los efectos del tratamiento e identificar eventuales complicaciones?	D1: Sí D2: No
Significancia estadística	¿Se ha aplicado y es adecuado un análisis estadístico de datos?	S1: Sí S2: No
Significancia clínica	¿Es clínicamente significativa la magnitud del efecto del tratamiento?	C1: Sí C2: No

Cuando se rechazan las pruebas, los evaluadores deben documentar los motivos (tanto para los estudios como para los informes que se han generado y que están en manos del fabricante, así como también para otros documentos identificados durante la Etapa 1).

10. ETAPA 3: Análisis de los datos clínicos

10.1. Consideraciones generales

El objetivo de esta etapa de análisis es determinar si los conjuntos de datos evaluados, que están disponibles para un DM, demuestran colectivamente el cumplimiento de cada uno de los "Principios Esenciales" relacionados con el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM, cuando éste se utiliza de acuerdo con su uso previsto. En esta etapa será necesario realizar un análisis de brechas para determinar si se necesitan datos adicionales (de una investigación clínica).

Para demostrar el cumplimiento de cada uno de los "Principios Esenciales" relacionados con el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM, cuando éste se utiliza de acuerdo con su uso previsto, los evaluadores deben:

- a) Usar métodos sólidos/robustos.
- b) Hacer un análisis exhaustivo.
- c) Determinar si son necesarias investigaciones clínicas u otras medidas adicionales.

d) Determinar las necesidades de seguimiento clínico post-comercialización (SCPC).

10.2. Consideraciones específicas

10.2.1. Uso de métodos estadísticos robustos

Se debe preparar una revisión de la literatura que describa el conocimiento actual/estado del arte, a partir de la literatura relevante identificada durante la Etapa 1 y evaluada durante la Etapa 2.

Los criterios de ponderación desarrollados y asignados durante la etapa de evaluación se pueden utilizar para identificar esos conjuntos de datos, que se pueden considerar como esenciales o “pivotales”.

Los métodos disponibles para el análisis de los datos clínicos generalmente son cuantitativos o cualitativos. Según la naturaleza del DM y las circunstancias, es probable que para algunos DM se necesiten métodos cualitativos (es decir, descriptivos). Se justifica el uso de los métodos cualitativos, dado el contexto dentro del cual se desarrollan la mayoría de los dispositivos médicos (es decir, la necesidad limitada de investigaciones clínicas debido a cambios incrementales en el diseño del DM y por lo tanto un alto uso de literatura y datos de experiencia). No obstante, el empleo de los métodos cualitativos debe estar adecuadamente justificado.

En general, los datos clínicos disponibles, tales como el número de incidentes en la fase post-mercado, se deben evaluar cuantitativamente en relación con el conocimiento actual/estado del arte.

Se puede utilizar cualquier criterio de evaluación -desarrollado y asignado durante la etapa de evaluación- para identificar los conjuntos de datos que se pueden considerar esenciales o “pivotales” para la demostración del desempeño y la seguridad del DM. Puede ser útil explorar los resultados de los conjuntos de datos esenciales, buscando la consistencia de los resultados a través de las características particulares del desempeño del DM y de los riesgos identificados.

Si los diferentes conjuntos de datos informan resultados similares, aumenta la certeza sobre el desempeño del DM en evaluación. Si se observan resultados diferentes en los conjuntos de datos, será útil determinar la razón de tales diferencias. De todos modos, se deben incluir todos los conjuntos de datos, sean estos favorables o desfavorables para el DM en cuestión.

Se deben explorar los resultados de los conjuntos de datos esenciales, buscando la consistencia de los resultados entre las características particulares del desempeño del DM y los riesgos identificados. Al abordar información conflictiva, los revisores deben tener en cuenta la ponderación atribuida a los conjuntos de datos durante la Etapa 2. Y, cuando corresponda, se debe entregar una justificación adecuada para la falta de valor de un conjunto de datos para la evaluación clínica.

En general, los datos que no son metodológicamente robustos (como por ejemplo los informes de pacientes únicos) no se deben utilizar para la demostración del desempeño clínico y/o la seguridad clínica adecuados de un DM.

Para obtener información adicional, consulte el punto 9.4 de esta guía (Evaluación de datos clínicos: ejemplos de estudios que carecen de validez científica para la demostración de un desempeño clínico y/o seguridad clínica adecuados).

En situaciones excepcionales, cuando una evaluación clínica se basa en datos limitados, este hecho se debe describir y justificar adecuadamente en el informe de evaluación clínica. Consulte información adicional y consideraciones específicas en el Anexo 1 de este documento: "DM para necesidades médicas no satisfechas".

10.2.2. Hacer un análisis completo

Los evaluadores deben hacer un análisis completo, y para ello tienen que:

- a) *Determinar el cumplimiento de cada uno de los "Principios Esenciales" relacionados con el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM. Para obtener información detallada sobre los principios esenciales específicos, consulte el Anexo 2 de este documento: "Análisis de los datos clínicos: cumplimiento de principios esenciales específicos".*
- b) *Incluir en la evaluación:*
 - b.1) *la adecuación de las pruebas preclínicas (por ejemplo, pruebas de laboratorio, pruebas en animales) para verificar la seguridad;*
 - b.2) *los riesgos para los pacientes, usuarios u otras personas asociadas con el uso previsto del DM;*
 - b.3) *los beneficios para el paciente;*
 - b.4) *la confirmación de que el DM alcanza el desempeño previsto por el fabricante, incluidas todas las demandas consideradas por el fabricante;*
 - b.5) *la confirmación de la usabilidad;*
 - b.6) *la justificación de la idoneidad de los medios de información suministrados por el fabricante, incluso si las medidas de mitigación de riesgos se abordan correctamente en la IDU (instrucciones de manejo, descripción de riesgos, advertencias, precauciones, contraindicaciones, instrucciones para la gestión de situaciones no deseadas previsibles).*
- c) *Tomar en cuenta todos los DM cubiertos por la evaluación clínica y todos los aspectos de sus usos previstos. Se deben identificar claramente eventuales defectos o carencias en la evidencia, incluso con respecto a la información relevante para:*
 - c.1) *comprender la interacción entre el DM y el cuerpo;*
 - c.2) *avalar la amplitud de los datos disponibles, teniendo en cuenta:*
 - *toda la gama de DM/modelos/tamaños/configuraciones cubiertas por la evaluación,*
 - *toda la gama de condiciones de uso y del uso previsto,*
 - *el número estimado de pacientes expuestos al DM*
 - c.3) *definir el tipo y el monitoreo adecuados del paciente*
 - c.4) *establecer el número y la gravedad de los eventos adversos;*
 - c.5) *justificar la adecuación de la estimación del riesgo asociado para cada peligro identificado;*
 - c.6) *definir la gravedad y la historia natural de la afección que se diagnostica o trata;*
 - c.7) *establecer estándares de cuidado actualizados, incluyendo la disponibilidad y los perfiles de riesgo/beneficio de otros dispositivos y alternativas médicas.*
- d) *Evaluar si hay coherencia y alineamiento entre la evaluación clínica, los materiales de información proporcionados por el fabricante y la documentación de gestión de riesgos para el DM en evaluación; se deben identificar las discrepancias para garantizar que todos*

los riesgos y cualquier otra información clínicamente relevante se hayan identificado y analizado de forma adecuada.

- e) *Evaluar si hay consistencia entre los documentos mencionados anteriormente y el conocimiento actual/estado del arte.*

10.2.3. Necesidad de realizar investigaciones clínicas adicionales u otras medidas

- a) *¿Qué investigaciones clínicas adicionales se deben considerar?*

Los evaluadores deben identificar investigaciones clínicas adicionales u otras medidas que sean necesarias para generar cualquier dato faltante y eliminar los problemas de cumplimiento.

Se debe determinar los datos necesarios para abordar las brechas identificadas, de modo que se puedan extraer conclusiones con confianza, en relación con la conformidad con los principios esenciales, que incluyan:

- a.1) evaluación de la seguridad, el desempeño y el perfil riesgo/beneficio;*
- a.2) compatibilidad con un alto nivel de protección de la salud y la seguridad (lo que se puede determinar considerando los conocimientos actuales/estado del arte, en relación con los estándares y alternativas disponibles, la minimización de los riesgos, las necesidades del paciente y sus preferencias);*
- a.3) la aceptabilidad de cualquier efecto secundario indeseable;*
- a.4) el riesgo de error de uso y la adecuación de las instrucciones de uso a los usuarios previstos;*
- a.5) la consistencia entre la información disponible.*

- b) *¿Cuándo deberían llevarse a cabo evaluaciones clínicas adicionales?*

- b.1) ¿Cómo deben decidir los fabricantes y evaluadores si existe suficiente evidencia clínica?*

Cuando se requieren datos clínicos para extraer conclusiones sobre la conformidad de un DM con los "Principios Esenciales", los datos deben estar en línea con los conocimientos actuales/ estado del arte, ser científicamente sólidos, cubrir todos los aspectos del uso previsto y todos los DM/modelos/tamaños/configuraciones previstos por el fabricante.

Si existen defectos o carencias que no se puedan abordar por otros medios, se deben planificar y llevar a cabo investigaciones clínicas.

- b.2) Consideraciones*

Tienen más probabilidades de requerir datos de investigación clínica, los implantes y DM de alto riesgo, incluyendo los basados en tecnologías en las que hay poca o ninguna experiencia y aquellos que extienden el uso previsto de una tecnología existente (es decir, un nuevo uso clínico).

Se requieren investigaciones clínicas con el DM evaluado, cuando se trate de DM implantables y de clase IV, a menos que se justifique debidamente que se basen únicamente en los datos clínicos existentes.

La necesidad de investigaciones clínicas depende de la capacidad de los datos existentes para abordar adecuadamente el perfil de riesgo/beneficio, las demandas y los efectos secundarios, con el propósito de cumplir con los "Principios Esenciales" aplicables. Por lo tanto, también se pueden requerir investigaciones clínicas para otros DM, incluso para DM de clase I y clase II, y para DM de clase III que no sean implantables.

Al decidir si es necesario llevar a cabo investigaciones clínicas adicionales, el fabricante debe realizar un análisis detallado de las brechas. El análisis de brechas debe determinar si

los datos existentes son suficientes para verificar que el DM cumple con todos los principios esenciales relacionados con el desempeño clínico y la seguridad clínica.

Se debe prestar especial atención a aspectos tales como:

- nuevas características de diseño, incluidos nuevos materiales,
- nuevos usos previstos, incluidas nuevas indicaciones médicas, nuevas poblaciones objetivo (edad, género, etc.),
- nuevas demandas que el fabricante tiene la intención de establecer al DM,
- nuevos tipos de usuarios (por ejemplo, usuarios no especializados),
- gravedad de los riesgos directos y/o indirectos,
- contacto con las membranas de la mucosa o invasividad,
- aumento de la duración del uso o el número de nuevas aplicaciones,
- incorporación de sustancias medicinales,
- uso de tejidos animales (que no estén en contacto con la piel intacta),
- problemas surgidos cuando hay alternativas médicas disponibles con riesgos menores o beneficios más amplios para los pacientes o que recientemente están disponibles,
- problemas surgidos cuando se reconocen nuevos riesgos (incluso debido al progreso en medicina, ciencia y tecnología),
- si los datos de interés se pueden evaluar mediante una investigación clínica,
- otros.

Para definir el estado del arte o identificar los peligros originados por sustancias y tecnologías, se deben utilizar los datos sobre la seguridad y el desempeño de otros DM y terapias alternativas, incluidos los DM de referencia y DM equivalentes. Esto permitirá que los requisitos de datos clínicos se establezcan de manera más precisa en relación con el uso previsto de un DM. La precisión en este análisis y la elección de las indicaciones médicas seleccionadas y las poblaciones objetivo pueden reducir la cantidad de datos clínicos necesarios para investigaciones clínicas adicionales.

10.2.4. Detección de las necesidades de seguimiento clínico post-comercialización

Los evaluadores deben describir los riesgos residuales y cualquier incertidumbre o pregunta sin respuesta, para determinar las necesidades de SCPC. Además, los evaluadores deben incluir aspectos tales como complicaciones poco frecuentes, incertidumbres con respecto al desempeño del DM a mediano y largo plazo, o la seguridad del DM bajo un amplio uso.

10.3. Qué hacer cuando no se considere apropiada la demostración de conformidad basada en datos clínicos

Para un DM en particular, cuando no se considere apropiada la demostración de la conformidad con los principios esenciales basada en datos clínicos, este hecho debe ser justificado adecuadamente por el fabricante, considerando lo siguiente:

- a) La justificación se debe basar en el resultado del proceso de gestión de riesgos para el DM en particular. Esto debe incluir una evaluación de los datos clínicos de antecedentes encontrados en la literatura, y una evaluación de su relevancia para el DM en evaluación.
- b) Se debe considerar específicamente la interacción dispositivo médico/cuerpo, los resultados clínicos previstos y las afirmaciones del fabricante.

- c) *En ausencia de datos clínicos, debe estar debidamente justificada la adecuación de la demostración de conformidad con los "Principios Esenciales" basados en la evaluación del desempeño, las pruebas de evaluación comparativas y la evaluación preclínica.*
- d) *En estos casos, en el informe de evaluación clínica se debe presentar la información anterior y la justificación basada en la evidencia.*

11. Etapa 4: El Informe de Evaluación Clínica.

11.1. Aspectos Generales:

Los resultados de la evaluación clínica y las pruebas clínicas en que estos se basan, se deben documentar en un "Informe de Evaluación Clínica", el cual servirá de apoyo a la evaluación de la conformidad del producto.

Las pruebas clínicas formarán parte de la documentación técnica del DM, junto con los datos no clínicos generados por métodos de ensayo no clínicos y otra documentación pertinente.

Se deben incluir en la documentación técnica tanto los datos favorables como los datos desfavorables que se hayan tenido en cuenta en la evaluación clínica.

El informe de evaluación clínica debe contener información suficiente para ser leído y entendido por una parte independiente (por ejemplo, un organismo certificador). Por lo tanto, debe proporcionar suficientes detalles para comprender los criterios de búsqueda adoptados por los evaluadores, los datos disponibles, todos los supuestos realizados y todas las conclusiones a las que se llegue.

En términos generales, el informe de evaluación clínica debe contener los siguientes aspectos:

- *la tecnología en la que se basa el dispositivo médico, el uso previsto del DM y cualquier afirmación sobre el desempeño o la seguridad clínica de éste;*
- *la naturaleza y el alcance de los datos clínicos que se han evaluado;*
- *cómo la información a la que se hace referencia (estándares reconocidos y / o datos clínicos) demuestra el desempeño clínico y la seguridad del DM en cuestión.*

Se debe tener en cuenta que el nivel de detalle en el contenido del informe puede variar de acuerdo con el alcance de la evaluación clínica. Por ejemplo, cuando un fabricante confía en datos clínicos para un DM equivalente que ha sido objeto de una evaluación clínica anterior (para lo cual el fabricante posee el informe de evaluación), es posible hacer una referencia cruzada de las secciones de resumen y análisis de datos al informe de evaluación clínica anterior, el cual también se convierte en parte de la evidencia clínica del DM en cuestión.

Todos los contenidos del informe de evaluación clínica se deben cotejar con los documentos relevantes que los respaldan. Debe quedar claro qué afirmaciones se justifican con qué datos y cuáles reflejan las conclusiones u opiniones de los evaluadores.

El informe debe incluir referencias a datos basados en la literatura y los títulos y códigos de las investigaciones (si corresponde y están disponibles) de cualquier informe de investigación clínica, con referencias cruzadas a la ubicación en la documentación técnica del fabricante.

La cantidad de información puede variar según el historial del DM o la tecnología. Cuando se haya desarrollado un nuevo DM o tecnología, el informe debe incluir una descripción general del proceso de desarrollo y los puntos en el ciclo de desarrollo en el que se han generado todos los datos clínicos.

11.2. Informe de las etapas de la evaluación clínica

Es importante que el informe describa las diferentes etapas de la evaluación clínica:

a) ETAPA 0, "Alcance de la evaluación clínica"

En esta etapa se debe:

- a.1) entregar explicaciones del alcance y el contexto de la evaluación, incluyendo cuáles/DM/modelos/tamaños/configuraciones están cubiertas por el "Informe de Evaluación Clínica (IEC)", la tecnología en la cual se basa el DM, las condiciones de uso y el uso previsto del dispositivo;*
- a.2) documentar cualquier demanda realizada sobre el desempeño clínico o la seguridad clínica del DM*

b) ETAPA 1, "Identificación de datos pertinentes"

En esta etapa se debe:

- b.1) entregar explicaciones de las estrategias de búsqueda;*
- b.2) presentar la naturaleza y extensión de los datos clínicos y los datos pre-clínicos relevantes que hayan sido identificados.*

c) ETAPA 2, "Evaluación de los datos pertinentes"

En esta etapa se debe:

- c.1) entregar explicaciones de los criterios usados por los evaluadores para analizar los conjuntos de datos;*
- c.2) resumir los conjuntos de los datos pertinentes (métodos, resultados, conclusiones de los autores);*
- c.3) evaluar la calidad metodológica, la validez científica, la relevancia para la evaluación, la ponderación atribuida a la evidencia y cualquier limitación;*
- c.4) presentar justificaciones para rechazar determinados datos o documentos.*

d) ETAPA 3, "Análisis de datos clínicos"

En esta etapa se debe:

- d.1) entregar explicaciones respecto de si existe evidencia clínica suficiente para demostrar el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM bajo evaluación, como por ejemplo la confirmación del cumplimiento de los datos clínicos presentados con el requisito de datos clínicos de los estándares armonizados aplicables; también se debe señalar de qué manera la información a la que se hace referencia constituye evidencia clínica suficiente;*
- d.2) explicar si hay datos adecuados para todos los aspectos del uso previsto y para todos los productos/modelos/tamaños/ajustes cubiertos por la evaluación clínica;*

- d.3) describir los beneficios y los riesgos del DM (su naturaleza, su probabilidad, su alcance, duración y frecuencia);*
- d.4) explicar la aceptabilidad del perfil de riesgo/beneficio de acuerdo con el conocimiento actual/estado del arte en los campos médicos en cuestión, considerando los estándares aplicables y los documentos de orientación, las alternativas médicas disponibles, y el análisis y conclusiones de los evaluadores sobre el cumplimiento de todos los principios esenciales relacionados con las propiedades clínicas del DM (Ver Anexo 2 de este documento: "Análisis de los datos clínicos : cumplimiento de principios esenciales específicos");*
- d.5) analizar si existe coherencia entre los datos clínicos, los materiales de información suministrados por el fabricante y la documentación de gestión de riesgos para el DM bajo evaluación;*
- d.6) analizar si existe coherencia entre estos documentos y el conocimiento actual/el estado de la técnica;*
- d.7) identificar cualquier brecha y discrepancia;*
- d.8) identificar los riesgos residuales e incertidumbres o preguntas sin respuesta (como complicaciones raras, incertidumbres con respecto al desempeño a mediano y largo plazo, seguridad bajo uso generalizado) que deben evaluarse aún más durante el SPC, incluso en estudios de SCPC.*

Los evaluadores deben revisar el informe de evaluación clínica, proporcionar la verificación pertinente de que éste incluye una declaración precisa de sus análisis y opiniones, y firmar el informe. Además, ellos deben proporcionar al fabricante su currículum vitae y su declaración de intereses.

El informe de evaluación clínica debe estar fechado y estar en una versión controlada.

e) ETAPA 4, "Informe de Evaluación clínica"

El nivel de detalle en el contenido del informe puede variar de acuerdo con el alcance de la evaluación clínica.

Por ejemplo, cuando un fabricante confía en datos clínicos para un DM de referencia que ha sido objeto de una evaluación clínica anterior (para lo cual el fabricante posee el informe de evaluación), es posible hacer una referencia cruzada de las secciones de resumen y análisis de datos al informe de evaluación clínica anterior, que también se convierte en parte de la evidencia clínica del DM en cuestión.

En la Tabla 5 se presenta un posible formato para el "Informe de Evaluación Clínica". En el Anexo 3: "Lista de comprobación propuesta para la publicación del informe de evaluación clínica" de este documento, se resumen las sugerencias para los aspectos que se deben verificar para la liberación de un IEC.

La información sobre aspectos importantes de considerar en la declaración de intereses, se puede encontrar en el Anexo 4: "Información sobre declaraciones de intereses" de este documento.

Tabla 5: Formato sugerido para el informe de evaluación

Tabla de contenidos	Ejemplo de contenidos
<p>1. Resumen</p>	<p>Se debe incluir un resumen ejecutivo, para propósitos externos. Esta sección debe resumir la determinación del perfil de riesgo/beneficio en los grupos objetivo y las indicaciones médicas, así como también la demostración de la aceptabilidad de ese perfil, en función del estado del arte en los campos médicos correspondientes.</p>
<p>2. Alcance de la evaluación clínica</p>	<p>Ver punto 7 de esta guía: "Etapa 0: Definición del alcance y planificación de la evaluación clínica"</p> <p>Este punto debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) La identificación de los DM involucrados en este informe de evaluación clínica, los DM, modelos, tamaños, versiones de software, accesorios, sus nombres de propiedad y nombres de los códigos asignados durante el desarrollo del DM. También el nombre y dirección del fabricante. b) Breve descripción física y química, incluyendo materiales. Indicar si el DM incorpora sustancias medicinales (que ya estén en el mercado o nuevas), tejidos o productos sanguíneos; las características mecánicas y fisicoquímicas; otras características (si el DM es estéril o no estéril, si es radioactivo, etc.); esta descripción debe incluir una imagen o dibujo del DM. c) Las tecnologías utilizadas, ya sea que el DM se basa en una nueva tecnología, una nueva aplicación clínica de una tecnología existente o el resultado del cambio incremental de una tecnología existente. Descripción de aspectos innovadores del DM. d) Grupo al que pertenece el DM en cuestión. Y cómo el DM logra su uso previsto. Además de indicar el posicionamiento del DM en relación con las opciones de tratamiento/manejo/diagnósticos disponibles. e) Descripción exacta del uso previsto tal como se describe en las IDU del DM, con indicaciones médicas exactas (si corresponde) y contraindicaciones; las demandas incorporadas en los materiales promocionales disponibles. El nombre de la enfermedad o afección, la forma clínica, la etapa, la gravedad, los síntomas o aspectos a tratar/manejar/diagnosticar, la población objetivo, el grupo de usuarios objetivo. La aplicación prevista del DM, si el uso es único/reutilizable, invasivo/no invasivo, implantable; la duración del uso o del contacto con el cuerpo, el número máximo de aplicaciones repetidas. La identificación de órganos, tejidos o fluidos corporales que entran en contacto con el DM. Las precauciones. f) Las demandas sobre el desempeño clínico y la seguridad clínica previstas por el fabricante. g) Si el DM, está registrado en una jurisdicción reconocida por el Instituto, si está en el mercado, desde cuándo, en qué regiones, el historial del DM, incluida la fecha de las modificaciones anteriores con los motivos y la descripción de las mismas, los volúmenes de ventas. h) Los cambios desde el último informe, si el DM ha sido modificado, identificación de nuevos DM, modelos, tamaños, software, accesorios, nuevos usos previstos, nuevas demandas, nuevos eventos relacionados con el DM que tengan impacto en la evaluación clínica. i) La identificación de las secciones del informe de evaluación clínica que están relacionadas con la nueva información y que han sido modificadas.

<p>3. Contexto clínico, conocimiento actual, estado del arte</p>	<p>j) Otros aspectos.</p> <p>Ver punto 8: "ETAPA 1: Identificación de los datos", punto 8.4.1: "Fuentes de literatura clínica", punto 8.4.2: "Búsqueda de literatura y protocolo de revisión de literatura. Elementos clave", punto 9: "Evaluación de los datos" y punto 10: "Análisis de los datos clínicos" de esta guía.</p> <p>En este punto se debe incluir:</p> <p>a) La identificación de los campos médicos involucrados/afecciones médicas relevantes.</p> <p>b) Un breve resumen y justificación de la estrategia de búsqueda de literatura aplicada para la recuperación de información sobre el conocimiento actual/estado del arte, incluidas las fuentes utilizadas, las preguntas de búsqueda, los términos de búsqueda, los criterios de selección aplicados al resultado de la búsqueda, las medidas de control de calidad, los resultados, el número y tipo de literatura pertinente encontrada. Así como también, los criterios de evaluación de los datos utilizados.</p> <p>c) Los estándares aplicables y los documentos de orientación.</p> <p>d) La descripción, el curso natural y consecuencias de las condiciones médicas correspondientes. Si hay diferentes formas clínicas, etapas y severidades de las condiciones médicas. La frecuencia en la población general, por grupo de edad, género, etnia, predisposiciones familiares, aspectos genéticos.</p> <p>e) La descripción de las opciones terapéuticas/de manejos/diagnósticos disponibles, contexto histórico y desarrollos, resumen de las ventajas y desventajas de las diferentes opciones, perfiles riesgo/beneficio y limitaciones en relación con las diferentes formas clínicas, etapas y severidades de las condiciones médicas y en relación a diferentes poblaciones blanco. Descripción de los beneficios y riesgos (su naturaleza, extensión, probabilidad, duración y frecuencia), la aceptabilidad de efectos secundarios indeseables y otros riesgos (incluida su naturaleza, gravedad, probabilidad y duración del daño aceptable).</p> <p>f) Los peligros debido a sustancias y tecnologías que podrían ser relevantes para el DM bajo evaluación. Los mecanismos de los daños, los aspectos clínicos de reducción y el manejo de los efectos secundarios y de otros riesgos.</p> <p>g) Los tipos de usuarios, incluyendo las opiniones divergentes de los profesionales sobre el uso de las diferentes opciones médicas y las necesidades médicas insatisfechas.</p>
<p>4. DM bajo evaluación</p>	
<p>4.1. Tipo de evaluación</p>	<p>Señalar si la evaluación clínica se basa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Literatura científica actualmente disponible, y/o - Investigaciones clínicas realizadas o - Si no se considera apropiada la demostración de conformidad con los principios esenciales basados en datos clínicos. <p>Si los datos clínicos no se consideran apropiados, se debe incluir consideraciones en concordancia con el punto 10.3 de esta guía: "Qué hacer cuando no se considera apropiada la demostración de conformidad basada en datos clínicos".</p>
<p>4.2 Demostración de equivalencia (sólo</p>	<p>Ver punto 5.1 de esta guía: "Establecimiento de la equivalencia"</p>

<p>cuando se reclame)</p>	<p>En este punto se debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Identificación del DM de referencia y su fabricante. Nombre exacto, modelos, tamaños, versiones de software, accesorios, etc. Nombre del fabricante. La relación con el DM bajo evaluación (predecesor/sucesor, otros). La situación regulatoria. b) Comparación de las características clínicas, biológicas y técnicas (ver punto 5 de esta guía para más detalles: "Qué es la equivalencia y como demostrarla"). Justificación de la equivalencia, descripción de las características clínicas, biológicas y técnicas relevantes que afectan las propiedades clínicas del DM, diferencias entre el uso previsto del DM bajo evaluación y el DM de referencia (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, grupos de pacientes objetivo, usuarios objetivo, modo de aplicación, duración del uso/número de re-usos, otros), tipo de interacción DM-cuerpo. Elección, justificación y validez de los parámetros y modelos para la determinación de las características no clínicas. c) Identificación de los estudios preclínicos realizados y la literatura utilizada, incluyendo resúmenes concisos de los estudios y la literatura (métodos, resultados, conclusiones de los autores), la evaluación de la calidad metodológica del estudio o documento y la validez científica de la información. d) Tabulaciones comparativas para el DM bajo evaluación, versus el DM de referencia que presenta parámetros relevantes para la evaluación de las tres características. Dibujos comparativos o imágenes del DM bajo evaluación y el DM de referencia que muestren los elementos en contacto con el cuerpo. e) Identificación de las diferencias, evaluación si estas diferencias son esperadas o no influyen el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM y las razones para hacer estas suposiciones. Además, las razones de los supuestos por los que se espera que las diferencias influyan o no en el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM. f) Conclusiones sobre la equivalencia. Si la comparación realizada cubre todos los DM / modelos / tamaños / configuraciones / accesorios y el uso previsto completo del DM bajo evaluación, o solo ciertos DM/ modelos/tamaños/configuraciones/accesorios, o aspectos seleccionados del uso previsto, cuáles. g) Conclusiones de si se demuestra o no la equivalencia; si ésta se demuestra, se debe entregar confirmación de que no se espera que las diferencias afecten el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM bajo evaluación; También se deben describir las limitaciones y defectos o carencias de la equivalencia establecida.
<p>4.3 Datos generados y mantenidos por el fabricante</p>	<p>Ver punto 8.3 de esta guía: "Datos generados y mantenidos por el fabricante".</p>
<p>4.4 Datos clínicos de la literatura</p>	<p>Ver punto 8.4 de esta guía: "Datos recogidos de la literatura", punto 8.4.1: "Fuentes de literatura clínica" y punto 8.4.2: "Búsqueda de literatura y protocolo de revisión de literatura. Elementos clave".</p> <p>Se debe entregar un breve resumen y justificación de la estrategia de búsqueda de literatura, aplicada para la recuperación de los datos clínicos, incluidos los objetivos, las fuentes utilizadas, las preguntas de búsqueda, los términos de búsqueda, los criterios de selección aplicados al resultado de la búsqueda, las medidas de control de calidad, los resultados, el número y tipo de literatura encontrada considerada como pertinente.</p>

<p>4.5 Resumen y evaluación de los datos clínicos</p>	<p>Ver punto 9 de esta guía: <i>“Etapa 2: Evaluación de los datos”</i> y punto 9.4: <i>“Ejemplos de estudios que carecen de validez científica para demostrar el desempeño o la seguridad adecuados”</i></p> <p>Se debe elaborar un resumen y evaluación de los datos clínicos obtenidos a partir de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudios de factibilidad - Investigaciones clínicas esenciales o “pivotaes” - Estudios SCPC - Otros datos de uso <p>Se debe señalar si los resúmenes de los datos clínicos generados y mantenidos por el fabricante y de la literatura científica resultaron adecuados. Se debe incluir un breve resumen de los estudios o referencias (métodos, resultados, conclusión de los autores), evaluación de su calidad metodológica, validez científica de los contenidos, relevancia para la evaluación clínica, ponderación atribuida a los datos, contenidos utilizados (datos de desempeño, datos de seguridad, ambos) razones para rechazar un estudio o un documento y razones para rechazar algunos de sus contenidos.</p>
<p>4.6 Análisis de los datos clínicos</p>	
<p>4.6.1 Requisitos de seguridad</p>	<p>Ver punto 10: <i>Etapa 3: “Análisis de los datos clínicos”</i> y el punto A2.1 del <i>Anexo 2</i> de este documento: <i>“Evaluación de la conformidad con principios de seguridad”</i>.</p> <p>Este punto debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un resumen de la evaluación de conformidad con el principio de seguridad. <p>Se debe entregar un análisis que explique si hay características especiales de diseño que plantean preocupaciones especiales de seguridad (por ejemplo, presencia de componentes medicinales o animales) que se identificaron en la documentación de gestión de riesgos del DM y que requirieron evaluación desde una perspectiva clínica, y si se han abordado adecuadamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si se han abordado adecuadamente los riesgos identificados en la documentación de gestión de riesgos y en la literatura. - Si se han identificado adecuadamente todos los peligros y otra información clínicamente relevante (por ejemplo precauciones clínicas para la reducción de riesgos y manejo clínico de riesgos). - Si se describen adecuadamente en las IDU las características de seguridad y el uso previsto del DM, las capacitaciones del usuario final u otras precauciones (si aplican), los usuarios previstos adecuados y los requisitos de capacitación y otras precauciones. - Si existe una coherencia total entre el conocimiento actual/estado del arte, los datos clínicos disponibles, los materiales de información proporcionados por el fabricante y la documentación de gestión de riesgos del DM en cuestión.
<p>4.6.2 Requisitos de los perfiles riesgo/beneficio aceptables</p>	<p>Ver punto 10 de este documento: <i>Etapa 3: “Análisis de los datos clínicos”</i> y el punto A2.2 del <i>Anexo 2</i> de este documento: <i>“Evaluación de la conformidad con el requisito del perfil riesgo/beneficio aceptable”</i></p> <p>Este punto debe incluir:</p>

	<p>a) Un resumen de la evaluación de conformidad con el requisito del perfil riesgo/beneficio aceptable.</p> <p>b) Un resumen de la experiencia total con el DM, incluidos los números estimados y las características de los pacientes expuestos al DM en investigaciones clínicas, en el SCPC, en otras experiencias de usuarios y en el mercado; duración del seguimiento. Naturaleza, extensión/gravedad, probabilidad/frecuencia, duración de los beneficios para los pacientes y de los efectos secundarios no deseados y otros riesgos. Las justificaciones correspondientes para cada aspecto del uso previsto, si el perfil de riesgo/beneficio es compatible con un alto nivel de protección de la salud y la seguridad, incluyendo sus incertidumbres o preguntas sin respuestas.</p>
<p>4.6.3 Requisitos de desempeño</p>	<p>Ver punto 10 de este documento: <u>Etapa 3</u>: "Análisis de los datos clínicos" y en el punto A2.3 del <u>Anexo 2</u> de este documento: "Evaluación de la conformidad con principios de desempeño".</p> <p>Este punto debe incluir:</p> <p>a) Un resumen de la evaluación de conformidad con los principios de desempeño.</p> <p>b) Una descripción del desempeño clínico. Para cada desempeño previsto, se debe argumentar la medida en que la evaluación de los beneficios es posible en función de los datos disponibles, las limitaciones de los datos, la descripción de las brechas, las incertidumbres o las preguntas sin respuesta y las suposiciones.</p> <p>c) Explicaciones que permitan establecer si los datos disponibles permiten una evaluación adecuada del desempeño, las limitaciones de los datos, las brechas, incertidumbres o preguntas sin respuesta.</p> <p>d) Si existe evidencia clínica suficiente para cada desempeño clínico previsto.</p>
<p>4.6.4 Requisitos de aceptabilidad de efectos adversos</p>	<p>Ver punto 10 de este documento: <u>Etapa 3</u>: "Análisis de los datos clínicos" y en el punto A2.4 del <u>Anexo 2</u> de este documento: "Evaluación de la conformidad con los principios de aceptabilidad de los efectos secundarios indeseables"</p> <p>Este punto debe incluir:</p> <p>a) Un resumen de la evaluación de la conformidad con el principio de aceptabilidad de efectos secundarios indeseables.</p> <p>b) Si los datos disponibles son de cantidad y calidad suficientes para la detección de efectos secundarios indeseables y su frecuencia, limitaciones de los datos, descripción de brechas, incertidumbres o preguntas sin respuesta y suposiciones.</p> <p>c) Si los efectos secundarios indeseables son aceptables, con sus justificaciones correspondientes.</p>
<p>5. Conclusiones</p>	<p>Ver punto 11 de este documento: <u>Etapa 4</u>: "El Informe de Evaluación Clínica".</p> <p>Este punto debe incluir:</p> <p>a) Una declaración adecuada sobre el cumplimiento de los principios esenciales.</p> <p>b) La aceptabilidad del perfil de riesgo/beneficio de acuerdo con el conocimiento actual/estado del arte en los campos médicos correspondientes y según las alternativas médicas disponibles.</p> <p>c) La pertinencia de los materiales de información suministrados</p>

	<p>por el fabricante, si son adecuados el uso previsto y las medidas de reducción de riesgo; discrepancias.</p> <p>d) Idoneidad del dispositivo, incluyendo las IDU para los usuarios previstos y los aspectos de usabilidad; discrepancias.</p> <p>e) Pertinencia de las demandas previstas por el fabricante; discrepancias.</p> <p>f) Si existe coherencia entre los datos clínicos, los materiales de información proporcionados por el fabricante, la documentación de gestión de riesgos para el DM bajo evaluación; discrepancias.</p> <p>g) Si existe coherencia entre los documentos y el conocimiento actual/estado del arte; discrepancias.</p> <p>h) Descripción de los riesgos e incertidumbres residuales o preguntas sin respuesta, si estos son aceptables para el registro sanitario y cómo se deben seguir durante el Seguimiento Clínico Post-Comercialización (incertidumbres con respecto al desempeño a mediano y largo plazo, seguridad en el uso generalizado, riesgos residuales como efectos secundarios no deseados, efectos y complicaciones que ocurren a tasas por debajo de las posibilidades de detección de los datos clínicos actualmente disponibles, otros). Indicar si estos riesgos e incertidumbres ya se están abordando en las actividades del Seguimiento Clínico Post-Comercialización en curso, por ejemplo, en los estudios de SCPC. O, en su defecto, si se deben prever actividades nuevas o adicionales del Seguimiento Clínico Post-Comercialización, incluidos los estudios de SCPC.</p>
6. Fecha de la próxima evaluación clínica	Ver punto 4.5 de esta guía: "Actualización de la Evaluación Clínica".
7. Fechas y firmas	<p>Ver punto 11 de este documento: <u>Etapa 4: "El Informe de Evaluación Clínica"</u>.</p> <p>Este punto debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fecha del informe de evaluación clínica. - Declaración de que los evaluadores están conformes con los contenidos del informe. Fechas, nombres y firmas de los evaluadores. - Liberación final por parte del fabricante. Fecha, nombre y firma.
8. Calificación de los evaluadores responsables	Ver punto 4.8 de esta guía: "Responsables de la Evaluación Clínica".
9. Referencias Bibliográficas	Ver punto 11 de este documento: <u>Etapa 4: "El Informe de Evaluación Clínica"</u> .

12. Referencias Bibliográficas

- a) Guidelines on clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC. European Commission (MEDDEV 2.7/1 rev 4); Junio 2016
(<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/17522/attachments/1/translations/en/renditions/native>)
- b) Guidelines on clinical evaluation: Proposed Document IMDRF MDCE WG (PD1)/N55 (formerly GHTE/SG5/N1R8:2007); International Medical Device Regulators Forum; 05 April 2019
<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/consultations/imdrf-clinical-evaluation-mdce-190405.pdf>
- c) ISO 14155, Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good Clinical Practice; 2011.

- d) Lesaffre, Emmanuel, et al. "The Design and Analysis of Split-Mouth Studies: What Statisticians and Clinicians Should Know." *Statistics in Medicine*, vol. 28, no. 28, Oct. 2009, pp. 3470–3482., doi:10.1002/sim.3634. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536744>)
- e) Guest, Greg, and Emily E. Namey. "Public Health Research Methods". SAGE, 2015 (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/node/57562/>)
- f) Versión borrador de nuevo Reglamento de Dispositivos Médicos del Instituto de Salud Pública de Chile.
- g) Clinical Evaluation. Asian Harmonization Working Party; 2015 (<http://www.ahwp.info/sites/default/files/ahwp-files/7 Documents/7 Final Documents/AHWP-WG5 Clinical%20Evaluation FINAL.pdf>).
- h) Australian regulatory guidelines for medical devices. Australia: Therapeutic Goods Administration; 2015 (<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/devices-argmd-01.pdf>)
- i) Gupta, Sandeep K. "Intention-to-Treat Concept: A Review." *Perspectives in Clinical Research*, vol. 2, no. 3, 2011, pp. 109–112., doi:10.4103/2229-3485.83221. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159210/>)
- j) Kramme Rüdiger, et al. *Springer Handbook of Medical Technology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011 (<https://www.springer.com/us/book/9783540746577>)
- k) ISO 9241, Ergonomics of human-system interaction—part 11: Usability: Definitions and Concepts; 2018.
- l) IEC 62366-parte 1, Medical devices—Part 1: Application of usability engineering to medical devices; 2015
- m) IEC 60601—1-6, Medical electrical equipment-Part 1-6: General requirements for basic safety and essential performance-collateral standard: Usability; 2010
- n) Katta, Jayanth. "Post Market Surveillance (including PMCF), common non compliances". British Standards Institution; 2015 (presentación en PDF) (<https://www.bsigroup.com/meddev/LocalFiles/nl-NL/Events/BSI-md-UK-roadshow-post-production-phase-feb-2015-presentation-UK-EN.pdf>)
- o) Effective post-market surveillance. United Kingdom: British Standards Institution; 2014 (<https://www.bsigroup.com/meddev/LocalFiles/en-US/Whitepapers/WP-Post-market-surveillance.pdf>)
- p) Contrato interadministrativo No. 698 de 2011, Universidad Nacional de Colombia – INVIMA: Sistemas de gestión de riesgo clínico para el mejoramiento de la calidad de la atención en instituciones hospitalarias. Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos; 2011 (<https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/memorias/sistema%20de%20aestacion%20del%20riesgo%20clinico%20%20revisión%20sistemática%20de%20literatura.pdf>)
- q) Reglamento 745 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los productos sanitarios; Unión Europea; 2017 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=uriserv:OJ.L .2017.117.01.0001.01.SPA>)
- r) China FDA Technical guidance for clinical evaluation of medical devices. Traducción por Brandwood Biomedical Pty Ltd. Australia; 2015 (http://134t7045rwaf19lphb29libk9d3.wpenqine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/sites/11/2017/07/CFDA-Clinical-Evaluation-Technical-Guidance_EN.pdf)
- s) Schardt, Connie, et al. "Utilization of the PICO Framework to Improve Searching PubMed for Clinical Questions." *BMC Medical Informatics and Decision Making*, vol. 7, no. 1, 2007, doi: 10.1186/1472-6947-7-16. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904193/>)
- t) Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. (https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf)

- u) *Guidelines on post market clinical follow-up studies: a guide for manufacturers and notified bodies.* European Commission; 2012 (<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10334/attachments/1/translations/en/renditions/native>)
- v) *Post Market Clinical Follow-Up Studies. Asian Harmonization Working Party; 2017* ([http://www.ahwp.info/sites/default/files/ahwp-files/8 Call for Comments/AHWP-WG5/PROPOSED%20FINAL Post%20Market%20Clinical%20Follow-Up%20Studies.pdf](http://www.ahwp.info/sites/default/files/ahwp-files/8%20Call%20for%20Comments/AHWP-WG5/PROPOSED%20FINAL%20Post%20Market%20Clinical%20Follow-Up%20Studies.pdf))
- w) *Guía de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño de los Dispositivos Médicos, incluidos los Dispositivos Médicos de Diagnóstico in vitro.* Instituto de Salud Pública de Chile. Primera Edición. Marzo 2019. <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Gu%C3%ADa%20de%20Principios%20Esenciales%20de%20Seguridad%20y%20Desempe%C3%B1o%20DM%20Y%20DMDIV.pdf>

ANEXOS

Anexo N°1:

DM para necesidades médicas no satisfechas

Los DM para necesidades médicas no satisfechas, Al igual que todos los DM, deben cumplir con los 'Principios Esenciales' para ser registrados. Los evaluadores deben evaluar si los DM entregan beneficios clínicos a los pacientes para:

- a) *condiciones médicas que amenazan la vida o causan un deterioro permanente de una función del cuerpo, y*
- b) *para las cuales las alternativas médicas actuales son insuficientes o conllevan riesgos significativos.*

Estos DM serán referidos como "productos innovadores" en este Anexo.

A1.1) Productos innovadores

- a) *En casos excepcionales, se pueden justificar niveles relativamente altos de incertidumbre para lograr beneficios importantes para los pacientes. En tales casos, el acceso al mercado del DM se puede otorgar sobre la base de evidencia clínica limitada, por ejemplo:*
 - a.1) *experiencia disponible de programas de exención humanitaria/uso compasivo, uso de DM a medida, resultados de estudios de factibilidad;*
 - a.2) *datos limitados a largo plazo.*
- b) *Además de los aspectos generales descritos en esta guía, los evaluadores deben divulgar completamente la situación y abordar los siguientes puntos en el IEC:*
 - b.1) *el uso previsto exacto, incluida la indicación médica (si corresponde al DM), para el que se desarrolló el DM y si los riesgos e incertidumbres residuales o preguntas sin respuesta se consideran aceptables en esta indicación (a menudo una indicación de nicho);*
 - b.2) *explicaciones de por qué las alternativas médicas actuales se consideran insuficientes o conllevan riesgos significativos;*
 - b.3) *explicación de los beneficios entregados por el DM bajo evaluación;*
 - b.4) *si las IDU describen claramente:*

- el uso previsto exacto (incluidas las indicaciones médicas) y cualquier limitación,
- la experiencia clínica limitada,
- incertidumbres o preguntas sin respuesta sobre riesgos residuales y beneficios para los pacientes

b.5) la necesidad de establecer un plan riguroso de SCPC con información sobre:

- el tipo y la calidad de los datos que se deben generar en la fase post-mercado para evaluar el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM;
- cómo generar datos de manera oportuna y aspectos de los mismos, incluyendo las proyecciones sobre el número de pacientes que serán tratados con el DM por año;
- en los siguientes casos, el fabricante debe procurar incluir a todos los pacientes en los estudios de SCPC:
 - un DM que implique riesgos significativos (es decir, que se espera que cause eventos adversos serios), o
 - un DM para enfermedades raras.

b.6) la necesidad de actualizar activamente el IEC cuando se disponga de nueva información significativa, y de acuerdo con el punto 4.5.3 de esta guía: "Consideraciones generales en la actualización de la evaluación clínica"

A1.2 Productos subsiguientes:

Los DM que ingresan al mercado después de un DM que representa un avance terapéutico/diagnóstico innovador, no se pueden juzgar con los mismos criterios que se detallaron anteriormente para los DM innovadores. Al realizar una evaluación clínica para estos DM, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- a) cuando un DM ingresa al mercado después de un DM que representa un avance terapéutico/diagnóstico innovador, es probable que la evidencia clínica esté evolucionando rápidamente desde que se lanzó el primer DM innovador,
- b) con el conjunto de evidencia en evolución, no se puede legitimar la entrada al mercado del DM subsiguiente con una gran incertidumbre,
- c) si se requieren datos de SPC, también deberían preverse estudios de SCPC para los DM que ingresan al mercado luego de un DM que representa un avance terapéutico/diagnóstico innovador.

Anexo N° 2: Análisis de los datos clínicos

Si bien este anexo describe las necesidades de la evaluación clínica, puede haber principios esenciales adicionales que necesiten el respaldo de evidencia clínica suficiente para la evaluación de la conformidad.

A2.1) Evaluación de la conformidad con principios de seguridad

Los materiales de información proporcionados por el fabricante (incluido el rotulado, las IDU, los materiales promocionales disponibles, entre los cuales están los documentos acompañantes posiblemente previstos por el fabricante) deben ser revisados para garantizar que sean coherentes con los datos clínicos pertinentes evaluados en el punto 9, Etapa 2: "Evaluación de los datos" de

esta guía y que todos los riesgos, la información sobre mitigación de riesgos y cualquier otra información clínicamente relevante han sido identificadas de manera apropiada.

a) Entrada desde la gestión de riesgos y uso de estándares:

- a.1)** *Los documentos de la gestión de riesgos deben determinar si todos los riesgos identificados están cubiertos en su totalidad por estándares armonizados u otros estándares relevantes, o si hay brechas que deben ser cubiertas por los datos clínicos.*
- a.2)** *Los documentos de gestión de riesgos deben determinar si todos los riesgos identificados, relacionados con el tratamiento del paciente, el método de operación del DM o los riesgos relacionados con la usabilidad han sido minimizados o bien, si hay dudas que se deban resolver sobre los riesgos clínicos.*
- a.3)** *En general, se espera que los estándares armonizados se apliquen por completo para otorgar una presunción de conformidad.*
- a.4)** *Si los desarrollos técnicos proporcionan un nivel de seguridad mayor que los estándares armonizados actuales, entonces se debe priorizar el mayor nivel de seguridad para cumplir con los Principios Esenciales. Ello con el propósito de reducir los riesgos tanto como sea posible, de modo que esos riesgos sean compatibles con un alto nivel de protección y seguridad de la salud, y que los efectos secundarios sean aceptables.*

b) Ejemplos:

- b.1)** *Los riesgos eléctricos deben estar cubiertos mediante el cumplimiento del estándar IEC 60601-1 y los estándares colaterales aplicables a los equipos eléctricos médicos, de modo que el DM no comprometa la seguridad y la salud de los pacientes o usuarios. En estas circunstancias, los riesgos residuales con respecto a los riesgos eléctricos son aceptables y no se necesitan datos clínicos adicionales, a menos que se detecten problemas negativos durante las actividades de SPC.*
- b.2)** *Se espera que se apliquen estándares armonizados de usabilidad (IEC 62366-Parte 1) y, si corresponde, IEC 60601-1-6) para garantizar que los aspectos de usabilidad sean tomados en consideración durante el desarrollo del DM. Sin embargo, estos no entregan orientación sobre un nivel de diseño detallado, al mismo tiempo que se sabe que los aspectos de usabilidad causan incidentes o contribuyen a ellos en gran medida. Por lo tanto, es posible que se necesiten datos clínicos para demostrar que el riesgo de un uso equivocado - debido a las características ergonómicas del DM y del entorno en el cual éste se pretende utilizar- se ha reducido lo más posible.*

A2.2) Evaluación de la conformidad con el requisito de perfil riesgo/beneficio aceptable

Se espera,

- *que la evaluación clínica demuestre que cualquier riesgo que pueda estar asociado con el uso previsto sea mínimo y aceptable cuando se compara con los beneficios para el paciente y sea compatible con un alto nivel de protección de la salud y la seguridad; y*
- *que las IDU describan correctamente el uso previsto del DM, como soporte de evidencia clínica suficiente; y*
- *que las IDU contengan información correcta para reducir el riesgo de error en el uso del DM en cuestión, información sobre los riesgos residuales y su gestión, respaldada por suficiente evidencia clínica (por ejemplo: instrucciones de manejo, descripción de riesgos,*

advertencias, precauciones, contraindicaciones, instrucciones para manejar situaciones indeseables previsibles).

a) Evaluación de la descripción del uso previsto del DM

Se deben revisar los materiales de información suministrados por el fabricante (incluyendo los rótulos, las IDU, los materiales promocionales disponibles, entre los cuales están los documentos de acompañamiento posiblemente previstos por el fabricante). Los evaluadores deben evaluar si la descripción proporcionada por el fabricante identifica correctamente aquellas condiciones médicas y grupos objetivo para los cuales se ha demostrado la conformidad con los principios esenciales relevantes al DM en particular a través de evidencia clínica suficiente. Al leer las IDU, no debe haber incertidumbre para los usuarios sobre cuándo una determinada afección médica o una indicación médica o una población objetivo están cubiertas o aprobadas por el registro sanitario o cuando quedan bajo la entera responsabilidad del usuario (uso fuera del rotulado del DM).

b) Evaluación de los beneficios del DM para el paciente

Los impactos positivos de un DM en la salud de un individuo deben ser significativos (relevantes para el paciente) y mensurables. Se deben considerar la naturaleza, la extensión, la probabilidad y la duración de los beneficios. Los beneficios pueden incluir:

- b.1) impacto positivo en el resultado clínico (tal como la probabilidad reducida de resultados adversos, por ejemplo: mortalidad, morbilidad o mejora de una función corporal deteriorada),*
- b.2) la calidad de vida del paciente (mejoras significativas, que incluyen la simplificación de la atención o la mejora del tratamiento clínico de los pacientes, la mejora de las funciones corporales proporcionando alivio de los síntomas),*
- b.3) los resultados relacionados con el diagnóstico (tales como permitir que se entregue un diagnóstico correcto, permitir diagnósticos más tempranos de enfermedades o de detalles específicos de algunas enfermedades, o identificar pacientes más propensos a responder a una terapia dada),*
- b.4) el impacto positivo de los DM de diagnóstico sobre los resultados clínicos, o*
- b.5) el impacto en la salud pública (tales como la capacidad de un DM de diagnóstico para identificar una enfermedad específica y, por lo tanto, prevenir su propagación, identificar fases, etapas, ubicación, gravedad o variantes de la enfermedad y predecir el futuro inicio de la enfermedad).*

c) Cuantificación de los beneficios a los pacientes

Es indispensable definir los criterios de valoración específicos para establecer investigaciones clínicas y realizar correctamente la identificación, evaluación y análisis de los datos clínicos.

- c.1) Generalmente los beneficios se evalúan usando una escala o de acuerdo con criterios de valoración o criterios específicos (tipos de beneficios), o evaluando si se alcanzó un umbral de salud previamente identificado.*
- c.2) Se debe discutir y justificar la relevancia clínica de los cambios antes señalados.*
- c.3) Idealmente, estos parámetros deben ser relevantes directamente desde el punto de vista clínico.*
- c.4) En ciertos casos, se pueden asumir beneficios cuando se cumplen criterios de valoración sustitutos validados (tales como la obtención de ciertos resultados*

mediante pruebas de laboratorio o de mediciones de propiedades anatómicas o fisiológicas).

- c.5) Basándose en el estado actual del conocimiento médico, los evaluadores deben justificar y documentar la relevancia clínica de los criterios de valoración utilizados para la evaluación clínica de un DM y demostrar la validez de todos los criterios de valoración sustitutos (cuando estos se han utilizado).*

La probabilidad de que el paciente experimente uno o más beneficios es otro aspecto importante de la evaluación de los beneficios y el desempeño clínico de un DM:

- c.6) En base a los datos clínicos proporcionados y a un enfoque estadístico sólido, se debe hacer una predicción razonable de la proporción de "respondedores" fuera del grupo objetivo o de los subgrupos.*
- c.7) Los datos pueden mostrar que solamente una pequeña proporción de pacientes en la población objetivo pueden experimentar un beneficio, o, por otro lado, que toda la población objetivo de pacientes puede experimentar un beneficio. También es posible que los datos muestren que es probable que diferentes subgrupos de pacientes experimenten diferentes beneficios o niveles diferentes del mismo beneficio.*
- c.8) Si se pueden identificar subgrupos, el DM en cuestión puede estar indicado solamente para esos subgrupos.*
- c.9) Sin embargo, en algunos casos, no se pueden identificar subgrupos. La magnitud y la probabilidad de los beneficios clínicos se deberán reunir cuando los beneficios sean evaluados comparativamente con los riesgos.*
- c.10) Pueden surgir diferentes consideraciones cuando un gran beneficio es experimentado por una pequeña proporción de sujetos o un pequeño beneficio sea experimentado por una gran proporción de sujetos. Por ejemplo, un gran beneficio, a pesar de ser experimentado por un reducido número de sujetos, puede ser lo suficientemente importante como para superar los riesgos, mientras que un pequeño beneficio puede no ser tal, a menos que lo experimente una gran población de sujetos.*

Respecto de la duración del efecto (es decir, cuánto tiempo se espera que el beneficio dure para el paciente, si es aplicable al DM en cuestión):

- c.11) Se debe caracterizar la duración basándose en datos clínicos sólidos y enfoques estadísticos apropiados.*
- c.12) El SCPC será decisivo para refinar y corroborar predicciones razonables a lo largo del tiempo.*
- c.13) El modo de acción puede desempeñar un rol importante: algunos tratamientos son curativos, mientras que otros pueden necesitar repetirse con frecuencia a lo largo de la vida del paciente.*
- c.14) La duración del efecto de un tratamiento, en la medida en que se conozca, puede influir directamente en cómo se define su beneficio. Los tratamientos que se deben repetir a lo largo del tiempo pueden presentar grandes riesgos, o el beneficio experimentado puede disminuir cada vez que se repite el tratamiento.*
- c.15) La evaluación de la duración del efecto debe tener en cuenta el conocimiento actual/estado del arte y las alternativas disponibles.*

d) Evaluación de los riesgos clínicos de los DM

Se espera que los documentos de gestión de riesgos identifiquen los riesgos asociados con el DM y cómo dichos riesgos han sido abordados. Se espera que la evaluación clínica aborde la importancia de cualquier riesgo que persista después de que el fabricante ha empleado estrategias de mitigación de riesgos de diseño.

Los informes de SPC deben ser compilados por el fabricante y además deben incluir detalles del estado regulatorio del DM (países en los que se comercializa el DM y fecha de inicio de la puesta en el mercado), acciones regulatorias llevadas a cabo durante el período del informe (por ejemplo, retiros y notificaciones), una tabulación de incidentes (eventos/incidentes adversos particularmente graves, incluidas muertes, estratificadas según si el fabricante los considera relacionados o no con el DM) y estimaciones de la incidencia de los incidentes.

Generalmente, los datos post-comercialización sobre incidentes son más significativos cuando se relacionan con el uso, pero se necesita precaución. La cantidad de informes de usuarios en el sistema de vigilancia de los DM puede variar considerablemente entre los países, los usuarios y los tipos de incidentes. Se espera una cantidad considerable de sub-notificaciones por parte de los usuarios. Sin embargo, los análisis de los datos dentro de estos informes pueden, para algunos DM, proporcionar una seguridad razonable de su seguridad y su desempeño clínico.

Puede ser útil entregar una tabla que resuma los incidentes relacionados con el DM en cuestión, prestando especial atención a los eventos adversos/incidentes serios, con comentarios sobre si los incidentes relacionados con el DM observados son predecibles en función del modo de acción del DM.

Para demostrar el alcance de los probables riesgos/daños se deben abordar, individualmente y en conjunto, los siguientes factores:

d.1) *La gravedad de la naturaleza, el número y las tasas de eventos dañinos asociados con el uso del DM:*

- *Incidentes/eventos adversos serios relacionados con el DM: aquellos eventos que pueden haber sido o fueron atribuidos al uso del DM y que produjeron una lesión o enfermedad que puso en riesgo la vida, dando como resultado un deterioro o daño permanente al cuerpo, o que requiere atención médica o una intervención quirúrgica para prevenir el daño permanente al cuerpo.*
- *Eventos perjudiciales no serios/no denunciados relacionados con el DM: aquellos eventos que pueden haber sido o fueron atribuidos al uso del DM y que no cumplen los criterios para su clasificación como incidentes/eventos adversos serios relacionados con el DM.*
- *Incidentes relacionados con el procedimiento: Daño al paciente que resulta del uso del DM pero que no es causado por el DM en sí. Por ejemplo, complicaciones relacionadas con la anestesia asociadas con la implantación de un DM.*

d.2) *La probabilidad de un evento dañino: la proporción de la población prevista que se esperaría que experimentara un evento dañino; si un evento ocurre una vez o repetidamente puede tenerse en cuenta en la medición de la probabilidad.*

d.3) *La duración de los eventos dañinos (es decir, cuánto duran las consecuencias adversas): algunos DM pueden causar un daño temporal leve; algunos DM pueden causar daños repetidos pero reversibles; y otros DM pueden causar lesiones permanentes y debilitantes. Se debe considerar la gravedad del daño junto con su duración.*

d.4) *El riesgo de resultados falsos positivos o falsos negativos para DM de diagnóstico:*

- si un DM de diagnóstico da un resultado falso positivo, el paciente, por ejemplo, puede recibir un tratamiento innecesario e incurrir en todos los riesgos que acompañan a ese tratamiento, o puede ser incorrectamente diagnosticado con una enfermedad grave;
 - si un DM de diagnóstico arroja un resultado falso negativo, es posible que el paciente no reciba un tratamiento efectivo (perdiendo así los beneficios que confiere el tratamiento), o podría no ser diagnosticado con la enfermedad o condición correcta;
 - otros riesgos asociados con falsos positivos y falsos negativos.
- d.5)** También es importante observar la totalidad de los eventos dañinos asociados con el DM. Se debe considerar la cantidad de diferentes tipos de eventos dañinos que pueden resultar del uso del DM y la severidad de sus efectos agregados. Cuando ocurren simultáneamente múltiples eventos dañinos, estos tienen un mayor efecto agregado.
- d.6)** Comentarios específicamente asociados a cualquier información clínica que identifique riesgos no considerados previamente en la documentación de gestión de riesgos, describiendo cualquier mitigación adicional requerida (por ejemplo, modificación del diseño, modificación de los materiales de información suministrados por el fabricante, tales como la inclusión de contraindicaciones en las IDU).
- e)** Evaluación de la aceptabilidad del perfil riesgo/beneficio: Para ello se debe:
- e.1)** Evaluar si los datos clínicos sobre los beneficios y riesgos son aceptables para todas las afecciones médicas y poblaciones objetivo cubiertas por el uso previsto, en comparación con el estado del arte en el campo médico correspondiente, y si se deben considerar limitaciones para algunas poblaciones y/o condiciones médicas.
- e.2)** Por lo tanto, es necesario identificar y definir el conocimiento/estado del arte actual, posiblemente también para DM de referencia relevantes y alternativas médicas disponibles para la población objetivo. Por lo general, la documentación del historial clínico debe incluir la siguiente información:
- Antecedentes clínicos:
 - información sobre las condiciones clínicas a tratar, gestionar o diagnosticar
 - prevalencia de las condiciones
 - curso natural de las condiciones
 - Otros DM, alternativas médicas disponibles para la población objetivo, incluida la evidencia del desempeño y la seguridad clínicas:
 - tratamientos históricos
 - opciones médicas disponibles para la población objetivo (incluidas las conservadoras, quirúrgicas y farmacológicas)
 - DM existentes, DM de referencia
- e.3)** Se necesita suficiente detalle de los antecedentes clínicos para que el estado del arte se pueda caracterizar con precisión en términos del desempeño clínico y el perfil de seguridad clínica. La selección de los datos clínicos que caracteriza el estado del arte debe ser objetiva y no selectiva de los datos sobre la base de ser favorable para el DM en cuestión. Se debe proporcionar información sobre enfoques alternativos que se han utilizado o considerado y sus beneficios y desventajas. Se deben identificar las deficiencias en las terapias actuales, a partir de una revisión crítica e integral de la literatura relevante publicada. La revisión de la literatura debe demostrar si el DM aborda una brecha significativa en la provisión de la atención médica. Cuando no existe tal necesidad clínica, la solución de diseño debe mostrar un perfil de

riesgo/beneficio mejorado o al menos equivalente, en comparación con los productos o terapias existentes.

- e.4) En las IDU del DM se debe describir claramente si la comparación del tratamiento versus la terapia aceptada no está disponible en el momento de la comercialización.
- e.5) Incluso si un DM no puede competir con un tratamiento de primera línea o el mejor en su clase, se puede agregar a la cartera de tratamientos aceptables, ya que incluso un tratamiento de primera línea probablemente tendrá contraindicaciones o "no respondedores".
- e.6) Los DM, que no sean los mejores en su clase, pueden proporcionar suficiente evidencia clínica para un perfil riesgo/beneficio aceptable para subgrupos específicos definidos o incluso un desempeño clínico superior en condiciones específicas (por ejemplo, condiciones de emergencia en el exterior).
- e.7) Se debe especificar adecuadamente la posición del DM dentro de la cartera de tratamiento en el IEC y otra documentación relevante.

Ejemplo: Un sistema para la estimulación cerebral profunda tiene una efectividad probada para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, la implantación de electrodos en el cerebro está asociada a riesgos importantes. Las opciones de tratamiento menos invasivas están disponibles para los pacientes que sufren de depresión. Teniendo en cuenta la cartera de tratamientos disponibles, el fabricante ha limitado la indicación médica del DM a "depresión resistente a la terapia", que se refleja en la IDU y en otra documentación relevante.

A2.3) Evaluación de la conformidad con principios de desempeño

Los DM deben alcanzar los desempeños previstos por el fabricante. Se debe demostrar la capacidad de un DM para alcanzar su uso previsto, tal como lo afirma el fabricante, incluidos los efectos médicos directos o indirectos en los seres humanos, así como el beneficio clínico para los pacientes que resultan de las características técnicas o funcionales, incluidas las características de diagnóstico de un DM, cuando se utiliza según lo previsto por el fabricante.

- a) El desempeño clínico incluye cualquier demanda sobre las propiedades clínicas y la seguridad del DM que el fabricante pretende incluir. Se espera:
 - a.1) que los DM alcancen su desempeño previsto durante las condiciones normales de uso, y
 - a.2) que los desempeños previstos estén respaldados por suficiente evidencia clínica.
- b) La evaluación del desempeño clínico puede variar ampliamente entre los grupos de DM, especialmente entre DM terapéuticos y de diagnóstico. La siguiente lista proporciona ejemplos de datos de desempeño relevantes, particularmente para DM de diagnóstico:
 - b.1) reproducibilidad de adquisición independiente de imágenes (mismo paciente, misma máquina, diferente operador e intérprete).
 - b.2) reproducibilidad de informes independientes de imágenes (el mismo paciente, la misma máquina, mismas imágenes, diferentes intérpretes/analizadores).
 - b.3) sensibilidad diagnóstica y especificidad de la prueba para indicaciones clínicas principales; valores predictivos positivos y negativos según las diferentes probabilidades previas a la prueba.
 - b.4) comparaciones del desempeño de nuevas iteraciones de software de diagnóstico con versiones de software anteriores.

- b.5) valores normales por edad y sexo, que cubren todos los grupos en los que se puede usar el sistema de diagnóstico.*

A2.4) Evaluación de la conformidad con los principios de aceptabilidad de los efectos secundarios indeseables

Cualquier efecto secundario indeseable debe constituir un riesgo aceptable cuando se compara con los desempeños previstos.

Para evaluar la aceptabilidad de los efectos secundarios de un DM:

- a) es necesario disponer de datos clínicos para la evaluación de la naturaleza, la severidad y la frecuencia de posibles efectos secundarios indeseables;*
- b) los datos clínicos deben contener un número adecuado de observaciones (por ejemplo, de investigaciones clínicas o de SPC) para garantizar la validez científica de las conclusiones relacionadas con los efectos secundarios indeseables y el desempeño del DM en cuestión;*
- c) para evaluar si los efectos secundarios indeseables son aceptables, se debe considerar el estado del arte, incluidas las propiedades de los DM de referencia y las alternativas médicas actualmente disponibles para los pacientes y la referencia a los criterios objetivos de desempeño de los estándares aplicables y los documentos de orientación.*

Si no hay datos clínicos o existe un número insuficiente de observaciones, no se cumple la conformidad con el requisito de aceptabilidad de los efectos secundarios indeseables.

Anexo N° 3:

Lista de verificación para la liberación del informe de evaluación clínica

Para la liberación de un IEC, se deben verificar los siguientes aspectos:

- a) ¿Puede leer y comprender el informe una tercera persona? ¿El IEC proporciona detalles suficientes para comprender los datos disponibles, todos los supuestos realizados y todas las conclusiones a las que se llegó?*
- b) ¿se mencionan y se resumen adecuadamente en el informe todos los datos clínicos que se han generado y estos son conservados por el fabricante?*
- c) Si se reclama la equivalencia,*
 - c.1) ¿está incluida en el informe la demostración de la equivalencia?*
 - c.2) ¿el informe revela todas las diferencias entre el DM evaluado y el DM equivalente?*
 - c.3) ¿en el informe se explica por qué no se espera que las diferencias afecten el desempeño clínico y la seguridad clínica del DM?*
- d) Si el DM ya se encuentra en el mercado de jurisdicciones reconocidas por Chile, ¿se han tenido en cuenta los últimos datos de SPC/SCPC y se han resumido y referenciado en el informe?*
- e) Con respecto al conocimiento actual/estado del arte:*

- e.1) *¿el informe se ha actualizado?*
- e.2) *¿se resume en el informe y está adecuadamente comprobado por la literatura el conocimiento actual/estado del arte?*
- e.3) *¿el contenido del informe es coherente con el conocimiento actual/estado del arte?*
- e.4) *¿el informe explica por qué el perfil de riesgo/beneficio y los efectos secundarios indeseables son aceptables en relación con el conocimiento actual/estado del arte?*

- f) *Si el informe abarca varios modelos/tamaños/configuraciones y/o diferentes situaciones clínicas, ¿hay suficiente evidencia clínica y las conclusiones del informe son correctas para:*
 - f.1) *¿todos los DM?*
 - f.2) *¿todos sus tamaños, modelos y configuraciones? (incluido el tamaño más pequeño/más grande, la dosis más alta/más baja, etc.)*
 - f.3) *¿cada indicación médica? (tal como se describe en las IDU/que no estén excluidas mediante contraindicaciones)*
 - f.4) *¿toda la población objetivo? (desde bebés prematuros hasta ancianos, hombres y mujeres, etc., si no están restringidos en las IDU)*
 - f.5) *¿cada forma, etapa y gravedad de la condición médica, según corresponda? (incluidas las formas más graves/más benignas, etapa aguda/crónica, si no están excluidas en las IDU)*
 - f.6) *¿todos los usuarios previstos? (incluidos los usuarios no especializados, si no están excluidos en la IDU, y cualquier grupo de usuarios inusuales)*
 - f.7) *¿todo el tiempo de uso del DM, incluida la cantidad máxima de exposiciones repetidas? (según lo permitido por las IDU)*
 - f.8) *si hay alguna discrepancia con respecto a lo anterior, ¿están identificadas en las conclusiones del informe?*

- g) *¿Se ha establecido claramente la conformidad con cada uno de los “Principios Esenciales Específicos” (ver Anexo N°2: “Análisis de los datos clínicos: Cumplimiento de los Principios Esenciales Específicos”) y todas las discrepancias se identifican en las conclusiones del informe?*

- h) *¿Los materiales de información suministrados por el fabricante son coherentes con los contenidos del informe y todas las discrepancias se identifican en las conclusiones del informe?*

- i) *¿Las conclusiones del informe identifican todos los riesgos e incertidumbres residuales o preguntas sin respuesta que deberían abordarse en los estudios de SPC/SCPC?*

- j) *¿El informe está fechado?*

- k) *¿La cualificación de los evaluadores está incluida en el informe y es correcta?*

- l) *¿El fabricante dispone de los Currículum Vitae y de las declaraciones de intereses actualizados de cada uno de los evaluadores?*

Anexo N° 4:
Declaración de intereses de los evaluadores

A.4.1) Las declaraciones de intereses de los evaluadores deben ser elaboradas y sustentadas por el fabricante y cubrir intereses financieros relevantes que estén fuera del trabajo como evaluador.

A.4.2) Las declaraciones de intereses deben contener afirmaciones que aclaren el alcance de la declaración.

Por ejemplo:

- el período de tiempo considerado (por ejemplo, subvenciones, fuentes de ingresos o beneficios pagados o prometidos a pagar durante los 36 meses anteriores a la evaluación)

Los contenidos que generalmente se incluyen en la declaración de intereses de un evaluador son:

- empleo por el fabricante,
- participación como investigador en estudios clínicos o en pruebas preclínicas del DM en cuestión,
- propiedad/participación accionaria posiblemente afectada por el resultado de la evaluación,
- subvenciones patrocinadas por el fabricante,
- beneficios tales como gastos de viajes y hospedaje (si está más allá de lo razonablemente necesario para el trabajo como empleado del fabricante o evaluador externo),
- intereses en relación con la fabricación del DM o sus componentes,
- intereses relacionados con la propiedad intelectual, como patentes, derechos de autor y regalías (ya sean pendientes, emitidos o autorizados) que posiblemente se vean afectados por el resultado de la evaluación clínica del DM en cuestión,
- otros intereses o fuentes de ingresos posiblemente afectados por el resultado de la evaluación clínica del DM en cuestión.

A.4.3) La declaración de intereses debe ser fechada y firmada por el evaluador y el fabricante.

Anexo N° 5:
Seguimiento Clínico Post-Comercialización (SCPC)

A.5.1 ¿Qué es?

El seguimiento clínico post-comercialización se entiende como un proceso continuo, consistente en actualizar la evaluación clínica a la que se refiere la presente guía. Se debe incluir en el plan de seguimiento post-comercialización del fabricante. A la hora de llevar a cabo el SCPC, el fabricante debe recoger y evaluar de manera proactiva los datos clínicos del uso en humanos de un DM que tiene registro sanitario en el país y que está siendo comercializado o puesto en servicio. Esto se debe hacer basándose en el uso previsto del DM, establecido en el procedimiento de evaluación de la conformidad correspondiente, para confirmar la seguridad y el desempeño del DM durante toda la vida útil prevista, garantizar la aceptabilidad continua de los riesgos identificados y detectar los riesgos emergentes a la luz de pruebas objetivas.

Es importante tener en cuenta que los estudios de SCPC se deben llevar a cabo de acuerdo con las leyes y regulaciones aplicables y deben incluir una metodología adecuada y seguir las pautas y estándares adecuados.

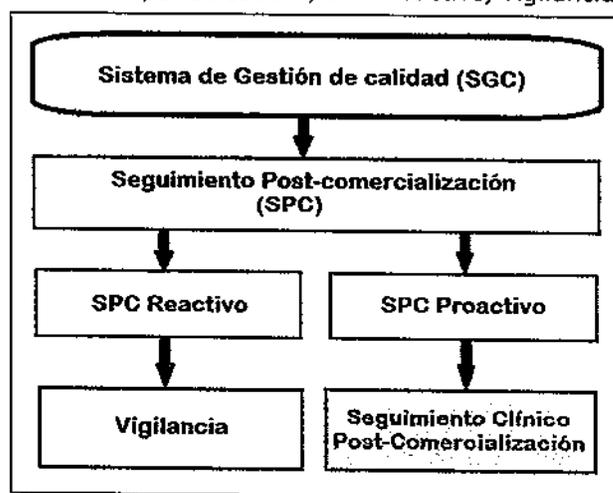
Si bien la evidencia clínica es un elemento esencial del proceso de evaluación de la conformidad pre-mercado para demostrar la conformidad con los principios esenciales, es importante reconocer que puede haber limitaciones en los datos clínicos disponibles en la fase previa al mercado. Dichas limitaciones se pueden deber a la duración de las investigaciones clínicas previas al mercado, el número de sujetos e investigadores involucrados en una investigación, la heterogeneidad relativa de los sujetos e investigadores y/o el entorno controlado de una investigación clínica, frente a la gama completa de condiciones clínicas encontradas en la práctica médica general.

Una condición previa para colocar un DM en el mercado es que se haya demostrado que se cumplen los requisitos esenciales pertinentes, incluida una relación riesgo/beneficio favorable. El alcance de los datos que se pueden recopilar en la fase previa al mercado no necesariamente permite al fabricante detectar complicaciones o problemas poco frecuentes, que solo se manifiestan después de un uso extenso a largo plazo del DM. Como parte del sistema de gestión de calidad del fabricante, es clave disponer de un plan apropiado de seguimiento post-comercialización, para identificar e investigar los riesgos residuales asociados con el uso de los DM comercializados. Estos riesgos residuales se deben investigar y evaluar en la fase post-comercialización, mediante estudios sistemáticos de SCPC.

Los datos clínicos obtenidos por el fabricante a partir del seguimiento post-comercialización y durante los estudios de SCPC no están destinados a reemplazar los datos previos al mercado, necesarios para demostrar la conformidad con las disposiciones legales establecidas. Sin embargo, son fundamentales para actualizar la evaluación clínica durante todo el ciclo de vida del DM y para garantizar la seguridad y el desempeño a largo plazo de los DM después de su comercialización.

Los estudios de SCPC son una de las opciones disponibles en el seguimiento post-comercialización y contribuyen al proceso de gestión de riesgos (tal como se aprecia en la Figura 1 de este anexo).

Figura 1/ Anexo 5:
Relación entre SGC, SPC Reactivo, SPC Proactivo, Vigilancia y SCPC.



A.5.2 Circunstancias en las que se debe realizar el SCPC

Después de una adecuada evaluación clínica previa al mercado, la decisión de llevar a cabo los estudios de SCPC se debe basar en la identificación de posibles riesgos residuales y/o la falta de claridad en el desempeño clínico a largo plazo, que puedan afectar la relación riesgo/beneficio.

Las circunstancias que pueden derivar en la necesidad de un estudio de SCPC incluyen, entre otras:

- *la innovación, por ejemplo, cuando el diseño del DM, los materiales, los principios de funcionamiento, la tecnología o las indicaciones médicas son novedosos;*
- *cuando ha sido aprobada una nueva indicación o una nueva demanda para el DM;*
- *cuando se han introducido cambios significativos en el diseño del DM o en el rotulado;*
- *cuando se ha establecido una mayor clasificación de riesgo para el DM;*
- *cuando los DM están destinados a ubicaciones anatómicas de alto riesgo;*
- *cuando la severidad de la enfermedad/desafíos del tratamiento son elevadas;*
- *para responder preguntas sobre la capacidad de generalizar los resultados de la investigación clínica;*
- *para responder preguntas sin respuesta de seguridad y desempeño a largo plazo;*
- *para la identificación de poblaciones previamente no estudiadas;*
- *para resolver discrepancias entre las escalas de tiempo de seguimiento previas al mercado y la vida esperada del DM;*
- *para clarificar riesgos identificados en la literatura u otras fuentes de datos para otros DM similares comercializados;*
- *para estudiar la sensibilidad de la población objetivo;*
- *para estudiar la interacción con otros DM o tratamientos;*
- *para estudiar problemas en curvas de entrenamiento/aprendizaje;*
- *para establecer nueva información relativa a seguridad y desempeño;*

Los estudios de SCPC pueden investigar problemas como el desempeño a largo plazo y/o la seguridad del DM, la aparición de eventos clínicos (por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad retardada, trombosis, etc), eventos específicos para poblaciones de pacientes definidas o el desempeño y/o la seguridad del DM en una población representativa de usuarios y pacientes.

Eventualmente puede no ser requerido el SCPC, especialmente en casos donde la seguridad y el desempeño a mediano/largo plazo ya son conocidos, a partir de usos previos del DM, o cuando otras actividades apropiadas de SPC proporcionan datos suficientes para abordar los riesgos.

A.5.3 Plan de Seguimiento Clínico Post-Comercialización

El SCPC se debe llevar a cabo en base a un método documentado, establecido en un plan de seguimiento clínico post-comercialización. Dicho plan de seguimiento debe ser apropiado para abordar los objetivos establecidos. Y además debe justificar, entre otros aspectos:

- *La población de pacientes;*
- *Los criterios de inclusión/exclusión;*
- *Los controles/grupos de control (si son relevantes);*
- *La selección de sitios e investigadores;*
- *Los puntos de corte y consideraciones estadísticas;*
- *El número de sujetos involucrados;*
- *La duración del estudio;*
- *Los datos que se recogerán;*
- *Los criterios de valoración del estudio;*
- *El plan de análisis que incluye cualquier informe provisional; y*
- *Los procedimientos/criterios para la finalización temprana del estudio*

A.5.4 Objetivos del Plan de Seguimiento Clínico Post-Comercialización

El plan de seguimiento clínico post-comercialización debe especificar los métodos y los procedimientos para recoger y evaluar de manera proactiva datos clínicos con el propósito de:

- a) confirmar la seguridad y el desempeño del DM a lo largo de toda su vida útil prevista,*
- b) identificar efectos secundarios antes desconocidos y hacer un seguimiento de los efectos secundarios y contraindicaciones previamente identificados,*
- c) identificar y analizar riesgos emergentes sobre la base de pruebas objetivas,*
- d) garantizar la aceptabilidad continua de la relación riesgo/beneficio, a que se refiere la "Guía de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño para Dispositivos Médicos, incluidos los DMDIV", elaborada por el Instituto e*
- e) identificar posibles usos sistemáticos indebidos o no contemplados del DM, con el propósito de comprobar que el uso previsto está correcto.*

Se deben establecer claramente los objetivos del estudio y se debe tener en consideración los riesgos residuales identificados y ser formulados de manera tal que permita abordar una o más preguntas específicas relacionadas con la seguridad clínica o el desempeño clínico del DM. Se debe expresar claramente una hipótesis formal.

A.5.5 Componentes de un Plan de Seguimiento Clínico Post-Comercialización

El plan de seguimiento clínico post-comercialización debe incluir, como mínimo:

- a) los métodos y procedimientos generales que se deben aplicar, tales como la recopilación de la experiencia clínica adquirida, las informaciones procedentes de los usuarios, la revisión de la bibliografía científica y otras fuentes de datos clínicos;*
- b) los métodos y procedimientos específicos que se deben aplicar, tales como la evaluación de registros adecuados o estudios de seguimiento clínico post-comercialización;*
- c) una justificación de la adecuación de los métodos y los procedimientos señalados en los puntos anteriores (letras a y b).*
- d) una referencia a las partes pertinentes del IEC al que se refiere el punto 11 de este documento: Etapa 4: "El Informe de Evaluación Clínica", y a la gestión de riesgos que deben implementar los fabricantes, a la que se refiere el punto 4.1.2 de la "Guía de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño para Dispositivos Médicos, incluidos los DMDIV" del Instituto de Salud Pública.*
- e) los objetivos específicos que se deben abordar;*
- f) una evaluación de los datos clínicos relativos a los DM equivalentes o similares;*
- g) la referencia a las especificaciones comunes pertinentes, a los estándares armonizados cuando sean utilizados por el fabricante y a las directrices pertinentes; y*

- h) un calendario detallado y adecuadamente justificado de las actividades de SCPC a realizar por el fabricante (por ejemplo, análisis de los datos recogidos en ese seguimiento e informes sobre los mismos).

A.5.6 Informe de Evaluación del Seguimiento Clínico Post-Comercialización

El fabricante debe analizar los hallazgos del SCPC y documentar los resultados en un informe de evaluación que formará parte del IEC y de la documentación técnica.

Las conclusiones del informe de evaluación del SCPC se deben tener en cuenta para la evaluación clínica y la gestión de riesgos que deben implementar los fabricantes, a la que se refiere el punto 4.1.2 de la "Guía de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño para Dispositivos Médicos, incluidos los DMDIV". Si el seguimiento clínico post-comercialización ha puesto de manifiesto la necesidad de medidas preventivas y/o correctivas, el fabricante deberá aplicarlas".

2.- **PUBLÍQUESE** la presente resolución en la página web del Instituto de Salud Pública de Chile y un extracto en el Diario Oficial.

Anótese, comuníquese y publíquese



10/03/2021
Resol. A1/N° 196
Ref., S/R
ID N° 693520

Distribución:

- Asesoría Jurídica.
- Departamento Agencia Nacional de Dispositivos Médicos, Innovación y Desarrollo.
- Oficina de Partes.