

Investigaciones clínicas con productos sanitarios.

M^a Carmen Abad Luna^a y M^a Concepción Rodríguez Mateos^b

^a Jefe del Departamento de Productos Sanitarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

^b Jefe de Servicio del Departamento de Productos Sanitarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- **Los productos sanitarios y su papel en la atención de la salud.**
- **¿Cómo se regulan la investigación clínica y la comercialización de los productos sanitarios?**
- **Aspectos a considerar en las investigaciones clínicas con productos sanitarios.**
- **Evaluación y autorización de las investigaciones clínicas con productos sanitarios. Requisitos administrativos.**
- **La notificación de acontecimientos adversos en las investigaciones clínicas con productos sanitarios.**

LOS PRODUCTOS SANITARIOS Y SU PAPEL EN LA ATENCIÓN DE LA SALUD

Los productos sanitarios abarcan muchos y muy variados tipos de dispositivos, materiales, productos y aparatos de distinta naturaleza, incluido el software médico, que se utilizan en el ámbito de la salud para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades, para la compensación de las discapacidades y para la mejora de la calidad de vida.

Debido a esta diversidad, su impacto en la salud es también distinto y se clasifican, de acuerdo con las llamadas clases de riesgo, en productos de clase I, IIa, IIb y III, de menor a mayor riesgo; además se distinguen los implantes que poseen una fuente de energía incorporada (implantes activos; todos del máximo riesgo) y los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, que se utilizan para el análisis de muestras procedentes del cuerpo humano. En la tabla 1 se muestran algunos criterios orientativos para la clasificación en las distintas clases de riesgo y algunos ejemplos. Ni unos ni otros tienen carácter exhaustivo.

Los productos sanitarios se diferencian de los medicamentos esencialmente por el mecanismo principal a través del cual ejercen su acción, el cual no puede ser farmacológico, inmunológico o metabólico. No obstante, existen productos sanitarios en los que coexisten estos mecanismos con los mecánicos, físicos o químicos, propios de los productos sanitarios, siendo coadyuvantes para la acción principal, como por ejemplo, productos sanitarios combinados, como los catéteres heparinizados o los stent coronarios farmacoactivos, o bien productos sanitarios cuya acción implica ambos componentes, como los viscoelásticos articulares, o los apósitos de colágeno.

Medicamentos y productos sanitarios constituyen, pues, los recursos de que dispone el sistema sanitario para la atención de la salud y responden al término genérico de “tecnologías sanitarias”, en el cual, conceptualmente también se englobarían las técnicas y procedimientos médicos y quirúrgicos y los sistemas organizativos y de soporte de la asistencia sanitaria. La investigación, el desarrollo y la innovación en este ámbito, donde la investigación clínica representa una fase crucial, es el motor para avanzar en la calidad y eficiencia de los servicios de salud.

¿CÓMO SE REGULAN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y LA COMERCIALIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS SANITARIOS?

Los productos sanitarios se encuentran regulados por tres Directivas de la Unión Europea¹, transpuestas en España mediante los correspondientes Reales Decretos, que abarcan a los productos sanitarios², los productos sanitarios implantables activos³ y los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, respectivamente⁴. Recientemente, se han publicado dos Reglamentos Europeos de Productos Sanitarios que sustituirán a las directivas tras varios años de periodo transitorio, y que constituyen el nuevo marco legal en el que se han introducido cambios importantes encaminados a reforzar las garantías y a responder a la evolución tecnológica del sector⁵.

El objetivo de la legislación de productos sanitarios es conseguir que solamente circulen en el mercado de la Unión Europea productos sanitarios seguros y que alcancen las prestaciones ofrecidas por sus fabricantes. Los productos sanitarios no deben comprometer el estado clínico, la salud ni la seguridad de los pacientes y de los profesionales sanitarios que los utilizan. Los posibles riesgos que presenten deben ser compatibles con un nivel elevado de protección de la salud y la seguridad.

Para ello, en la legislación se definen los requisitos esenciales que los productos deben cumplir, los cuales deben ser verificados por los organismos de evaluación (Organismos Notificados), salvo en el caso de los productos de bajo riesgo, en los que el propio fabricante declara su conformidad. Una vez realizada esta evaluación, se coloca en el producto el marcado CE, lo que permite su libre circulación en el territorio de la Unión. Los Organismos Notificados actúan en régimen de reconocimiento mutuo, por lo que sus certificados son válidos en todos los Estados miembros, países del Espacio Económico Europeo, Suiza y Turquía. Las autoridades nacionales no pueden impedir la comercialización en su territorio de productos con marcado CE a menos que presenten riesgos para la salud.

En España, los Reales Decretos establecen una serie de procedimientos administrativos de registro de los productos y de autorización de las empresas fabricantes e importadoras radicadas en España, junto con disposiciones sobre los establecimientos de distribución y venta y sobre la publicidad, que facilitan la función de control y vigilancia de los productos propia de las autoridades, función que se lleva a cabo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la inspección farmacéutica de las áreas de sanidad y política social de las Delegaciones del Gobierno y las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.

La legislación incluye la regulación de las investigaciones clínicas con productos sanitarios. Al igual que en medicamentos, se persigue aunar las garantías de protección de los sujetos participantes y las garantías de fiabilidad de los datos generados. Por ello, los principios éticos y metodológicos de los ensayos clínicos con medicamentos y con productos sanitarios son los mismos, con las únicas limitaciones propias de la naturaleza de las investigaciones. Los procedimientos administrativos de autorización tienen, no obstante, diferencias importantes que trataremos más adelante.

ASPECTOS A CONSIDERAR EN LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS

La legislación de productos sanitarios, al definir los requisitos esenciales que deben satisfacer los productos, realiza una alusión a la necesidad de que este cumplimiento quede demostrado mediante una evaluación clínica.

Esto significa que la seguridad de los productos y las prestaciones que ofrecen tienen que estar sustentadas en datos clínicos obtenidos con unos criterios éticos y metodológicos que se recogen en un anexo de la propia legislación. De la misma forma debe sustentarse la valoración de la relación beneficio/riesgo, para determinar si los riesgos son aceptables en relación con las prestaciones atribuidas.

Los objetivos de las investigaciones clínicas con productos sanitarios, serán, por lo tanto:

a) verificar que, en las condiciones normales de utilización, las prestaciones de los productos responden a las que el fabricante les ha asignado de forma que desempeñen alguna de las funciones contempladas en la definición de producto sanitario, y

b) determinar los posibles efectos secundarios indeseables en condiciones normales de utilización y evaluar si éstos constituyen riesgos aceptables en relación con las prestaciones atribuidas al producto.

La evaluación clínica que proporcionará la evidencia clínica requerida puede realizarse, bien mediante investigaciones clínicas, bien a partir de datos clínicos disponibles en la literatura científica, o a partir de una combinación de estos datos con los de las investigaciones clínicas realizadas. Evidentemente, la utilización de datos de la literatura científica exigirá la demostración de la equivalencia del producto con el producto al que se refieren los datos, así como la demostración de que se cubren todos los requisitos aplicables al producto.

La realización de investigaciones clínicas no depende de la clase de riesgo de los productos, sino de la existencia de datos suficientes en la literatura científica, no obstante, en productos implantables y en productos de clase III, el recurso a datos de la literatura debe limitarse a casos muy justificados.

Por otro lado, en productos sanitarios de funcionalidad evidente y de reducida interacción con el organismo (por ejemplo, una jeringuilla, un bastón) puede no ser necesario demostrar la conformidad con los requisitos esenciales mediante datos clínicos. En estos casos, se justificará esta decisión y se documentará debidamente.

Un aspecto importante a señalar es que la evaluación clínica no solo se requiere a la hora de poner el producto en el mercado, sino que debe permanecer actualizada mediante los datos que se obtengan en la utilización del producto durante su vida comercial. Esto es especialmente relevante en el caso de los productos implantables, en los que tras un tiempo largo de permanencia en el organismo pueden detectarse efectos no deseados o fallos de funcionamiento que no se habían detectado en el tiempo necesariamente reducido de las investigaciones clínicas realizadas antes de poner el producto en el mercado. Para obtener estos datos, debe establecerse un “Plan de seguimiento clínico post-comercialización”, con una adecuada metodología en su recogida y valoración. Cuando, por el tipo de producto, no sea necesario establecer este Plan, el fabricante debe justificarlo y documentarlo.

La legislación considera a los productos destinados a investigaciones clínicas “productos con una finalidad especial”, junto con los productos a medida. Esta consideración conlleva que estos productos no tengan que llevar el marcado CE, ya que en los productos destinados a investigaciones clínicas todavía no se ha demostrado su conformidad y por lo tanto no pueden circular libremente. En el etiquetado de los productos debe indicarse expresamente que se encuentran destinados a investigaciones clínicas.

Por otra parte, las investigaciones clínicas no se encuentran sometidas a reconocimiento mutuo. Cada autoridad nacional autorizará las investigaciones clínicas que se realicen en su territorio. El organismo notificado no interviene en la autorización de las investigaciones clínicas.

Es importante destacar que en la legislación actual los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro* están excluidos de las investigaciones clínicas con productos sanitarios, al considerarse que los estudios que se realizan para comprobar la seguridad y el cumplimiento de las prestaciones de los mismos son estudios de evaluación del funcionamiento que no implicarían riesgos para los pacientes al utilizarse únicamente muestras humanas y no poder utilizarse los datos obtenidos para dar un diagnóstico.

Sin embargo, en los últimos años esta situación ha variado al existir, por ejemplo, pruebas genéticas o pruebas diagnósticas para la selección de pacientes, en cuyos estudios de evaluación del funcionamiento sí puede haber pacientes directamente implicados o en los que cabe la posibilidad de que se utilicen los datos obtenidos para seleccionar pacientes para determinados tratamientos. Esta situación ha sido tomada en cuenta en los nuevos reglamentos donde se han introducido procedimientos y requisitos relacionados con todos los aspectos clínicos relativos a estos productos. Estos procedimientos serán obligatorios a partir del 26 de mayo de 2022, fecha de aplicación del Reglamento de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.

EVALUACIÓN Y AUTORIZACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS. REQUISITOS ADMINISTRATIVOS

En relación con estos aspectos, es fundamental conocer si en la investigación clínica se estudian productos sanitarios que tienen el marcado CE y se utilizan según la finalidad prevista aprobada cuando obtuvieron el marcado, que es la que figura en las instrucciones de uso, así como si se va a seguir la práctica clínica habitual o no, aunque en todos los casos para el inicio de la investigación es necesario el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y la conformidad de la Dirección de los centros que vayan a participar en la misma.

Se exige la autorización por la AEMPS de aquellas investigaciones clínicas (y las modificaciones relevantes) que se realizan con productos sanitarios sin marcado CE o que lo ostentan pero se van a utilizar en la investigación fuera de su finalidad prevista aprobada, no siendo necesaria la autorización en el resto de las investigaciones (estudios post-comercialización).

Los CEIm, deben evaluar los aspectos éticos, metodológicos y de protección de los sujetos de ensayo de las investigaciones clínicas con productos sanitarios así como las modificaciones relevantes de las investigaciones clínicas autorizadas, emitir el dictamen correspondiente y realizar un seguimiento de las mismas.

Los procedimientos para la solicitud de autorización de una investigación clínica con productos sanitarios (que conlleva el abono de la tasa correspondiente) y la documentación a valorar se indican en los Reales Decretos de productos sanitarios, describiéndose los documentos fundamentales en la Tabla 2.

En cuanto al periodo de tiempo establecido para la evaluación de la investigación clínica en la AEMPS, una vez admitida a trámite, es de 60 días para los productos que pertenecen a la clase III o que son implantables (incluidos los productos implantables activos) o invasivos a largo plazo de las clases IIa y IIb. En el resto de productos el periodo es de un mes.

Tras la publicación del nuevo Real Decreto de ensayos clínicos con medicamentos⁶ hay que tener en cuenta que ahora los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos de ensayo que se aplican en las investigaciones clínicas con productos sanitarios son los establecidos en esta normativa, y, además, se han producido una serie de cambios:

- Mientras que antes se requería el dictamen favorable de los CEIm de todos los centros que iban a participar en la investigación, excepto en algunos casos, ahora se ha establecido también el dictamen único para las investigaciones clínicas con productos sanitarios, por lo que un solo CEIm debe dictaminar sobre el ensayo para todos los centros participantes en España.
- Las investigaciones clínicas con productos sanitarios que ya tienen el marcado CE y se utilizan según su finalidad prevista (estudios post-comercialización) deben notificar a la AEMPS el inicio de la investigación cuando no se vaya a seguir la práctica clínica habitual (por ejemplo porque se planteen diferentes grupos dentro del estudio o se realicen pruebas diagnósticas adicionales), aunque continúa sin requerirse la autorización de la misma.

LA NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EN LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS

Se deben notificar todos los acontecimientos adversos graves (que causan la muerte o un problema serio de salud que pueda llevar a una enfermedad o discapacidad grave o malformaciones congénitas), tanto relacionados como no relacionados con el producto, que sucedan durante una investigación clínica con productos sanitarios sujeta a autorización por la AEMPS. La notificación se remitirá a la siguiente dirección de e-mail: psinvclinic@aemps.es.

La notificación debe realizarse siguiendo lo establecido en la guía europea elaborada al respecto⁷, que pueden localizar en el siguiente enlace de la página web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/productosSanitarios/home.htm>

En las investigaciones clínicas que no están sujetas a autorización por la AEMPS, se debe cumplir únicamente con lo requerido para cualquier producto sanitario comercializado, de acuerdo con la guía europea de vigilancia de productos sanitarios⁸ y tal como se indica en las “Directrices para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios”⁹

Tabla 1: Clasificación de productos sanitarios. Criterios orientativos y ejemplos.

Clase de riesgo	Criterio orientativo	Ejemplos
Clase I: riesgo bajo	<p>Productos que no entran en contacto con el paciente o que entran en contacto sólo con la piel intacta. Productos que penetran por orificio corporal como la boca o la nariz, de uso pasajero (menos de 60 minutos).</p> <p>Se excluyen de esta clase los productos que, aunque no entran en contacto con el paciente, pueden influir en procesos fisiológicos, como los productos que tratan la sangre destinada a reinfundirse, o los que suministran energía al cuerpo humano (equipos de radiodiagnóstico).</p>	<p>Productos para recolección de fluidos corporales (bolsas de orina), productos para inmovilizar partes del cuerpo o para aplicar compresión (vendas, medias elásticas), productos para el apoyo del paciente (andadores, bastones), otros (gafas, enemas, lámparas de reconocimiento).</p>
Clase IIa: riesgo moderado	<p>Productos que se introducen en el cuerpo humano por orificio corporal o a través de la piel, pero que no están destinados a permanecer en él; también los que suministran energía o sustancias, o los que modifican procesos fisiológicos, siempre que no se efectúe de forma potencialmente peligrosa.</p>	<p>Sondas urológicas, drenajes quirúrgicos, agujas, cánulas, guantes quirúrgicos, lentes de contacto, audífonos, estimuladores musculares (TENS), esfigmomanómetros, equipos de diagnóstico, equipos para fisioterapia.</p>
Clase IIb: riesgo alto	<p>Algunos implantes (aunque la mayoría son clase III), productos que pueden influenciar los procesos fisiológicos o que administran sustancias o energía de forma potencialmente peligrosa y los que se destinan al diagnóstico de funciones vitales.</p> <p>Productos anticonceptivos o para la prevención de enfermedades de transmisión sexual; productos para el cuidado de lentes de contacto.</p>	<p>Lentes intraoculares, implantes dentales, suturas quirúrgicas no absorbibles, apósitos para heridas que cicatrizan por segunda intención, bolsas de sangre, hemodializadores, plumas de insulina, desfibriladores externos, equipos de rayos X para diagnóstico, láseres quirúrgicos, equipos para terapia por radiaciones, sistemas de vigilancia para cuidados intensivos, máquinas de anestesia, condones.</p>

Clase III: riesgo muy alto

La mayoría de los implantes, los productos destinados a entrar en contacto con el sistema nervioso central o con el sistema circulatorio central con fines de terapia o diagnóstico, los que contienen sustancias medicinales, los que se absorben totalmente y los que contienen derivados animales.

Válvulas cardíacas, prótesis de cadera, prótesis de mama, endoprótesis vasculares (stent), catéteres cardiovasculares, suturas absorbibles, adhesivos de tejidos internos biológicos, materiales de endodoncia con antibióticos, apósitos con agentes antimicrobianos, catéteres recubiertos de heparina, condones con espermicida, parches vasculares bovinos, apósitos de colágeno.

Los productos invasivos son los que penetran parcial o totalmente en el interior del cuerpo, bien por un orificio corporal, bien a través de la piel, en cuyo caso se denominan invasivos quirúrgicos. Dependiendo del tiempo que están en el cuerpo, son invasivos pasajeros (menos de 60 minutos), a corto plazo (hasta 30 días) o a largo plazo o prolongados (más de 30 días). Cuando los productos están destinados a permanecer en el lugar donde se introducen, se denominan implantes o implantables.

Los criterios y reglas para la clasificación de los productos sanitarios se recogen en el anexo IX del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre.

Los implantes activos (implantes que funcionan mediante una fuente de energía), como los marcapasos, desfibriladores implantables, implantes cocleares, estimuladores o bombas de infusión implantables, y sus accesorios, como los programadores, no tienen clasificación, pues todos se consideran de riesgo muy alto.

Los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro* no tienen una clasificación propiamente dicha, sin embargo se establecen determinadas categorías teniendo presentes los riesgos derivados de un diagnóstico equivocado y las posibilidades de que un producto se utilice de forma incorrecta, conduciendo a un resultado erróneo. De esta forma, se contemplan los reactivos de mayor riesgo en el anexo II del Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, distinguiendo dos listas: lista A, para los reactivos que se utilizan en donaciones y transfusiones (Reactivos de determinación de grupos sanguíneos y Rh, reactivos para detectar marcadores de infección por VIH o Hepatitis) y lista B, reactivos cuyo error en el diagnóstico puede tener consecuencias graves para el individuo o su descendencia (reactivos para determinación de rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, reactivos para el marcador tumoral PSA, reactivos para la determinación de la glucemia).

Tabla 2: Documentos fundamentales en la evaluación de una investigación clínica con productos sanitarios.

Datos relativos a la investigación clínica (Formulario de datos básicos de la solicitud)
El plan de investigación clínica y documentos relacionados
El manual del investigador y documentos relacionados
Los documentos referentes al consentimiento informado
Los documentos relativos a los investigadores principales y sus colaboradores
Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones (*)
Los documentos referentes a la compensación de los sujetos de ensayo y de los investigadores (*)
Los documentos relativos a la indemnización por daños y perjuicios (*)
Declaración del fabricante del cumplimiento de requisitos esenciales (**)
Declaración del promotor relativa a los productos destinados a investigaciones clínicas (**)
Dictamen favorable del CEIm y conformidad de la dirección del centro o centros (se puede obtener en paralelo, pero la AEMPS no emite la autorización hasta haberlos recibido) (**).

(*) Documentos a evaluar únicamente por el CEIm.

(**) Documentos a evaluar únicamente por la AEMPS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Directiva 90/385/CEE del Consejo, de 20 de junio de 1990, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos; Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitario; Directiva 98/79/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de octubre, sobre productos sanitarios para diagnóstico «in vitro».
2. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.
3. Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, que regula los productos sanitarios implantables activos.
4. Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico “in vitro”.
5. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) nº 178/2002 y el Reglamento (CE) nº 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo; Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión.
6. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
7. MEDDEV 2.7/3 rev. 3 Guidelines on medical devices. Clinical investigations: Serious adverse event reporting under directives 90/385/EEC and 93/42/EEC.
8. MEDDEV 2.12-1 rev. 8 Guideline on a medical devices vigilance system.
9. Directrices para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios (AEMPS/CTI-PS/Octubre 2010). Accesible en <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/vig-prof-nota.htm>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

Lilly, Chiesi, Sanofi, MSD, AstraZeneca y Bayer