



Asociación Nacional de  
Comités de Ética de la Investigación

# ANCEI

B O L E T Í N

VOL. IV / N° 1 / 2021

## COORDINADORAS DEL BOLETÍN

Milagros Alonso Martínez  
Iciar Alfonso Farnós  
Arantza Hernández Gil  
María Rodríguez Velasco  
Meritxell Torres Paisal  
(Secretaria de redacción)

## COMITÉ CIENTÍFICO

Diana Navarro Llobet  
María González Hinjos

## COMITÉ EDITORIAL

Rosa M<sup>a</sup> Conde Vicente  
Emilia Romero de San Pio  
Eduardo Asensi Pallarés  
Olga Díaz de Rada Pardo  
M<sup>a</sup> Concepción Martín Arribas  
Alexis Rodríguez Gallego

## ÍNDICE

Presentación .....	1
Investigación con productos sanitarios: Novedades derivadas de la entrada en vigor del Reglamento Europeo .....	2

## Presentamos en este Boletín ANCEI las novedades legislativas en investigación con productos sanitarios.

En el año 2017 se publicaron el Reglamento 2017/745 sobre los productos sanitarios y el Reglamento 2017/746 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro. En ambos se introducen importantes cambios que supondrán una mayor armonización a nivel europeo, fomentando así la investigación, el desarrollo y la innovación en un campo donde la investigación clínica es una fase fundamental para mejorar la calidad y seguridad de estos productos.

En esta revisión se resumen las novedades introducidas en estos reglamentos, especialmente en relación a la evaluación clínica y a las investigaciones clínicas.

Agradecemos el esfuerzo realizado por Ana M<sup>a</sup> Villarta Aguilera, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tanto por la revisión del tema como por la redacción de este artículo.

Esperamos que este trabajo sea de utilidad tanto para investigadores como para miembros de los comités de ética de la investigación.

Un cordial saludo

**Junta Directiva ANCEI**

## INVESTIGACIÓN CON PRODUCTOS SANITARIOS: NOVEDADES DERIVADAS DE LA ENTRADA EN VIGOR DEL REGLAMENTO EUROPEO

Ana M<sup>a</sup> Villarta Aguilera

Técnico superior del Departamento de Productos Sanitarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

### Los productos sanitarios y sus cambios legislativos

Los productos sanitarios engloban una amplia variedad de dispositivos, equipos, implantes, reactivos e incluso programas informáticos, destinados a ser utilizados en el ámbito sanitario con diversos fines médicos específicos para la mejora de la salud y calidad de vida de los pacientes.

Su principal diferencia con respecto a los medicamentos es el mecanismo de acción a través del cual ejercen su acción principal. En el caso de los productos sanitarios, en su definición se establece que no ejercen su acción principal por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, mientras que son estos los mecanismos de acción que caracterizan a los medicamentos.

Hasta ahora, los productos sanitarios se encontraban regulados por tres Directivas de la Unión Europea<sup>1</sup>, transpuestas en España mediante los correspondientes Reales Decretos, que abarcan a los productos sanitarios<sup>2</sup>, los productos sanitarios implantables activos<sup>3</sup> y los productos sanitarios para diagnóstico in vitro<sup>4</sup>, respectivamente.

En 2017 se publicaron dos nuevos Reglamentos que sustituirán a las tres Directivas y a sus correspondientes transposiciones nacionales:

- El Reglamento sobre los productos sanitarios<sup>5</sup>, que abarcará tanto a los productos sanitarios como a los productos sanitarios implantables activos, y cuya fecha de aplicación es el 26 de mayo de 2021, tras el retraso de un año debido a la pandemia mundial derivada de la COVID-19;
- El Reglamento sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro<sup>6</sup>, que aplicará a partir del 26 de mayo de 2022.

La legislación de productos sanitarios establece unos requisitos generales de seguridad y funcionamiento que deberán satisfacer los productos teniendo en cuenta su finalidad prevista.

Además, establece que la confirmación de la conformidad con los citados requisitos,

así como la evaluación de los efectos secundarios y de la aceptabilidad de la relación beneficio-riesgo se basarán en datos clínicos, incluidos los datos sobre el seguimiento poscomercialización de los productos.

En relación con el **Reglamento sobre los productos sanitarios**<sup>5</sup>, éste refuerza la evaluación clínica detallando más todos los aspectos e incluyendo requerimientos de documentos guía que anteriormente no eran de obligado cumplimiento. Además, incluye consideraciones éticas en consonancia con las reflejadas en la legislación sobre ensayos clínicos con medicamentos<sup>7</sup>.

*La legislación de productos sanitarios establece unos requisitos generales de seguridad y funcionamiento que deberán satisfacer los productos teniendo en cuenta su finalidad prevista.*

En relación con el **Reglamento sobre los productos sanitarios para el diagnóstico in vitro**<sup>6</sup>, cabe destacar que incide en la demostración de la validez científica, el funcionamiento analítico y el funcionamiento clínico de los productos. Asimismo, en aquellos estudios en los que pueda haber riesgos para los participantes, establece que, además de lo requerido para los estudios de funcionamiento de forma general, les apliquen unas disposiciones semejantes a las establecidas para las investigaciones clínicas con el resto de productos sanitarios.

### Evaluación clínica e investigaciones clínicas

Entre las novedades de la evaluación clínica, se añade el requisito de que se deben considerar las opciones de tratamiento alternativas disponibles para el mismo fin, si las hubiera.

Además, en productos sanitarios de clase III e implantables, se establece la obligación de llevar a cabo investigaciones clínicas, salvo excepciones, y siempre que se cumplan ciertos requerimientos definidos.

En el caso de los productos sin finalidad médica enumerados en el anexo XVI, como las lentes de contacto sin finalidad médica o láseres para depi-

lación o rejuvenecimiento de la piel, se llevarán a cabo también investigaciones clínicas, a no ser que esté debidamente justificado basarse en los datos clínicos existentes de un producto sanitario análogo.

La investigación clínica es una de las etapas cruciales en el desarrollo de nuevos productos y permite la obtención de datos clínicos, los cuales constituyen la base de la evaluación clínica y, con carácter general, serán requeridos para la evaluación de conformidad de los productos.

El Reglamento<sup>5</sup> define los requerimientos generales de las investigaciones clínicas cuando se efectúen para establecer y verificar alguno de los siguientes aspectos:

- Que un producto, en condiciones normales de uso, sea adecuado para los fines establecidos en la definición de producto sanitario y ofrezca el funcionamiento previsto especificado por el fabricante.
- Los beneficios clínicos del producto especificados por el fabricante.
- La seguridad clínica del producto y los posibles efectos secundarios indeseables en sus condiciones normales de uso.

Estas investigaciones clínicas estarán sujetas a examen científico y ético, y se llevarán a cabo de manera que los derechos, seguridad, dignidad y bienestar de los sujetos queden protegidos y prevalearan sobre cualquier otro interés. Asimismo, los datos clínicos generados deberán ser científicamente válidos, fiables y sólidos. El Reglamento<sup>5</sup> recoge las condiciones que deben cumplir dichas investigaciones:

- Ser autorizadas por los Estados miembros (EM) implicados.
- Un comité de ética no puede haber emitido un dictamen negativo al respecto.
- El promotor, su representante legal o su persona de contacto debe estar establecido en la Unión.
- Protección adecuada a poblaciones y sujetos vulnerables.
- Obtención del consentimiento informado del sujeto o su representante legal.
- Respeto al derecho del sujeto a su integridad física, mental y a su intimidad, así como a la protección de sus datos.
- Diseño de la investigación de forma que implique el menor dolor y riesgo posible.
- Los beneficios esperados deben justificar los riesgos e inconvenientes previsibles.
- Que la atención médica prestada sea responsa-

bilidad de una persona cualificada autorizada por el Derecho nacional.

- Que no se ejerza ninguna influencia indebida sobre el sujeto de ensayo o su representante legal.
- Que el producto en investigación se ajuste a los requisitos generales con excepción de los aspectos objeto de la investigación y que, en relación con estos, se hayan adoptado todas las precauciones para proteger la salud y salvaguardar la seguridad de los sujetos.
- Que se cumplan los requerimientos del Anexo XV, en el que se establece que en todas las fases de la investigación clínica se deben seguir principios éticos reconocidos y además, se recogen los métodos para realizarlas, la documentación necesaria que acompañará la solicitud de autorización de las mismas y las obligaciones del promotor.

Asimismo, los EM velarán por que existan mecanismos de indemnización de los daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto de ensayo como consecuencia de su participación en una investigación clínica realizada en su territorio.

### Procedimiento de solicitud y evaluación

El promotor de una investigación clínica presentará una solicitud, acompañada de la documentación descrita en el Capítulo II del Anexo XV del Reglamento<sup>5</sup>, a los EM implicados mediante el sistema electrónico europeo, cuando esté disponible.

La documentación deberá ser conservada durante al menos 10 años en el caso de los productos sanitarios no implantables y al menos 15 años en el caso de los productos implantables.

Una de las principales novedades en relación con la evaluación de las investigaciones clínicas, es la modificación de algunos plazos establecidos en el procedimiento, algunos de ellos ampliables según el caso.

En primer lugar, se establece una etapa de validación de la solicitud por la autoridad competente, para comprobar que está completa y entra dentro del ámbito de aplicación del Reglamento<sup>5</sup>.

A partir de la fecha de validación, comienza el periodo de evaluación y durante el mismo se podrá requerir al promotor información complementaria. En ese caso, quedarán suspendidos los plazos a partir de la fecha de la petición hasta que reciba la información requerida.

El reglamento establece que el promotor podrá ini-

ciar la investigación clínica en las siguientes circunstancias:

- a) en productos de la clase I o no invasivos de las clases IIa y IIb, salvo si las disposiciones nacionales prevén algo diferente, inmediatamente tras la fecha de validación siempre que el comité de ética no haya emitido un dictamen negativo.
- b) en el resto de casos, tras la autorización del EM y siempre que el comité de ética no haya emitido un dictamen negativo. El EM notificará al promotor la autorización dentro de los 45 días tras la fecha de validación.

A nivel nacional, en España, se publicará una **nueva legislación**, que establecerá ciertos requerimientos:

- Las investigaciones clínicas con productos sanitarios de clase I o no invasivos de clases IIa y IIb no seguirán la disposición del Reglamento, relativa a iniciar la investigación inmediatamente después de la validación y, por tanto, les aplicará lo establecido para las investigaciones clínicas con el resto de los productos.
- Los plazos de evaluación serán de 45 días a partir de la fecha de validación para todos los productos.
- Se requerirá un dictamen favorable emitido por un comité de ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm).

Si el promotor se propone introducir **modificaciones sustanciales** comunicará, en el plazo de una semana a los EM implicados, las razones y el contenido de esas modificaciones.

El promotor podrá implementar las modificaciones una vez transcurridos 38 días desde la notificación, a menos que el EM implicado, tras la evaluación de la misma, le haya notificado su denegación o el comité de ética haya emitido un dictamen negativo.

### Investigaciones clínicas con productos que lleven el marcado CE y otras investigaciones clínicas

En relación con las investigaciones clínicas realizadas para evaluar, dentro del ámbito de su finalidad prevista, un producto sanitario que ya lleve el marcado CE (**Investigaciones sobre el seguimiento clínico poscomercialización**) y cuando suponga someter a los sujetos a procedimientos

adicionales a los aplicados en las condiciones normales de uso del producto, y éstos sean

invasivos o gravosos, el promotor efectuará una comunicación a los EM afectados, al menos 30 días antes de iniciarla, acompañada de la documentación pertinente.

Las investigaciones clínicas efectuadas con objetivos distintos a demostrar la conformidad de los productos, estarán sometidas a ciertas disposiciones del Reglamento<sup>5</sup>, como por ejemplo, la evaluación por un comité de ética, la protección adecuada de las poblaciones vulnerables, la obtención del consentimiento informado, la protección de los derechos del sujeto, de su integridad, intimidad y protección de los datos que le conciernan y, además, se deja a criterio de cada EM definir requisitos adicionales. En España, como en el resto de investigaciones clínicas, se requerirá un dictamen favorable expreso por un CEIm acreditado.

Cuando se realice una investigación clínica para evaluar, **al margen del ámbito de su finalidad prevista**, un producto que ya lleve el marcado CE, se aplicará el procedimiento y los plazos descritos anteriormente para las investigaciones clínicas realizadas para demostrar la conformidad de los productos y, por tanto, requerirán evaluación y autorización por parte de la autoridad competente.

### Notificación de acontecimientos adversos sucedidos durante las investigaciones clínicas

El Reglamento<sup>5</sup> establece que el promotor deberá notificar a todos los EM implicados:

- Todo acontecimiento adverso grave (AAG) que tenga o pueda razonablemente tener relación causal con el producto, con el comparador o con la metodología de la investigación.
- Toda deficiencia del producto que podría haber ocasionado un AAG si no se hubieran tomado las medidas adecuadas, no se hubiera intervenido o las circunstancias hubieran sido menos favorables.
- Todo nuevo elemento sobre cualquier acontecimiento mencionado anteriormente.

En el caso de investigaciones de seguimiento clínico poscomercialización se aplicarán las disposiciones de vigilancia, salvo que se haya establecido una relación causal entre el AAG y el procedimiento de investigación que lo precede, en cuyo caso aplicará la notificación expuesta en el apartado anterior.

A partir del 26 de mayo de 2021, los AAG deben notificarse siguiendo la guía europea<sup>8</sup> elaborada al respecto y, para ello, se podrá utilizar el formulario<sup>9</sup> publicado.

### Procedimiento de evaluación coordinada

Se trata de un procedimiento, inicialmente voluntario, que será obligatorio a partir del 26 de mayo de 2027. Dicho procedimiento será evaluado en función de la experiencia adquirida y, en caso necesario, se propondrá una revisión relativa a su aplicación.

El citado procedimiento abarca la evaluación coordinada por parte de los EM implicados en las investigaciones clínicas multinacionales. En él se establecerá un EM coordinador que mantendrá la comunicación con el promotor y bajo cuya dirección se coordinará la evaluación de la investigación clínica por el resto de EM implicados.

No obstante, existen ciertos documentos requeridos relacionados con algunas disposiciones nacionales, que serán evaluados por cada EM afectado.

Si la conclusión del EM coordinador, sobre la documentación evaluada conjuntamente, es que la realización de la investigación clínica es aceptable o aceptable con condiciones, se considerará que es la conclusión de todos los implicados.

Sin embargo, un EM afectado podrá manifestar su desacuerdo con la conclusión mencionada anteriormente, y lo comunicará a la Comisión, a todos los EM afectados y al promotor con una justificación detallada. En ese caso, denegará la autorización por estar en desacuerdo con la conclusión del EM coordinador o por considerar que no se cumplen otras disposiciones nacionales, y establecerá un procedimiento de recurso contra dicha denegación.

Si la conclusión del EM coordinador es que la investigación clínica no es aceptable, esa conclusión se considerará la de todos los EM afectados.

Todos estos cambios introducidos en el Reglamento<sup>5</sup> supondrán una mayor armonización a nivel europeo, permitiendo que las investigaciones clínicas se desarrollen con los más altos estándares

para la seguridad de los pacientes, a la vez que se fomentará la colaboración entre los EM y mejorará la transparencia en relación a estos estudios. ♦

### Referencias bibliográficas

1. Directiva 90/385/CEE del Consejo, de 20 de junio de 1990, relativa a la aproximación de las legislaciones de los EM 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) n° 178/2002 y el Reglamento (CE) n° 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo.
6. 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.
7. Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE // Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
8. MDCG 2020-10/1 “Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745.”
9. MDCG 2020-10/2 “Guidance safety report form”.

