

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y REACTIVOS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO

ACTA No. 09

### SESIÓN EXTRAORDINARIA

27 de junio de 2023

### ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 am se da inicio a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro de la Comisión Revisora, mediante conexión virtual, previa verificación del quórum:

**Dra. LUCÍA AYALA RODRÍGUEZ**  
**Bact. MARIA EUGENIA GONZALEZ**  
**QF. NATIVIDAD POVEDA CABEZAS**  
**Ing. CAROLINA SALAZAR LOPEZ**  
**Odont. JAIME RODRIGO RIVERA BARRERO**  
**Dr. ANDERSON BERMON ANGARITA**

Profesionales de Apoyo:

**Dra. RUTH LIBIA OSPINA MORENO**  
**Bact. ZULMA VALBUENA JIMENEZ**  
**Biol. RUTH ADRIANA MALDONADO SILVA**  
**QF. AMANDA MORENO DIAZ**

Secretario:

**Ing. MUKOIL AHMED ROMANOS ZAPATA**

#### 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Se lee el contenido del Acta No.8 de fecha 14 de junio de 2023, para aprobación. Una vez leído el contenido de esta, se aprueba de manera unánime por los Comisionados de la Sala.

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3. TEMAS A TRATAR

**3.1** Julio Martínez-Clark en calidad de representante legal de Bioaccess Colombia, SAS, mediante radicado **20231158506** con ID: **21J-VNS-66RY**, solicita la aprobación del estudio “Estudio Clínico de Primera Vez en Humanos de enVVenno Medical Corporation para Evaluar la Seguridad de la Endoprótesis Transcatéter de Válvula Venosa Anti-reflujo (TAVVE - FIH)

**3.2** Julio Martinez-Clark en calidad de y representante legal de Bioaccess Colombia SAS, con ID: **JML-6UA-2HU1** y radicado **20231170627** y expediente **20257761**, presenta los documentos para la revisión y concepto sobre el estudio Plan de investigación clínica para un primer ensayo en seres humanos Inserción quirúrgica del implante lumbar artificial PerQdisc luego de una nucleotomía "LOPAIN3".

**3.3** Julio Martinez-Clark en calidad de representante legal de Bioaccess Colombia SAS, mediante radicado **20231170509** con ID: **WRB-56S-BWQ7**, presenta los documentos para la revisión y concepto en relación con el Suplemento Colombiano al Estudio de la Endoprótesis de Válvula Venosa Antirreflujo Quirúrgica de Hancock Jaffe (SAVVE).

**3.4** Yoanna Parra Garzón en calidad de representante legal de LA RESEARCH S.A.S., con ID: **Z68-BB3-2GGG** con radicado **20231175583** e ID **UNJ-EGN-AMPZ**, presenta el sometimiento del protocolo para la revisión y aprobación del Estudio Clínico para Evaluar la Capacidad de Entrega, la Visibilidad, la Seguridad y el Rendimiento del Sistema de Endoprótesis Intracraneal para el Tratamiento Endovascular de Aneurismas de Cuello Ancho No Rotos (Estudio Clínico ADVANCE)

**3.5** Yoanna Parra Garzón en calidad de y representante legal de e LA RESEARCH S.A.S., mediante radicado **20231176035** con ID: **TU2-3L9-JSWA**, Presenta el sometimiento del protocolo para la revisión y aprobación del Protocolo CTP-0002. Estudio Prospectivo, Multicéntrico, de Un Solo Grupo, utilizando REBUILD para el Cierre de la Pared Abdominal

**3.6** Yoanna Parra Garzón en calidad de representante legal de LA RESEARCH S.A.S., con ID **QA9-876-MHRY** y radicado **20231169859** presenta alcance al radicado **6G2-953-2JMW** del 15/03/2023 sobre la presentación de las cartas de aprobación de los Comités de Ética sobre la extensión de la Póliza del Protocolo clínico CTP-0001 “Estudio de Factibilidad, Prospectivo, Multicéntrico, de un único Grupo, Utilizando REBUILD Bioabsorbible™ para el cierre de la Pared Abdominal tras Laparotomía Media”.

**3.7** Yoanna Parra Garzón en calidad de representante legal de LA RESEARCH S.A.S., mediante radicado **20231170400** con ID: **LQG-VUB-L847**, presenta un alcance al ID 3SV-GYB-QV54 del 09/Mar/2023 sobre la notificación de cierre del evento y la carta del Comité de ética con respuesta al SAE "**Dehiscencia de herida quirúrgica**" del sujeto 003-005 del sitio Clínica Medellín del Protocolo clínico CTP-0001 “*Estudio de Factibilidad, Prospectivo, Multicéntrico, de un único Grupo, Utilizando REBUILD Bioabsorbible™ para el cierre de la Pared Abdominal tras Laparotomía Media*”.

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**3.8** Mauricio Sanabria en calidad de representante legal de BAXTER mediante radicado **20231172000** con ID: **5GT-E62-DZWZ** presenta solicitud de prórroga para el protocolo aprobado titulado: Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles para pacientes (PMA).

**3.9** Mauricio Sanabria en calidad de representante legal de BAXTER mediante radicado **20231171993** con ID: **8UU-VPE-37YS**, realiza alcance al expediente 20216021 sobre modificaciones formatos CRF para el protocolo aprobado titulado: Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles.

**3.10** Julio Martínez-Clark en calidad de y representante legal de Bioaccess Colombia SAS, mediante radicado **20231174049** con ID **8GX-RQT-LVDX**, solicita se realice la evaluación y aprobación de la presentación inicial de la Terapia De Estimulación Con Microcorriente Para Degeneración Macular No Exudativa Asociada A La Edad (I-Sight2): Estudio Piloto De Un Dispositivo Clínico, Multicéntrico, Aleatorizado, Controlado Con Placebo Y Doble Ciego.

**3.11** La Doctora Lucía Ayala Rodríguez en calidad de directora técnica de la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, solicita a la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro se emita conceto en el sentido de determinar si el producto, **Solución fijadora de pericardio humano a base de glutaraldehído** con radicado **20231061319**, es considerada un Dispositivo Medico y si aplica para llamado a revisión de oficio artículo 34 del Decreto 4725 de 2005 / artículo 28 del Decreto 3770 de 2004. De ser considerado Dispositivo Medico, se solicita relacionar la regla que le aplica.

**3.12.** La Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, realiza un alcance al concepto proferido en el numeral 3.14 del acta 6 de 2023, en el sentido de emitir los requerimientos relacionados con la solicitud de aprobación del estudio de seguridad de Primera Vez en Humanos de un novedoso tratamiento usando el sistema EndoCoat TM stent por debajo de la rodilla para lesiones De-Novo y Re-estenóticas (HuNTER) (el “Estudio”), bajo radicado **20231001587** con ID: **H1B-DGT-ZDLQ**

## Desarrollo de la Agenda

**3.1** Julio Martínez-Clark en calidad de representante legal de Bioaccess Colombia, SAS, mediante radicado **20231158506** con ID: **21J-VNS-66RY**, solicita la aprobación del estudio “Estudio Clínico de Primera Vez en Humanos de enVVenno Medical Corporation para Evaluar la Seguridad de la Endoprótesis Transcatéter de Válvula Venosa Anti-reflujo (TAVVE - FIH)

**CONCEPTO:** *Una vez evaluada la información allegada la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro identifica una serie de hallazgos en el sometimiento del “Estudio Clínico de Primera Vez en Humanos de enVVenno Medical Corporation para Evaluar la Seguridad de la Endoprótesis*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Transcatéter de Válvula Venosa Anti-reflujo (TAVVE - FIH)” que genera los siguientes requerimientos:**

**Consideraciones metodológicas:**

1. **Se recomienda unificar la información con respecto a la duración del estudio en todos los documentos allegados, ejemplo en el resumen en español (7/1276) primera parte describen “(...) y el paciente asistirá a un seguimiento con esta persona durante el período de un año (...) sin embargo los cortes de seguimiento describen en el mismo folio “Se realizará un seguimiento del paciente durante 2 años tras la colocación del dispositivo, con visitas a los 7 días, 30 días, 60 días, 90 días, 6, 12 y 24 meses”.**
2. **Ampliar la información sobre las razones para decidir un tiempo de seguimiento hasta por 24 meses post inserción de la válvula para IVC profunda frente a los siguientes antecedentes:**
  - **La descripción de seguimiento a 5 años en la revisión de la literatura citada en la referencia 11 (226/1276) del protocolo que allegaron: *Cirugía Reparadora del Reflujo Venoso Profundo en Miembros Inferiores: Técnicas, Resultados e Indicaciones*: “Los resultados de la cirugía DVR no son fáciles de evaluar, ya que en su mayoría se asocia a cirugía por insuficiencia en el sistema venoso superficial y/o perforantes. En casos de insuficiencia primaria, la valvuloplastia, la operación de elección, se acredita a los 5 años de seguimiento con una tasa de éxito del 70% en términos de resultado clínico y mejor rendimiento hemodinámico”.**
  - **El Estudio Clínico de Primera Vez en Humanos de Factibilidad Temprana para la Evaluación de Seguridad, Eficacia y Utilidad del Sistema de Válvula Venosa Cook® para Tratamiento de Insuficiencia Venosa Crónica” (el “Estudio”) publicado en el [acta 08/2023 de la SEDMRDIV](#) precisa en el numeral 3.8 que el tiempo del estudio para evaluar el sistema de válvula venosa para la IVC es de 5 años**
  - **Información de los resultados del estudio VenoValve FIH con controles a 30 meses.**
3. **Aclarar a que se refiere la repetición de procedimiento descrito en “disfunción de la válvula que requiera la repetición de procedimientos” página 28/1276,**
4. **Aclarar a qué se refieren las características de “identidad” y “fiabilidad” del sistema enVVe. Página 28/1276.**
5. **Aclarar a qué tipo de intervenciones quirúrgicas adicionales imprevistas o de emergencia o reintervenciones quirúrgicas relacionadas con el dispositivo o el procedimiento de acceso, se refieren en la sección de criterios de seguridad y de éxito en página 28/1276.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6. **Incluir en el listado de abreviaturas/términos en Páginas 116- 118 /1276 todas las siglas empleadas en el documento allegado. (Ejemplo: USIV, EP, ABI, HBPM)**
7. **Se requiere que presenten la justificación de la selección de los criterios de valoración dado que lo allegado en el ítem 9.3.4 “Justificación de los criterios de valoración “no incluye la evaluación de la evidencia clínica<sup>1</sup> disponible a la fecha.**
8. **Sobre el ítem 9.5 “Medidas a tomar para evitar o minimizar el sesgo”. Se solicita identificar los sesgos (dominios) y relacionarlos con el listado de acciones para su mitigación que aporten a la validez interna del estudio.**
9. **Si se pretende estimar la usabilidad a partir de la experiencia operatoria, se requiere presentar un registro específico (cuestionario o cualquier otra herramienta validada) para recoger documentalmente esta información.**
10. **Justificar por qué los criterios de éxito exploratorios se miden hasta los 3 meses desde el procedimiento, especialmente la medida de éxito de la técnica operatoria, considerando lo descrito: “Éxito del procedimiento técnico (a la salida de la suite endo)”**
11. **Aclarar porque se categorizan como exploratorios, los múltiples criterios incluidos como variables que miden desempeño clínico.**
12. **Documentar de manera completa es decir con base en referencias, lo que el patrocinador considera “rendimiento previsto del dispositivo medico” identificado en el apartado “Éxito del dispositivo técnico”**
13. **Aclarar si dentro del citado “rendimiento” se incluye o no la integridad estructural del dispositivo, la “ausencia de migración de más de 5 mm desde el lugar de colocación, embolización, desprendimiento, fractura, hemólisis, trombosis, etc.” Adicionalmente se requiere establecer los lineamientos para la clasificación, ante los casos que se incluyen en más de un criterio.**
14. **Aclarar la evaluación de la medición de la calidad del reflujo<sup>2</sup> a partir de la cuantificación de la duración y el calibre de la velocidad como medida de la funcionalidad de la válvula.**
15. **Se requiere que todos los criterios de evaluación sean definidos específicamente por lo tanto no se aceptan en los protocolos de investigación expresiones para cerrar enumeraciones incompletas como “etc”.**

16. **Establecer el marco temporal para medir el éxito de la duración de los procedimientos o del despliegue del dispositivo médico incluidos en el apartado “Éxito del dispositivo técnico”**
17. **Se requiere hacer explícitas en todos los documentos del dossier las limitaciones propias de este tipo de diseños cuasi experimentales (de antes y después) para obtener o no resultados conclusivos.**
18. **Aclarar dentro del protocolo cómo se diferencia el éxito técnico del dispositivo, del éxito técnico del procedimiento, referidos ambos a la ausencia de reintervenciones, para evitar que se afecte la cuantificación y análisis de los resultados.**
19. **Justificar la aplicabilidad de los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCEA), versión 5.0 en los estudios clínicos con dispositivos médicos y la clasificación de los EA que no se encuentren en el listado de esta clasificación.**
20. **Aclarar el criterio para la agrupación de 7 situaciones clínicas específicas como eventos adversos serios y la severidad con grados  $\geq 3$  de la clasificación de EA de uso en estudios clínicos con medicamentos oncológicos, CTCEA**
21. **Justificar metodológicamente la presentación de resultados como promedios en un reducido grupo de sujetos, toda vez que el apartado que pretendió aclarar este aspecto se limitó al tamaño de la muestra y algún otro elemento.**
22. **Se solicita establecer las diferencias metodológicas entre el estudio precedente Ven Valve FIH y el presente e identificar como los resultados del estudio anterior se aplicaron para la formulación del protocolo sometido en esta ocasión.**
23. **Identificar de manera completa todos los criterios de éxito a tener en cuenta para valorar el desempeño del producto en investigación, asociándolos a la medida respectiva (en números absolutos) en que se considerará como exitoso el estudio en relación con: la permeabilidad de la vena objetivo, la mejora de los tiempos de reflujo, las puntuaciones PSCr, VAS y VEINS QoL/Sym**
24. **Establecer la diferencia metodológica u operativa entre los denominados “criterios de éxito y “los “criterios de valoración exploratorios” considerando la coincidencia casi total entre unos y otros salvo porque los segundos incluyen “criterios de éxito del procedimiento técnico” y “Éxito del dispositivo técnico”**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 25. Aclarar respecto de los criterios exploratorios si cualquier medida por mínima que sea, respecto de la comparación frente a mediciones anteriores en el mismo paciente se considera mejoría.**
- 26. Se solicita justificar el uso como evidencia clínica para el presente estudio mínimamente invasivo (inserción transcatéter de válvula) de un estudio con intervención abierta (VenoValve FIH).**
- 27. Se solicita precisar qué tipo de análisis estadístico se va a realizar de acuerdo con lo previsto en el apartado 11. Consideraciones estadísticas de la p.202**
- 28. Se requiere que todas las variables descritas en la información allegada cuenten con su valoración numérica y el respectivo end point.**
- 29. Se solicita unificar la información en todas las tablas o cuadros de variables.**
- 30. Se solicita presentar el plan de manejo de datos, ya que el protocolo indica “El plan de análisis depende de los resultados propuestos y del tipo de datos recolectados” lo anterior no es aceptable por cuanto debe preverse por anticipado a fin de prevenir objeciones sobre la validez de los resultados del estudio.**
- 31. Se solicita aclarar el modo en que se analizaran los resultados.**
- 32. Aclarar la razón por la que no se evalúa la mitigación de síntomas o resolución de lesiones de piel.**
- 33. Incluir en la tabla de operacionalización de variables página 215 /1276 el seguimiento a 24 meses.**
- 34. ¿Qué roles han asignado al Dr. José Ordoñez y a la Dra. Leidy Johana Perez Cabra, cuyas hojas de vida fueron incluidas en el dossier?**
- 35. Describir en forma explícita el mecanismo mediante el cual clasifican la “Incompetencia valvular profunda primaria o secundaria.” Página 32/1276**
- 36. Describir en forma explícita como se encuentra estandarizada la forma de medir y determinar la “Comprensión de toda la naturaleza y finalidad del estudio, incluidos los posibles riesgos y efectos secundarios, y está dispuesto y es capaz de cumplir con todos los procedimientos obligatorios del estudio y dar su consentimiento informado antes de que se lleve a cabo cualquier procedimiento del estudio”.**

37. *¿Cómo se encuentra estandarizado el mecanismo para establecer que “El diámetro de la vena objetivo-nativa es de 7,5 mm a 9,5 mm” y cómo proceder si el diámetro es menor o mayor si se identifica durante el procedimiento?*
38. *Incluir la definición de “Cirugía mayor” indicando fuente, para garantizar que este antecedente se reconozca objetivamente como criterio de exclusión por los participantes del estudio (33/1276)*
39. *Incluir las definiciones de “hemorragia importante” pagina 125/1276 y “hemorragias mayores” pagina 127/1276 indicando fuente.*
40. *Aclarar a qué se refiere la información “un año desde la fecha de esterilización” en la etiqueta página 399/1276*
41. *Frente a la opción de “Se mudó fuera de la ciudad” ¿cuál es el mecanismo de seguimiento del sujeto de investigación? Página 412/1276*
42. *¿Cuál es la definición o alcance de “deficiencia” que incluyen en el CRF a los 6 meses? Página 412 y 450 /1276*
43. *Revisar y ajustar de ser necesario si falta la opción de cuáles y cómo se resolverán, cuando la respuesta es No a las ¿Preguntas del paciente y familiares sobre el estudio resueltas? Página 435/1276 dado que se requiere haber resuelto todas las inquietudes del sujeto de investigación antes de iniciar con las actividades propias del estudio clínico.*
44. *Unificar la información que presentan a través del documento, pues no coincide el criterio de exclusión asociado con la participación en otro estudio clínico:*
- *“Que hayan participado en cualquier estudio clínico en los 30 días previos al tratamiento “(subrayado nuestro) Página 33/1276*
  - *“Que hayan participado en cualquier estudio clínico en los 30 días previos al tratamiento” (subrayado nuestro) Página 124/1276*
  - *Que hayan participado en cualquier estudio clínico dentro de los 30 días previos al tratamiento. (subrayado nuestro) Página 340/1276*
  - *“Participó en algún estudio clínico en los 30 días siguientes al tratamiento” Página 462/1276 (subrayado nuestro)*
45. *Aclarar la definición de las siglas utilizadas en las vías de administración de medicamentos, frente a que el Ministerio de Salud y Protección Social ha estandarizado estas vías<sup>3</sup>, en aras de la seguridad del sujeto de investigación y la claridad de estas mismas. Página 468/1276*



46. **Aclarar la definición de las siglas utilizadas en la frecuencia de administración de medicamentos, en aras de la seguridad del sujeto de investigación y la claridad de estas mismas. s. Página 468/1276**
47. **Aclarar a que se refiere el ítem “Por favor, especifique otra indicación” del CFR de medicamentos Página 469/1276, frente a que en nuestro país las indicaciones no incluidas en el registro sanitario, UNIRS, son las autorizadas por el Invima.**
48. **Revisar y corregir el ítem si procede: “¿Especificar la razón por la que no se realizó la Venografía Preimplantacional?” que incluyen en la sección de ecografía intravascular (USIV) preimplantacional Página 479/1276, frente a que este ítem ya fue incluido en la sección de venografía preimplantacional Página 478/1276.**
49. **Especificar las definiciones de las siglas del CRF del ítem Especifique los sitios “VIC, VIE, VFC” Página 478/1276.**
50. **Aclarar la inclusión de marca del medicamento “Lovenox”, ya que revisada la información de registros sanitarios del medicamento enoxaparina, no se encuentra esta denominación comercial en el país. Páginas 473 y 481/1276**
51. **Se sugiere revisar y completar la traducción al español en el CRF Página 484/1276 donde figura, “creatina en suero”, “platelet Count”, “¿Con qué frecuencia usó el Sujeto una manguera de compresión durante su estancia en el hospital?” (subrayado nuestro) “hipersensibilidad al retraso”**
52. **En caso de que se proyecte la salida de muestras biológicas de los sujetos de investigación, deben diligenciar el formato de salida de muestras biológicas para la realización de estudios analíticos y/o clínicos en la fabricación de reactivos de diagnóstico in vitro que sean utilizados en Colombia para enfermedades de interés en salud pública. [ASS-RSA-FM109](#) En el caso de que se procesen localmente, informar cómo se realizara la disposición final.**
53. **Especificar las definiciones de las siglas del CRF del ítem anticoagulante “DOAC, HBPM, HNF” Página 478/1276**
54. **Ampliar la información acerca de la autorización de comercialización del país de origen, de los dispositivos médicos para los que solicita autorización de importación (página 987- 989/991) que se relacionan a continuación:**
- **Guías Introductoras Performer Mullins**
  - **Catéteres digitales IVUS Volcano Visions PV .018 p**
  - **Dispositivos VenaPulse**
  - **Inflador y desinflador rápido de torniquete VenaPulse VP-25 con pedal**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Adicionalmente aclarar si la solicitud de Inflador y desinflador rápido de torniquete VenaPulse VP-25 con pedal, se refieren a los accesorios o se trata de un sistema compuesto por inflador, desinflador de torniquete, torniquete y pedal.**

- 55. Ajustar la solicitud de los insumos, dispositivos médicos, en lo relacionado con el número de centros que sometieron (dos) pero que calcularon con cuatro centros. De ser autorizado el estudio incluye máximo los 2 centros presentados**
- 56. Ampliar la información acerca del plan de seguimiento del estudio clínico que realizara el Comité de ética en investigación de Imbanaco desde el departamento del Valle al Centro de Investigación de la Clínica Vasculare Casanare.**
- 57. Se requiere que se actualice la información de la subinvestigadora en el Registro Único Nacional de Talento Humano en Salud, donde se incluyan las especializaciones relacionadas en los documentos allegados, y allegar la certificación de la experiencia como especialista quirúrgica.**
- 58. Ampliar información del alcance de las actividades de la subinvestigadora en el desarrollo del “Estudio Clínico de Primera Vez en Humanos de enVVen Medical Corporation para Evaluar la Seguridad de la Endoprótesis Transcatéter de Válvula Venosa Anti-reflujo (TAVVE - FIH) que de acuerdo con los soportes allegados, se desempeña como gerente de la clínica y estudia derecho.**
- 59. Aclarar el mecanismo de importación del medicamento “IsoVue” ya que revisada la información de registros sanitarios de Iopamidol, no se encuentra esta denominación comercial en el país y no fue incluido en el listado de insumos a importar para el EC. Página 899/1276**

#### **JUSTIFICACION:**

- 60. Ajustar el protocolo para lograr la precisión respecto del concepto de la eficacia, el desempeño y el rendimiento a partir de un documento de referencia.**
- 61. Se requiere aclarar o diferenciar en la información allegada a qué tipo de Insuficiencia Valvular crónica se refieren, dado que dentro del documento describen tanto a la insuficiencia venosa crónica superficial como profunda y la válvula la proponen para uso en insuficiencia valvular venosa profunda. Ejemplo folio 30/1276 “En la actualidad, no existe una cura farmacológica designada para la IVC” y citar la referencia para realizar la afirmación, frente a**

*los medicamentos actualmente autorizados para el tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica superficial.*

**62. Respecto del apartado “justificación” se requiere que las afirmaciones del documento allegado, por ejemplo, las que se listan a continuación, cuenten con el nivel de evidencia que permita sustentarlas considerando que ese apartado habla del valor científico del estudio y por tanto de la manera en que esto justifica los riesgos a los que se someterán los sujetos.**

- **“En la actualidad, no existe una cura farmacológica designada para la IVC ni un dispositivo comercializado para reparar o corregir la disfunción de la válvula venosa profunda que causa la IVC”;**
- **“También se han realizado trasplantes valvulares (p. ej., trasplante de la válvula de la vena axilar a los segmentos de la vena femoral o poplítea) y transposiciones venosas (p. ej., procedimiento de Palma; es decir, derivación venosa transfemoral), pero son técnicamente difíciles, se ofrecen sólo en unos pocos centros especializados y han tenido un éxito limitado.” (subrayado nuestro)**
- **“Se ha intentado utilizar aloinjertos de válvulas venosas crio preservadas; sin embargo, la función de las valvas de la válvula ha demostrado ser deficiente, y la TVP temprana con baja permeabilidad de la vena era frecuente.” (subrayado nuestro)**
- **“Las opciones eficaces para el tratamiento de la IVC son limitadas.” (subrayado nuestro)**
- **“Los intentos quirúrgicos para corregir la patología, incluida la creación o reparación de válvulas, la valvuloplastia externa y las transferencias o trasplantes de válvulas de las venas axilares, se han intentado y no están ampliamente disponibles o han tenido un éxito limitado.”**
- **“Se ha demostrado que el restablecimiento del flujo normal mediante la reducción del reflujo venoso mejora los síntomas clínicos y repercute directamente en la calidad de vida de los pacientes con IVC.”**
- **“Los estudios publicados demuestran que cuando el reflujo venoso mejora, el edema, el dolor y los problemas de cicatrización de las heridas relacionados con las úlceras venosas mejoran drásticamente.”**

**63. Ampliar la información relacionada con la tasa de éxito de los manejos quirúrgicos existentes de la insuficiencia venosa crónica profunda, que describen cualitativamente, para visibilizar el estado del arte en cuanto a opciones como “reparación y la creación de válvulas”, “técnicas de valvuloplastia abierta y cerrada (reparación de válvulas venosas), “trasplantes valvulares” “transposiciones venosas” que sustenten la necesidad de un nuevo dispositivo o tratamiento de la IVC profunda con el sistema Tavve.**

**64. La Sala encuentra necesario que las afirmaciones que generan expectativas (incluyendo los beneficios antes de obtener las evidencias), sean corregidas**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*en todo el protocolo y principalmente en los documentos que serán presentados a los voluntarios. Como ejemplo: “Al proporcionar una válvula venosa funcional para las extremidades inferiores, el sistema enVVe está diseñado para ofrecer una opción de tratamiento eficaz de la IVC para pacientes con enfermedad venosa profunda grave (CEAP C4b a C6).” Lo anterior considerando también que la funcionalidad está dentro de los denominados criterios de valoración “exploratorios” de modo que los resultados de esta fase no tienen peso para considerarlos concluyentes al respecto.*

- 65. Respecto a la siguiente afirmación: “En el sistema venoso profundo, las opciones quirúrgicas rara vez tienen éxito e incluyen la reparación y la creación de válvulas”; se requiere identificar la diferencia que el dispositivo en investigación estaría ofreciendo o los beneficios potenciales, ya que también es un procedimiento quirúrgico.*
- 66. Aclarar lo referente a que los diferentes procedimientos quirúrgicos para el manejo de la IVC profunda “no son opciones viables para la destrucción valvular postrombótica” ¿en el estudio Tavve está propuesta para corregir, modificar, mejorar los casos de pacientes que cursan con esta destrucción valvular postrombótica?*
- 67. Evaluar la pertinencia de la expresión: “El sistema enVVe está diseñado para cambiar el estándar actual de atención de las medidas conservadoras solamente” considerando que para cambiar tales estándares se requiere completar un proceso estandarizado por la autoridad sanitaria competente*
- 68. Justificar como se decidió el tamaño de la muestra y si estaba relacionado con alguna solicitud de agencias sanitarias de otros países.*
- 69. Se solicita que se precisen las características del protocolo que permitan conocer el grado de validez interna y externa alcanzados o que se pretenden alcanzar.*
- 70. Frente a la siguiente afirmación: “El paciente será seguido durante 2 años tras la colocación del dispositivo. Después de dos años, el paciente saldrá de este estudio a menos que el IP sugiera lo contrario.” Se solicita aclarar cuales son las implicaciones de tal “salida” para el sujeto, el alcance de las responsabilidades del patrocinador frente a eventos adversos tardíos, a la necesidad de explantación o a alguna otra situación fuera de ese plazo. Incluir tales precisiones en el consentimiento informado.*
- 71. Se requiere aclarar y documentar si existen análisis previos de sensibilidad, si se harán con cargo al estudio y cómo se establecerán las siguientes condiciones de los sujetos antes de su inicio:*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **No Intolerancia a la anticoagulación**
- **La Sensibilidad al nitinol**
- **La sensibilidad al tejido porcino.**

**72. Establecer explícitamente dentro del consentimiento informado que existe una “administración requerida de sangre y/o otros hemoderivados (p.ej, transfusión)” para que así el paciente pueda “permitirla” considerando su contexto cultural y religioso.**

**73. Indicar cual fue el ejercicio sistemático de revisión de literatura realizado bajo metodologías definidas para establecer si el perfil de seguridad actual del dispositivo médico contiene o no toda la evidencia disponible.**

**74. Se debe aclarar que el estándar de atención no es universal y por esa razón el apartado respectivo debe ser ajustado para generar esa claridad y evitar interpretaciones erróneas.**

**75. Presentar la evaluación clínica que permitió al patrocinador concluir que se demuestra “mejora clínica” y como se ha definido que la data se constituye en evidencia frente a las siguientes afirmaciones:**

- **“2.5 La evidencia demuestra la mejora clínica a través de la corrección del reflujo valvular”**
- **“Los resultados a 30 meses del estudio VenoValve de FIH presentados recientemente en el Foro Venoso Americano, en Orlando, Florida, EE.UU., siguen demostrando la mejora clínica mediante la mejora del reflujo valvular profundo”**

**Tener en cuenta la definición IMDRF de Evidencia clínica: Los datos clínicos y su evaluación clínica correspondientes a un dispositivo médico y Evaluación clínica: Un conjunto de actividades en curso que utilizan métodos científicamente sólidos para la evaluación y el análisis de datos clínicos para verificar la seguridad, el desempeño clínico y/o la efectividad del dispositivo médico cuando se utiliza según lo previsto por el fabricante<sup>4</sup>.**

#### **GESTION DE RIESGOS:**

**76. Establecer como se mitigarán los riesgos de sesgos o errores a la hora de medir el dolor dado el uso crónico de medicamentos para tratar el dolor por IVC profunda en los sujetos, como lo citan los criterios de exclusión del resumen: “Pacientes con uso crónico de narcóticos u otros fármacos para el dolor crónico que no sea por el tratamiento de la IVC.” (subrayado nuestro)**

- 77. Establecer cuáles son los mecanismos con los que cuenta el patrocinador para investigar los eventos adversos para poder descartar o atribuir fallas en la “identidad, calidad, durabilidad, fiabilidad y seguridad del sistema enVVe”.**
- 78. Aclarar cuáles serán las barreras que se disponen en el protocolo para evitar riesgos relacionados con fallas en la “identidad” del dispositivo médico y que considera el patrocinador como “fiabilidad” del mismo, considerando que estos atributos no cuentan con una definición dentro del protocolo.**
- 79. Hacer explícitos todos los eventos adversos serios conocidos, pero también potenciales, relacionados con el dispositivo médico además de la lesión de la válvula nativa. Incluirlos todos en el consentimiento informado y en el IB. Lo anterior para dar cumplimiento a lo previsto en ellos artículos 6 y 10 de la resolución 8430 de 1993**
- 80. Definir medidas preventivas de mitigación de todos y cada uno de los riesgos y limitaciones propias de este tipo de estudios cuasi experimentales ya que lo presentado en el AMFE se limita a acciones reactivas o extemporáneas o bien derivadas de controles ex ante que no garantizan la protección efectiva de los sujetos por lo que no se puede afirmar que hoy los riesgos se encuentran identificados y proyectada su mitigación.**
- 81. Incluir en la justificación datos en población colombiana o latinoamericana como un requisito que desde lo ético es obligatorio. Es decir, demostrar el impacto de la enfermedad y por tanto de una posible alternativa para la población local debe poder ser medido, aunque sea de manera aproximada o indirecta lo que no es posible aportando solamente datos de los Estados Unidos.**
- 82. Se solicita que el patrocinador aclare de qué manera se considera que la supervisión y clasificación de los EA por el Comité de eventos clínicos, CEC como una medida de mitigación de riesgos como lo ha informado (p.147 y 148) y qué clase de riesgos.**
- 83. Se solicita aclarar cómo se mitigarían los riesgos al autorizar al Comité de eventos clínicos, CEC, dado que la normativa general y específica en investigación clínica local, establece esa responsabilidad al investigador y a los comités de investigación clínica (artículo 10º de la resolución 8430 de 1993, Declaración de Helsinki vigente numeral 23)**
- 84. Presentar los documentos base para la determinación de los requerimientos de desempeño y el plan de pruebas como se lee en la pagina 162: “Basados en los resultados de estos análisis de riesgos y la naturaleza de los riesgos identificados, se especificaron los requerimientos de desempeño, y un plan**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*de pruebas apropiado fue desarrollado para verificar que los requerimientos especificados han sido cumplidos”.*

**85. Se requiere aportar la evidencia científica de los mecanismos para mitigar los “riesgos más serios” frente a la siguiente afirmación:**

*“Los riesgos más serios relacionados con el dispositivo que se identificaron fueron la embolia pulmonar, la infección del dispositivo, el daño a las venas que provoca hemorragias y la reacción a los materiales del dispositivo. Basándonos en nuestra evaluación y pruebas de biocompatibilidad realizadas, la bibliografía publicada y otros factores, como los requisitos de antibióticos y la terapia anticoagulante durante y después de la cirugía, creemos que la probabilidad de que se produzcan estos eventos está adecuadamente mitigada”.*

**86. Aclarar si se han valorado e incluido los riesgos asociados al uso de los medicamentos como los antibióticos y el anticoagulante**

**87. Presentar el documento de gestión de riesgos que los detalle claramente a partir de todas las fuentes posibles y donde se identifique para cada uno las medidas de mitigación preventivas y las medidas correctivas para evitar recurrencia, que dentro del protocolo deben corresponder a acciones concretas, cumpliendo lo previsto en el protocolo p.151 mediante un “Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) de diseño, AMFE de proceso y AMFE de factor humano (uso), según los requisitos de la norma EN/ISO 14971:2019 - Aplicación de la Gestión de Riesgos a los Productos Sanitarios”**

**88. Presentar evidencia científica que sustente la siguiente afirmación: “Pocos de los riesgos identificados darían lugar a un empeoramiento del estado del paciente.”**

**89. Sobre el ítem 8.2 Métodos para minimizar el riesgo habiéndose señalado que la provisión de los recursos suficientes es un mínimo de ley se debe aclarar lo siguiente: “Por encima de todo, cada centro tendrá la capacidad de realizar técnicas de rescate endovascular en caso necesario. “Por lo cual se requiere establecer cuáles serán tales técnicas.**

**90. Aclarar cómo se logra la “rápida incorporación” de tejido o células en el andamiaje para asegurar el dispositivo medico evitando riesgo de migración**

**91. Se solicita aportar las “estrategias de mitigación de riesgos para metodologías clínicas y no-clínicas” y los documentos para el “análisis de riesgo formal con respecto al diseño y el uso del dispositivo.” (p 162/1276)**

92. *Se debe documentar la gestión de riesgos a nivel preclínico y clínico. Esta Sala señala la importancia de reconocer que las pruebas y los riesgos preclínicos aportan, pero no definen la totalidad de los riesgos, que en la fase clínica son particulares y de mayor alcance y que así mismo durante la fase clínica los riesgos deben actualizarse oportunamente para que el voluntario conozca la nueva información, como parte de las acciones tendientes a garantizar el bienestar de los sujetos como lo prevé la norma nacional.*
93. *Incluir en el consentimiento informado que uno de los riesgos identificados (descrito en la tabla AMFE) es la posibilidad de una “Anatomía no adecuada, el tamaño de la vena del paciente es demasiado pequeño, Espasmo de la vena nativa” que impediría colocar el dispositivo médico objeto de la investigación.*
94. *Aclarar porqué incluyen como estrategia de mitigación los controles de calidad del dispositivo médico.*
95. *Incluir las acciones específicas para la mitigación de los riesgos descritos como: uso del dispositivo fuera del periodo de vida útil, dispositivo no estéril y otros.*
96. *Corregir en la tabla AMFE ítem 23, en la columna “posibles causas de los fallos” lo descrito como “El folleto tiene una coaptación inadecuada” frente a la situación “Hemodinámica inadecuada, la válvula crea estasis de flujo y/o alteraciones de flujo” dado este ejemplo, se considera necesario que se revise la coherencia en la totalidad de esta herramienta.*
97. *Incluir las acciones específicas para el manejo de los riesgos de sensibilización.*
98. *Se debe replantear el ejercicio AMFE para que se cumpla el objetivo de la identificación y gestión de los riesgos de manera preventiva es decir oportuna, para generar las acciones tendientes a la protección de los sujetos de investigación. Se recuerda que al elegir AMFE deben disponerse a su continua actualización.*

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

99. *¿Cómo manejan los voluntarios que tienen objeciones culturales a los materiales porcinos?*
100. *¿Cómo han estudiado y qué durabilidad a largo plazo tiene la válvula venosa Tavve? Describir en forma explícita al paciente si el implante es definitivo o es explantable en algún momento.*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**101. ¿Qué instrucciones se brindará a los pacientes con implante de la válvula en 10 años sobre la conducta a seguir?**

#### **DE LA INTERVENCION**

**102. Garantizar que todos los procedimientos se realicen con posterioridad de la obtención del consentimiento informado. (Página 198/1276)**

**103. Deben garantizar que todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos previstos en el estudio clínico deben ser realizados en el Centro de investigación autorizado por el Invima. Por lo tanto, se requiere precisar en el estudio esta información, dado que en el texto describen en las actividades del Día del procedimiento (Día 0): “El paciente estará NVO y llegará a un centro de estudio clínico que tenga la capacidad de realizar ultrasonido, rayos X, fluoroscopia, venograma, etc.” (subrayado nuestro)**

**104. Aclarar que significa que se realice “ecografía de la pierna por el médico o el asociado” y específicamente quien se considera un asociado resaltando que ninguna persona podrá efectuar intervención alguna sobre un sujeto si no está autorizada por la autoridad sanitaria previa verificación de sus competencias.**

**105. Se requiere que se hagan explícitas las condiciones de seguimiento citadas en la página 143/1276 “La supervisión del estudio se llevará a cabo según el CFR (Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos) Parte 812.25 (e).” ya que, consultado el documento no se encuentran previsiones específicas para el seguimiento. Se aclara que en Colombia normativamente no se han previsto “exenciones a dispositivos en investigación” como establece la FDA en la parte 812.255 del documento mencionado.**

**106. Establecer quien o quienes serán los delegados del patrocinador y de la CRO además de otros “representantes” que estarán presentes en cada centro de investigación para cada intervención y como se garantizara el funcionamiento del producto por parte de este delegado: “El personal de enVveno Medical estará presente en el centro clínico en cada intervención quirúrgica para garantizar que el dispositivo funcione según lo previsto y se utilice de acuerdo con el protocolo. El CRO, BioAccess, y sus representantes estarán presentes en cada cirugía.” Estos acompañamientos deberán garantizar las condiciones de seguridad establecidas para este tipo de procedimientos y lugar (salas de cirugía).**

**107. Se requiere que consoliden el listado de los eventos adversos serios y no serios esperados. Lo anterior se identifican en forma desagregada y dispersa en la información presentada.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 108. El centro de investigación debe contar con el documento para la gestión de la eliminación de los dispositivos médicos fallidos o no usados durante la investigación clínica, donde se consigne la normativa aplicable y vigente, en relación con la disposición final de residuos hospitalarios según la naturaleza y los riesgos de cada uno, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 3 de la resolución 8430 de 1993 (pág. 158/1276)**
- 109. Aclarar que la HIPPA es una ley Federal no aplicable a Colombia y que ningún otro comité salvo el de ética en investigación (CEI) y el medico investigador tienen en Colombia autoridad o potestad legal dentro del estudio para los asuntos concernientes a la protección del sujeto voluntario de estudios clínicos, todo comité propuesto podrá funcionar, pero no se le reconocerá la mencionada autoridad que el patrocinador le atribuye al CEC. En este sentido la última palabra sobre la clasificación de los eventos adversos, su análisis y reporte la tiene el investigador de cada centro y el respectivo comité de ética en investigación, lo que no obsta para que sea de interés conocer lo que el CEC haya conceptualizado garantizando la independencia debida al CEI**
- 110. Se solicita aclarar y corregir la siguiente afirmación: “El Participante será inscrito una vez que entre en la sala de endoangio.” Lo anterior ya que genera dudas respecto de lo que implica para el paciente y para el inicio del estudio.**
- 111. Justificar técnicamente como la capacitación y la visita de inicio, lograran prevenir la ocurrencia de errores sistemáticos. (página 196/1276)**
- 112. Sobre el apartado 9.6 Actividades que deben realizar el (los) Investigador(es) Principal(es) y el (los) Subinvestigador(es) se requiere aclarar cómo se realizaran las actividades de supervisión operativamente y como se dejara constancia. La Sala recuerda que la contratación de personal ajeno al centro de investigación debe ser aprobado previamente por los comités de ética considerando que todas las hojas de vida deben ser evaluadas, las actividades claramente definidas y si se trata de servicios de atención clínica (habilitados) se deben someter oportunamente aportando los documentos soporte.**
- 113. Revisar y ajustar las actividades propias del investigador principal incluyendo las relacionadas con identificación de los riesgos y análisis - evaluación de eventos adversos. Se recuerda que existen mandatos de ley locales que deben ser observados respecto de las obligaciones de los investigadores6, entre otros lineamientos.**
- 114. Aclarar operativamente como se realiza la “inscripción” de los pacientes y a qué se refiere esta definición ya que se menciona en el ítem 10.3 Punto de inscripción lo siguiente: “El paciente será inscrito una vez que sea llevado a la sala correspondiente.” Lo anterior es necesario para comprender lo que**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**significa “inscripción” y que a los sujetos de investigación se les garanticen sus derechos en todo momento y el cumplimiento de las previsiones normativas locales respecto del consentimiento informado.**

**115. Aclarar respecto del numeral 10.8 Seguimiento, que se considera como “rendimiento estructural de la vena”**

#### **EVENTOS ADVERSOS:**

**116. Se solicita a los Comités de ética en investigación, reunir las evaluaciones de los EA de las diferentes instancias que han informado, participaran en el análisis (investigador principal, CEC, CEI) y remitir al Invima, la clasificación, análisis y medidas generadas.**

**117. Aclarar dentro de los criterios para detener el estudio, si con la presentación del primer evento incluido en el listado se procederá a la suspensión del reclutamiento, del estudio y cuál sería el manejo que se dará a todos los sujetos (intervenidos o no)**

**118. Aclarar cómo lograron discriminar los EA como atribuibles al DM o al procedimiento quirúrgico (por ejemplo, los descritos como infección de la válvula, embolia pulmonar, lesión de la vena nativa, reacción a los materiales del dispositivo, migración, trombosis en el lugar de la válvula, empeoramiento “temporal” de los síntomas de la IVC, sangrado por la anticoagulación)**

**119. Se requiere definir un marco de tiempo para que el evento adverso no serio previsto se considere “temporal” y especificar claramente que tipo de situaciones se considerarían serias.**

**120. Se requiere que alleguen la frecuencia de los EAS con el soporte bibliográfico respectivo bajo una metodología estandarizada, dada la expresión “revisión exhaustiva proporcionó los fundamentos, para comprender la probabilidad de ocurrencia de los EASRDs aplicables y apropiados” e incluir en el Manual del Investigador y el consentimiento informado, describiendo las medidas preventivas de mitigación de los citados riesgos**

**121. Justificar por qué no se incluyen EAS relacionados con la técnica quirúrgica y a los procedimientos asociados y no asociados con la intervención quirúrgica siendo que deben ser abarcados. Estos deben ser incluidos en el consentimiento informado, en el manual del investigador como mínimo detallando la frecuencia de su ocurrencia con los datos disponibles.**

122. **Garantizar la identificación y cuantificación de los eventos adversos no esperados. Lo anterior ya que la norma nacional exige identificar todos los riesgos.**
123. **Aclarar la fuente de la clasificación de los eventos adversos y las definiciones estandarizadas de la severidad de 1 a 5 y el tipo de relación con el dispositivo o con el procedimiento: “Posiblemente Relacionado Probablemente Relacionado Definitivamente Relacionado” y las definiciones o alcances de cada uno de estos. Página 435/1276**
124. **Aclarar en los casos en que un evento adverso sea clasificado simultáneamente como asociado al dispositivo médico y al procedimiento quirúrgico, ¿cuál será la clasificación para escoger? dado el riesgo de aumentar el recuento total de los eventos.**

#### **PRECLINICOS:**

125. **Modificar la expresión “Los riesgos más probables que se identificaron fueron los asociados a la falla del dispositivo para brindar el beneficio esperado y riesgos asociados a la propia cirugía” frente a la severidad de los EA descritos previamente como infección de la válvula, embolia pulmonar, lesión de la vena nativa, reacción a los materiales del dispositivo, migración, trombosis en el lugar de la válvula, empeoramiento “temporal “de los síntomas de la IVC, sangrado por la anticoagulación**
126. **Documentar con evidencia sólida y documentar lo afirmado en el protocolo “Aunque la obstrucción creada por la trombosis en el sitio de la vena es un evento anticipado, se trata de un evento reversible y que, a menudo, la oclusión aguda de la válvula dará lugar a una mejora de los síntomas en los pacientes a corto plazo, ya que se impide temporalmente el reflujo”**
127. **Allegar el formato donde se registra la evaluación y análisis de los eventos adversos para dar cumplimiento a lo establecido en las páginas 221 y 222/1276**
128. **Respecto de la esterilización con óxido de etileno, se requiere que alleguen la medición de trazas que establece la Resolución 2183 de 2004 Por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Esterilización para Prestadores de Servicios de Salud, que hace exigible la medición de las trazas de óxido de etileno, etilenglicol y etilenclorhidrina además de la norma ISO 11135 - 1:2007 de esterilización de productos para el cuidado de la salud (Óxido de etileno - Parte 1)**

#### CONSIDERACIONES ETICAS:

129. *Se requiere fortalecer el ítem de consideraciones éticas con la colaboración de los comités de ética en investigación, de tal manera que se evidencien las acciones concretas para la protección de los sujetos de investigación y la veracidad de los datos.*
130. *Se solicita a los comités de ética en investigación presentar una evaluación de los riesgos versus los beneficios con base en el dossier una vez se haya actualizado y haya recibido las mejoras solicitadas, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 50 de la resolución 8430 de 1993.*

#### MANUAL DEL INVESTIGADOR p.278:

131. *Ajustar para que los antecedentes regulatorios de interés se relacionen con la verificación de existencia de productos similares ya sea de otros patrocinadores o del mismo patrocinador y del mismo producto y su estado regulatorio frente a la agencia sanitaria de Colombia y otras agencias ítem 1.4.*
132. *Ajustar el contenido para actualizar el manual con los requerimientos presentes*
133. *Aclarar mediante evidencia científica el mecanismo por el cual el “faldón de tejido de tereftalato de polietileno (PET) que forma un subconjunto de endoprótesis cubierto en el que el tejido favorece el crecimiento fibroso de material biológico y ayuda al sellado inter-lumen del dispositivo.” (subrayado nuestro)*
134. *Aclarar si se consideran idénticas las características y la autorización sanitaria requerida para el tejido porcino para consumo como alimento o para uso como parte de un dispositivo médico implantable conforme a lo descrito en la página 292/1276 “El componente biológico se recoge del pericardio porcino obtenido de mataderos certificados por la USDA tras pasar inspección veterinaria, apto para el consumo humano.”*
135. *Allegar la evidencia que demuestra que la solución salina mantiene las características biológicas del producto.*
136. *Aclarar en que consiste el sistema de barrera estéril y evidenciar las pruebas realizadas para verificar su adecuado desempeño.*
137. *Precisar la conclusión presentada en el manual del investigador página 301/1276 sobre “Los resultados satisfactorios de estas pruebas indican que el Sistema EnVVe funciona de la manera prevista sin riesgos indebidos para el paciente” toda vez que son datos preliminares y solamente relacionados con*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*estudios de laboratorio y en modelos animales por lo cual existe una incertidumbre natural respecto de cómo se comportara en pacientes lo cual será establecido en los estudios clínicos a realizar.*

138. *Se requiere que las tablas de pruebas funcionales, de materiales, de compatibilidad biológica, de esterilidad y de endotoxinas y pirógenos presenten los criterios de cumplimiento identificados en general como “requisitos mínimos” o en otros casos como “criterios de validez” en términos numéricos para todos los casos, o como mínimos y máximos si existe un rango numérico o un límite cuantitativo único o en términos cualitativos ausencia-presencia como en el caso de las pruebas de esterilidad.*
139. *Se solicita diferenciar los criterios de validez relacionados con los controles de los análisis, de las especificaciones de cumplimiento para el producto.*
140. *Se solicita presentar la validación para la prueba de endotoxinas bacterianas del producto*
141. *Se requiere presentar el resultado de cada prueba como un dato cuantitativo o cualitativo de acuerdo con la prueba realizada especificando el nombre del método y/o la técnica analítica utilizadas.*
142. *Se solicita presentar el plan de muestreo aplicado para obtener el número de muestras representativo del lote de producción y los análisis que permiten extrapolar los resultados ya que se registran 6 especímenes para la mayoría de los casos*
143. *Se solicita presentar la validación de la esterilización por radiación gamma para la válvula enVVe y por óxido de etileno para el DS y los accesorios ya que lo presentado son las conclusiones de la validez de las pruebas de esterilidad, entre otros aspectos y no se evidencia como se estableció la dosis del agente de esterilización, la SAL y los tiempos de exposición y otras variables para garantizar que el proceso genera partes estériles.*
144. *Se solicita explicar los resultados de las pruebas de endotoxinas bacterianas “La cantidad detectada de endotoxina en el extracto enriquecido debe estar entre el 50% y el 200% de la concentración conocida de PPC para que se considere que el extracto no mejora ni inhibe el ensayo”.*
145. *Se solicita presentar los informes de resultados de pruebas de hemólisis directa e indirecta para el Sistema de entrega enVVe y el sistema de entrega enVVe, pruebas de trombogenicidad, que informaron como pendientes y actualizar la tabla resumen p 315/1276.*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**PLAN DE MONITORIA:**

146. **Aclarar cuál es la herramienta o mecanismo diseñado para “confirmar que se están protegiendo los derechos de los sujetos; y que la información es precisa en cuanto a los datos de seguridad de los sujetos “**
147. **Aclarar cómo se define la frecuencia de las visitas y especialmente explicar el criterio según el cual “dependerá del cumplimiento de BPC del investigador”.**
148. **Documentar la gestión de las discrepancias identificadas en el ingreso de datos en el eFRC**
149. **Explicar cómo se evalúa la eficacia de las acciones preventivas y correctivas implementadas versus la recurrencia de las fallas, por ejemplo**
150. **Aclarar si se monitorea que el IP supervisa oportuna y adecuadamente el personal a su cargo especialmente al SI**
151. **Explicar sobre el siguiente texto: “Funciones y responsabilidades del personal de la obra”: Comunicación entre los miembros del equipo; Delegación adecuada de tareas de estudio a miembros cualificados del equipo” ¿cuáles son los criterios objetivos para considerar “adecuada” y “cualificada” la delegación?**
152. **Detallar el proceso de registro y procesamiento de los datos, desarrollando el ítem “Métodos de recopilación de datos” y complementando el modo en que se realiza para garantizar la indemnidad de la información, la oportunidad en el registro y la seguridad de los datos incluyendo la seguridad informática.**
153. **Aclarar lo que significa “objetivo” al evaluar el reclutamiento y como se hace operativo. (Página 510/1276)**
154. **Aclarar si para estudios con n reducidos la muestra corresponde al 100% de los sujetos en cada centro de investigación.**
155. **Aclarar y justificar si un incumplimiento normativo lo han considerado una desviación del protocolo y explicar cómo se reporta.**
156. **Aclarar si dentro de la monitoria se tiene previsto la auditoria de la historia clínica respecto de diligenciamiento oportuno y completo y si se permite subsanar fallas en este sentido, cual es el procedimiento. Revisar norma de notas retroactivas en HC.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

157. **Aclarar a quien corresponde verificar que todos los productos de investigación se encuentran en condiciones adecuadas, incluyendo que se encuentren dentro del periodo de vigencia.**
158. **Establecer lo que se consideran “esfuerzos de gestión de calidad” generados por el centro.**
159. **Aclarar si se verifica en las visitas de monitoria la vigencia de la póliza periódicamente**
160. **Incluir en la verificación de “Obligaciones reglamentarias” el cumplimiento de los requisitos previstos en la [resolución 8430 de 1993](#) por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.**

#### **PÓLIZA:**

161. **Se solicita al comité de ética en investigación el análisis de la siguiente exclusión de la póliza, para determinar si disminuye las garantías previstas por la ética y la normativa nacional<sup>7</sup> para el sujeto de investigación: “1.3 LOS DAÑOS Y PERJUICIOS OCASIONADOS POR AQUELLOS ENSAYOS CLÍNICOS: A. PARA LOS QUE NO SE DISPONE EXPERIMENTACIÓN PRE-CLÍNICA SUFICIENTE, QUE GARANTICE QUE LOS RIESGOS QUE IMPLICA EN LAS PERSONAS ES ADMISIBLE.” (pág 958/991, Parte 2)**

#### **GENERALIDADES:**

- **En general el dossier es redundante en la presentación de mismos temas con diferencias en su contenido lo que determina falta de congruencia en los textos**
- **Se encuentra redactado para la legislación y la población de los Estados Unidos lo que genera vacíos respecto de las normas aplicables localmente frente a los múltiples asuntos asociados a la investigación clínica y a la epidemiología de la población colombiana**
- **No se presenta una revisión de literatura acorde con el nivel de evidencia necesaria para soportar el contexto y las afirmaciones respecto de las bondades del producto que no obedecen a las limitaciones propias de etapas iniciales de desarrollo de estudios clínicos**
- **Se evidencian fallas en redacción o traducción, que generan múltiples observaciones.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- **Sobre el reporte al Invima de la página 221/1276 esta dirección informará el mecanismo para la captura de la información y el reporte de los EA**

**La Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, precisa, que la respuesta a los requerimientos realizados se debe allegar en un término máximo de (3) tres meses a partir de la notificación del presente concepto.**

**Para el presente caso es pertinente citar lo establecido en el artículo 23 de la Resolución No. 2017030958 del 31 de julio de 2017 "Por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y se derogan las resoluciones número 2014033531 del 15 de octubre de 2014 y 2016034601 del 6 de septiembre de 2016", el cual cita:**

**"(...)**

**23.4 Si a consideración de la Sala Especializada respectiva la información presentada es insuficiente, el INVIMA, le requerirá por una sola vez, y de manera específica, el aporte de lo que haga falta. Este requerimiento interrumpirá los términos establecidos para que las Salas decidan; desde el momento en que el interesado aporte nuevos documentos o informaciones con el propósito de satisfacer el requerimiento, comenzará otra vez a correr los términos, pero, en adelante, las salas no podrán pedir más complementos, y decidirán con base en lo que dispongan.**

**23.5 Vencido el término del requerimiento sin que el interesado presente la documentación solicitada, el INVIMA procederá a declarar el desistimiento tácito de la solicitud y el archivo del expediente. (...)"**

**3.2 Julio Martinez-Clark en calidad de y representante legal de Bioaccess Colombia SAS, con ID: JML-6UA-2HU1 y radicado 20231170627 y expediente 20257761, presenta los documentos para la revisión y concepto sobre el estudio Plan de investigación clínica para un primer ensayo en seres humanos Inserción quirúrgica del implante lumbar artificial PerQdisc luego de una nucleotomía"LOPAIN3".**

**CONCEPTO: una vez evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, ha identificado diferentes hallazgos que generan los siguientes requerimientos:**

- 1. Documentar si el dispositivo médico a evaluar en el protocolo Lopain3 es el mismo que fue autorizado con registro sanitario INVIMA 2022DM-0025063. De lo contrario, presentar el historial de cambios en diseño y materiales entre otros en el IB.**

2. **Se requiere unificar en todo el documento el objetivo principal dado que en algunos párrafos se refieren a la medición de eficacia y seguridad, mientras en otros se refieren solamente a seguridad. Tener en cuenta que el diseño del estudio debe ser coherente con el objetivo planteado.**
3. **De acuerdo con el ítem anterior, debe ser aclarado los que significa evaluar los denominados “elementos complementarios” y su correspondencia con los objetivos.**
4. **Debe justificarse como se espera que el estudio permita “confirmar la seguridad y el desempeño” ya que los análisis estadísticos descriptivos no permiten este alcance y la confirmación supone evidencia previa al respecto**
5. **Explicar cómo se define un “desempeño mínimamente aceptable” y hacer explícitos los valores (rangos) de forma cuantitativa para que el desempeño del dispositivo pueda valorarse frente a ellos y demostrar o no la aceptabilidad. Incluir las referencias o justificación de tales rangos**
6. **Frente a la afirmación “Cuando corresponda, se incorporará información procedente de documentos orientativos de la FDA y reglamentaciones de la UE”. (Pag 19) deben referenciar y anexar dicha información documentando la evidencia de la adherencia a dicha regulación.**
7. **En el párrafo “En ausencia de datos comparativos directos, el patrocinador ha seleccionado criterios de evaluación que puedan demostrar mejorías con potencia estadística y de trascendencia clínica”, debe ajustarse a las limitaciones del estudio, considerando que el diseño experimental actual no cuenta con potencia estadística, dado el tamaño de la muestra, el uso de estadística descriptiva y por otra parte, la trascendencia clínica puede ser controvertible a al no contar con un grupo control.**
8. **Allegar “el plan estadístico” mencionado en el protocolo, entendiendo este como el “DO” o la plantilla a utilizar al momento de correr los análisis en el software estadístico de su preferencia ya que no se evidencia dentro de la información presentada y es importante como parte de la evaluación de la validez científica del estudio.**
9. **Sobre los eventos adversos incluidos en el protocolo como resumen de los estudios previos Nucleus1, Lopain 1 y 2, (que incluyen un alto número de migraciones y fracturas del DM, dolor persistente y condiciones inflamatorias) en la audiencia virtual realizada el 05/06/2023, los interesados manifestaron que podrían allegar a la sala información aclaratoria que no se ha recibido.**
10. **Así mismo el protocolo carece de análisis respecto de dichos datos de seguridad por lo cual se requiere que las conclusiones sobre seguridad y eficacia presenten soportes documentales**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

11. ***Sobre la siguiente afirmación: “La evaluación clínica del sistema de reemplazo de núcleo PerQdisc se basó en los datos clínicos obtenidos de dieciocho (18) sujetos tratados en dos investigaciones clínicas prospectivas, abiertas y multicéntricas previas a la comercialización: NUCLEUS 181 y LOPAIN1.” No obstante, no se observa la correlación con los datos de EAS presentados por paciente y por estudio, por lo que se debe presentar la evaluación clínica completa de los datos clínicos de interés.***
12. ***Se requiere que alleguen los resultados de las investigaciones realizadas al producto respecto de las pruebas analíticas y controles en proceso, incluyendo el de manufactura, que permiten al patrocinador atribuir únicamente a la técnica quirúrgica la mayoría de los eventos adversos serios (EAS) presentados en los estudios clínicos que pretenden ser considerados como evidencia clínica para la autorización del estudio Lopain 3. Es de aclarar que no se están solicitando las pruebas preclínicas allegadas para demostrar la conformidad respecto de normas de calidad sino una investigación conforme en general es ordenada frente a situaciones no deseadas con productos en desarrollo (EAS o productos no conformes)***
13. ***Dada la siguiente información del protocolo: “Se realizó una revisión de los riesgos asociados al dispositivo y el procedimiento PerQdisc conforme a la norma ISO14971:2019. Si bien no existe ninguna garantía de que un sujeto se vaya a beneficiar por participar en este ensayo clínico, la información que se adquiera a partir de este estudio podría ayudar a otras personas que sufran esta afección en el futuro.” se requiere presentar un análisis objetivo y detallado de la relación riesgo/beneficio, que será realizado por los comités de ética en investigación con apoyo de los investigadores en cumplimiento de la legislación local aplicable.***
14. ***Establecer cuáles serán las acciones concretas para “7. Garantizar que se mantenga la aceptabilidad de la relación riesgo-beneficio.” Cómo se procesará la información cada cuanto sucederá la actualización de tal relación y como se asegurará que se incorpore oportunamente al IB y al CI***
15. ***Se requiere la presentación de un informe interino del estudio poscomercialización del dispositivo médico con registro sanitario INVIMA 2022DM-0025063 donde se detalle especialmente la información sobre eventos adversos relacionados con el producto y el procedimiento.***
16. ***Se solicita actualizar la información del manual del investigador, del documento de gestión de riesgos y del consentimiento informado considerando los análisis de resultados de los estudios previos especialmente frente a los eventos adversos.***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 17. Modificar el párrafo de la página 87/762 donde figura el texto “Todos los datos de resultados importantes se resumirán mediante estadísticas descriptivas (...)” excluyendo el término “importantes” ya que se deben evaluar todos los datos.**
- 18. Presentar información detallada sobre el procesamiento estadístico de los datos y el análisis de resultados incorporando también las medidas a implementar para el control de sesgos y errores.**
- 19. Presentar una tabla de operacionalización de las variables donde se presenten de manera organizada por categorías, con parámetros claros y relacionándolas con desenlaces y criterios de evaluación para su asociación con los objetivos.**
- 20. Justificar objetivamente la elección de las variables del estudio en función de que “puedan demostrar mejorías con potencia estadística y de trascendencia clínica (...)”**
- 21. Se solicita revisar y aplicar de manera precisa en todos los documentos los términos de “éxito clínico y éxito técnico”, considerando los objetivos del estudio.**
- 22. Establecer con claridad si el estudio evaluará o no la eficacia del dispositivo médico en consideración a los objetivos planteados, los criterios de éxito definidos y las variables asociadas.**
- 23. Revisar la claridad en los contenidos y su relación con las posibilidades del estudio en la “sinopsis del estudio (...)” 4. Identificar efectos secundarios desconocidos previamente y monitorear efectos secundarios y contraindicaciones identificados previamente. 5. Identificar eventos adversos desconocidos previamente y monitorear los eventos adversos conocidos”.**
- 24. Se debe ampliar la información relacionada con los mecanismos de seguridad de los datos y confidencialidad de la información en el capítulo de manejo de datos en particular en lo que se refiere a la seguridad informática.**
- 25. Ampliar la información respecto de la metodología de análisis de Eventos Adversos y establecer como se garantiza objetividad en la clasificación de los eventos respecto de la asociación de causalidad, y la severidad principalmente.**
- 26. Revisar la asociación de causalidad de los eventos adversos serios y ajustar los datos cuantificados considerando también los hallazgos reportados como dolor e inflamación**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 27. Se requiere el pronunciamiento de los comités de ética frente a la alta ocurrencia de eventos adversos serios (EAS) incluyendo su evaluación frente a las conclusiones de los estudios previos que pretenden constituirse como evidencia en términos de seguridad y eficacia para iniciar el siguiente estudio para dar cumplimiento a lo previsto en el artículo 6o de la resolución 8430 de 1993.**
- 28. Justificar las conclusiones del patrocinador, respecto de que PerQdisc ya es un producto seguro y efectivo, considerando los resultados de los estudios clínicos previos y la falta de investigaciones sobre resultados de su indicación actual.**
- 29. Informar en que países se encuentra comercializado el producto y presentar información sobre la vigilancia poscomercialización del dispositivo médico en cada uno de ellos**
- 30. Establecer si en todos los estudios previos presentados como evidencia, la cirugía de revisión, la expulsión, la migración, y la rotura se consideran medidas de resultado secundarias que se asocian a la seguridad del dispositivo medico**
- 31. Incluir en la identificación de todos los documentos aprobados por el comité de ética, la versión y la fecha.**
- 32. Evaluar para su inclusión en los documentos pertinentes de los riesgos asociados a condiciones psicológicas en voluntarios con componente laboral en su patología discal y garantizar su mitigación en relación también con el impacto en los resultados medidos en escalas subjetivas.**
- 33. Allegar el Plan de entrenamiento del uso del dispositivo médico objeto de esta investigación para cada uno de los investigadores y aportar oportunamente el certificado de dicha actividad.**
- 34. Se solicita incluir dentro de los criterios de exclusión condiciones de alta morbilidad, pacientes con condiciones de discapacidad físicas o psicológicas y voluntarios que no cuenten con una apropiada red social de apoyo.**
- 35. Se debe garantizar que la póliza cubra la totalidad de pacientes reclutados por sitio y por país.**
- 36. En el protocolo y Consentimiento informado debe quedar claro que la intención del dispositivo es ser implantado de por vida detallando los riesgos propios de esta situación y el alcance de la responsabilidad del patrocinador en caso de que algún paciente, luego de la finalización del estudio, presente alguna complicación con el dispositivo.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

37. **Revisar la información del folio 670 relacionada con los nombres de los investigadores y subinvestigadores**
38. **Se requiere envíen los resultados finales publicados de los estudios clínicos previos; Adicionalmente el informe del avance incluyendo especialmente los datos de seguridad y el análisis de resultados interinos del estudio post comercialización realizado en Colombia (¿y en otros países?)**
39. **Ampliar la información del estado actual de autorizaciones del producto ante otras agencias sanitarias.**
40. **Frente a lo anterior es de resaltar la importancia de contar con resultados publicados e idealmente validados por pares, bajo el ejercicio de las buenas prácticas editoriales para investigación dando cumplimiento a lo previsto en la Declaración de Helsinki AMM 2013: “36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.”**
41. **Frente a lo dispuesto en el protocolo: “La operación de cada sujeto será aprobada por un Comité Asesor Médico (CAM) que tiene experiencia con el dispositivo PerQdisc y con otros procedimientos que se realizan regularmente a través del triángulo de Kambin” (Pag 22) aclarar cómo se dará la interacción propuesta y como se garantizará la discrecionalidad del médico tratante/investigador del centro; E identificar el impacto de la usabilidad en el presente estudio, reconociéndolo como un factor de riesgo cuya mitigación debe ser considerada permanentemente**
42. **Se solicita aclarar si el abordaje quirúrgico para el producto ya comercializado cuenta con alguna incertidumbre frente a la afirmación de “Se puede crear un implante resistente a la expulsión utilizando un abordaje lateral posterior en el implante, incluso si existe un gran defecto anular dorsal”**
43. **Aclarar cuales han sido las medidas de resultado primarias y secundarias establecidas en los estudios anteriores y si han sido las mismas frente al presente estudio. Aclarar si el marco de tiempo para la medición de estas es**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*el mismo y, explicar si se presentan como datos globales y unificados los obtenidos por estudios previos justificando su respuesta.*

- 44. El protocolo indica “Este ensayo habrá cumplido su objetivo si se recopilan datos útiles de alta calidad que permitan forjar de manera significativa el programa de desarrollo clínico global.” Al respecto se requiere establecer detalladamente cuales son las estrategias para garantizar “datos útiles” y de alta calidad.*
- 45. Sobre los criterios principales de evaluación se requiere presentar la justificación que lleve a esperar razonablemente: “Ausencia de eventos adversos graves que guarden relación segura con el dispositivo PerQdisc o el procedimiento quirúrgico PerQdisc al cabo de 12 meses.”*
- 46. Presentar el estado del arte actualizado toda vez que la bibliografía no está actualizada (en promedio de 15 años atrás) lo que genera incertidumbre respecto de su utilidad y calidad como evidencia y considerar que existe una amplia gama de artículos publicados en la literatura científica respecto a dolor lumbar, lo anterior es necesario para evaluar la validez ética del estudio*
- 47. Aclarar las conclusiones de los estudios previos donde se establece una tasa de éxito técnico del 100% con un número elevado de migración y fractura que luego se plantean como necesidad de entrenamiento quirúrgico y un 38% de pacientes que requirieron revisión?*
- 48. Se requiere incluir en el documento de gestión de riesgos: ¿Cuáles son los peligros identificados y como se garantiza que son eliminados?, ¿cómo se han reducido mediante acciones concretas los riesgos relacionados con los eventos adversos identificados previamente?, ¿Cuáles son los riesgos residuales identificados?, ¿Cuál es el criterio para establecer la aceptabilidad de tales riesgos residuales?, ¿Cuál es el procedimiento para garantizar la evaluación continua de los riesgos residuales?*
- 49. Presentar el documento DPQ108 que no fue allegado, que incluya todos los riesgos identificados y la gestión mediando acciones de mitigación concretas en el protocolo de investigación*
- 50. Aclarar sobre la siguiente afirmación: “Si se combinan los resultados del análisis de riesgos con el hecho de que este dispositivo no expone al paciente a nuevos riesgos clínicos definidos y que el dispositivo PerQdisc no impide a los posibles pacientes recibir tratamientos convencionales, puede concluirse que los beneficios del PerQdisc superan los posibles riesgos identificados para un ensayo clínico.” ¿Cuál es la justificación de un nuevo estudio clínico?*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

51. **Se debe aclarar cómo se evitan sesgos si es permitido que los sujetos reciban tratamientos “convencionales” y precisar cuáles serían los tratamientos convencionales que se permitirían y su posible impacto en la evaluación de resultados.**
52. **Ajustar los documentos frente a los siguientes hallazgos de revisión: La información preclínica no incluye referencia a normas técnicas. Se recuerda que si se declara que se cumple la norma es decir que es conforme es porque se realizan todos los estudios que corresponden y las excepciones se hacen expresas.**
53. **Deben aportar los datos crudos de todas las pruebas realizadas y en la mayoría de los casos se resumen como conclusiones.**
54. **Frente a los asuntos éticos es de aclarar que sola revisión por los comités de ética no es garantía única de que se cumplen las consideraciones éticas sino que esta debe ser sustanciada ya que no se limita a cumplir las BPC y a alguna norma ISO específica sino que la ética sobrepasa a la ley en sus exigencias frente a los estudios de investigación.**
55. **Se debe garantizar la inclusión de todos los documentos asociados al protocolo considerando que en múltiples casos se indica que estarán disponibles “a petición”**

**La Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, precisa, que la respuesta a los requerimientos realizados se debe allegar en un término máximo de (3) tres meses a partir de la notificación del presente concepto.**

**Considerando que es un deber del interesado determinar lo que considera evidencia para la presentación a la autoridad sanitaria, el mejoramiento sustancial del dossier incluye, pero no se limita a los presentes requerimientos, por lo cual otras mejoras sustantivas en armonía con lo solicitado podrán y deberán realizarse por parte del patrocinador.**

**Para el presente caso es pertinente citar lo establecido en el artículo 23 de la Resolución No. 2017030958 del 31 de julio de 2017 "Por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y se derogan las resoluciones número 2014033531 del 15 de octubre de 2014 y 2016034601 del 6 de septiembre de 2016", el cual cita:**

**“(…)**

**23.4 Si a consideración de la Sala Especializada respectiva la información presentada es insuficiente, el INVIMA, le requerirá por una sola vez, y de manera específica, el aporte de lo que haga falta. Este requerimiento**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



*interrumpirá los términos establecidos para que las Salas decidan; desde el momento en que el interesado aporte nuevos documentos o informaciones con el propósito de satisfacer el requerimiento, comenzará otra vez a correr los términos, pero, en adelante, las salas no podrán pedir más complementos, y decidirán con base en lo que dispongan.*

**23.5 Vencido el término del requerimiento sin que el interesado presente la documentación solicitada, el INVIMA procederá a declarar el desistimiento tácito de la solicitud y el archivo del expediente. (...)**

**3.3** Julio Martinez-Clark en calidad de representante legal de Bioaccess Colombia SAS, mediante radicado **20231170509** con ID: **WRB-56S-BWQ7**, presenta los documentos para la revisión y concepto en relación con el Suplemento Colombiano al Estudio de la Endoprótesis de Válvula Venosa Antirreflujo Quirúrgica de Hancock Jaffe (SAVVE).

**CONCEPTO:** *Una vez evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, conceptúa que se debe ampliar la información por parte del patrocinador referente a los siguientes aspectos:*

- 1. Se requiere que alleguen el análisis de los resultados parciales a la fecha, del estudio “pivotal” SAVVE basado lo referido en la carta de presentación (folio 1950) con respecto al “Cuarto informe provisional IDE de 5 pacientes de VenoValve®.” en el cual, no se puede identificar el estado actual de los pacientes en Estados Unidos. Se solicita presentar la información de acuerdo con el “Calendario de evaluaciones y procedimientos” establecido, incluyendo especialmente la información de seguridad y desviaciones.**
- 2. Se requiere formular un criterio de exclusión para que, ningún paciente que haya participado en estudio previo: PRIMER ESTUDIO EN HUMANOS DEL DISPOSITIVO DE INVESTIGACIÓN PARA LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA, LA VÁLVULA VENOSA BIOPROTÉSICA VENOVALVE® - QAS-0320” pueda ingresar al presente estudio pivotal en Colombia.**
- 3. Se requiere justificar respecto del primer criterio de inclusión, únicamente el fracaso de la terapia de compresión, considerando que en el contexto clínico descrito para Europa se incluye la existencia de terapia farmacológica y dado que en Colombia se cuenta con guías de práctica clínica y normas farmacológicas vigentes, que indican el uso de algunos medicamentos, de acuerdo con el estadio de la enfermedad. Así mismo para el suplemento colombiano se debe incluir el análisis de contexto local.**
- 4. Allegar el análisis del comité de ética en investigación, sobre la disponibilidad de tiempo efectivo del investigador principal, para atender sujetos, desarrollar actividades de supervisión del personal y otros asuntos propios del estudio,**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*considerando las demás actividades profesionales en las que se encuentra vinculado.*

5. *Hacer expresa la especialidad del estudio clínico.*
6. *Aportar el análisis del comité de ética sobre la suficiencia de las competencias de un subinvestigador con especializada en Medicina Estética de acuerdo con la especialidad del protocolo de investigación.*
7. *Se requiere definir alcance y roles de todos los actores citados en el protocolo entre ellos: investigador principal, subinvestigador del estudio, comité de ética monitor médico, patrocinador, Comité de seguridad de los datos (DSMB, por sus siglas en inglés), según los documentos oficiales del patrocinador. Con relación al monitor medico se solicita presentar los documentos que den cuenta de su independencia e idoneidad, incluyendo la declaración de aceptación de la participación en el estudio con ese rol y la declaración del conflicto de interés entre otros. En este sentido, vale la pena traer en cita el artículo 26 de la Ley 1164 de 2007 “Por la cual se dictan disposiciones en materia del Talento Humano en Salud”, modificado por el artículo 104 de la Ley 1438 de 2011, el cual reza: “Artículo 26. Acto propio de los profesionales de la salud. Es el conjunto de acciones orientadas a la atención integral de salud, aplicadas por el profesional autorizado legalmente para ejercerlas. El acto profesional se caracteriza por la autonomía profesional y la relación entre el profesional de la salud y el usuario. Esta relación de asistencia en salud genera una obligación de medio, basada en la competencia profesional.*
8. *Identificar los riesgos para el desarrollo del estudio y para la seguridad de los participantes, considerando las particularidades de la zona geográfica donde se pretende realizar y las condiciones socio demográficas, culturales, ocupacionales y otras que puedan incrementar la carga de riesgo y la vulnerabilidad de los sujetos. Así mismo se requiere indiquen la cuál es la incidencia de la enfermedad vascular en la zona de Casanare.*
9. *Incluir en el plan de riesgos, y en el protocolo, acciones concretas para garantizar el desarrollo óptimo del estudio, así como el seguimiento oportuno y la protección del bienestar de los voluntarios de investigación.*
10. *Se requiere establecer alternativas ante las dificultades técnicas y de manejo de la Tablet y de smartphone para la recolección de la información en los cuestionarios, tal como requiere el patrocinador. La Sala enfatiza en que no es aceptable que el participante deba solucionar las dificultades técnicas comunicándose, a través de llamada telefónica al exterior. Se identifican riesgos importantes en cuanto a desviaciones, y se advierte sobre la carga de responsabilidad que se atribuye a los sujetos frente a la recopilación de información.*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

11. **Se solicita precisar en el protocolo que solo se intervendrá cada sujeto con un único dispositivo medico en investigación.**
12. **Se requiere justificar por qué la monitorización de los datos el denominado “supervisor médico independiente” cuyo concepto prevalecerá sobre los médicos del estudio puede ser considerada una medida de seguridad para minimizar los sesgos, según el patrocinador y como se garantizará que no resulte siendo esto mismo un sesgo. Se solicita visibilizar también el control de todos sesgos en conjunto frente a las variables en estudio (periodicidad, condiciones de la verificación, naturaleza de la medición, clasificación de eventos; observadores e instrumentos de medición.**
13. **Se requiere respecto del apartado denominado “Pacientes tratados ítem 3.7.3” relacionado con pacientes inscritos, pero no tratados en los cuales se “intente realizar el procedimiento, pero no se complete con éxito” (pág. 156 parte 2) aclarar cuales son las razones que existirían para llevar al paciente al quirófano y luego no implantarlo. Así mismo la Sala advierte que existe riesgo de sesgo o de un análisis de datos cuestionable cuando se desconocen los pacientes que habiendo sido enrolados se excluyen del estudio por fallas técnicas en el proceso de implantación, por ejemplo.**
14. **Se requiere al comité de ética evaluar los riesgos adicionales para los pacientes “inscritos, pero no tratados” y que esta situación se lleve al consentimiento informado y al documento o documentos apropiados, el modo en que se mitigaran tales riesgos. En todo caso se debe permitir que perfil de riesgos actuales sea conocido plenamente por los sujetos antes de consentir participar en el estudio.**
15. **Aclarar sobre el ítem 3.7.5 “Calendario de matriculación”, el proceso de inscripción, justificando el uso de “datos no controlados ni verificados” para construir los grupos de 5 sujetos y establecer si en ello existen riesgos de fallas de tamizaje.**
16. **Justificar el hecho de que se presenten solo resúmenes sobre el manejo estadístico de los datos de seguridad y eficacia primarios y secundarios previstos en el ítem 3.7.5 para grupos de tamaños tan reducidos (5 sujetos)**
17. **Aclarar cómo se aplicará el calendario de matriculación en Colombia considerando que se propuso para Estados Unidos. Por otra parte, localmente se ha definido una muestra de 20 pacientes a razón de 5 por grupo en tres centros de investigación lo cual requiere también aclaración.**
18. **Garantizar el control de pacientes en edad fértil, no solo inicialmente sino mediante la aplicación de pruebas de embarazo a intervalos regulares.**

19. **Aclarar cómo se establecerá previamente y de manera objetiva, si los sujetos presentan sensibilidad al acero inoxidable y/o al tejido porcino, esto con relación al criterio de exclusión número 19.**
20. **Se requiere determinar la conducta a seguir con el sujeto de investigación que una vez haya sido intervenido, manifieste que no desea continuar con la pauta de anticoagulación. Lo anterior, frente al criterio de exclusión número 22, en el entendido de que esta decisión puede darse en cualquier momento. Las implicaciones de la anticoagulación a largo plazo y las garantías debidas frente a los riesgos deben incorporarse en el protocolo, el documento de gestión de riesgos y el consentimiento informado, dado el antecedente existente con el sujeto 004 del estudio previo.**
21. **Incluir en la información que se da a los pacientes, en el documento de gestión de riesgos, en el consentimiento informado y en otros documentos pertinentes que, a la fecha en caso de oclusión de la válvula implantada en este estudio, el procedimiento a realizar (aspiración, lisis) no cuenta con 100% de éxito aclarando como se maneja el riesgo residual.**
22. **Precisar en el protocolo, cuál es el manejo esperado para los casos en que se requiera la explantación del dispositivo médico, el alcance de la responsabilidad del patrocinador y especialmente cuando una paciente implantada queda en embarazo explicando el objetivo de un CI para embarazadas de acuerdo con el “criterio de inclusión” número 13.**
23. **Presentar una evaluación detallada y objetiva de los riesgos versus beneficios realizada por el comité de ética de investigación toda vez que se remite la conclusión, pero no se evidencia el ejercicio de análisis.**
24. **En el Formulario de Consentimiento Informado y Autorización HIPPA (Versión Colombia) Versión 1, marzo 2023 se indica: “Los datos o especímenes recolectados en este estudio pueden ser des identificados (se elimina la información que le identificaría a usted y a otros participantes en el estudio) y utilizados para futuras investigaciones o distribuidos a terceros (médico del estudio) para futuras investigaciones sin su consentimiento.”. Al respecto se solicita al Comité de Ética realizar un análisis frente a los posibles riesgos de la desidentificación, en cuanto al mandato legal de la protección de la información de los sujetos. La Sala considera que las muestras biológicas (especímenes recolectados) deben ser utilizadas dentro del marco del desarrollo del protocolo de investigación, por lo cual no se acepta que estas sean utilizadas para futuras investigaciones o distribuidas a “terceros”.**
25. **Se solicita garantizar que la información de contacto del comité de ética como mínimo se plasme en los documentos que estarán en poder del sujeto, es decir el CI, y toda información complementaria a este.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 26. Se requiere al comité de ética garantizar que todo el contenido de CI informado pueda ser entendido por personas del común, que no se utilice lenguaje técnico y se resalte el papel del miembro de la comunidad para lograr que se entregue información que permita al sujeto la toma de decisiones correctamente informadas. Se requiere aclarar cuál será el manejo de los datos y la información recolectada cuando algún sujeto retira su consentimiento para participar en el estudio o cuando el investigador lo retira.**
- 27. Se recomienda garantizar que toda la información disponible para los sujetos se encuentre en idioma castellano incluyendo la que se descarga por la aplicación Fusion Clinical & Suite**
- 28. Se solicita presentar el certificado de existencia y representación legal principalmente para aclarar a efectos legales la razón social del centro de investigación (CLINICA VASCULAR DEL CASANARE S.A.S - CLINICA NIEVES o CLINICA NIEVES) puesto que se utiliza indistintamente una u otra denominación, en diferentes apartados del dossier.**
- 29. Esta Sala requiere para el sometimiento de los próximos centros de investigación los dos centros restantes que se remita el certificado de existencia y representación de cada uno y que la póliza refleje esa misma información.**
- 30. Con relación al apartado de desviaciones al protocolo, contenidas en el documento “Suplemento colombiano (...)” donde se manifiesta que el patrocinador acepta el derecho del investigador para desviarse del protocolo en caso de emergencia, se debe especificar que dicha desviación deberá ser aprobada por el comité de ética en investigación y documentada por el monitor del estudio.**
- 31. Se requiere aclarar y/o corregir la matriz AMFE y las instrucciones de uso del dispositivo en estudio, específicamente en lo relacionado con el bastidor, en relación con el material de este, pues se menciona en el protocolo que éste es de acero inoxidable y en los documentos mencionados que es de níquel.**
- 32. Es necesario que, en caso de aprobarse el estudio, el Invima reciba todos los conceptos generados por la FDA con motivo de las evaluaciones realizadas a los informes validados por el Comité de Monitorización de la Seguridad de los Datos durante el presente estudio.**
- 33. Por otra parte, si llegara a comercializarse en Colombia, se deben aportar a la DDMOT todos los sometimientos, las observaciones y requerimientos que realice la FDA y posteriormente, si el producto se comercializa en Colombia, remitir a esta Dirección, los pronunciamientos de la FDA frente a estudio o estudios posteriores a la aprobación (PAS) como Condición de Aprobación (CdA).**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***La Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, precisa, que la respuesta a los requerimientos realizados se debe allegar en un término máximo de (3) tres meses a partir de la notificación del presente concepto.***

***Para el presente caso es pertinente citar lo establecido en el artículo 23 de la Resolución No. 2017030958 del 31 de julio de 2017 "Por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y se derogan las resoluciones número 2014033531 del 15 de octubre de 2014 y 2016034601 del 6 de septiembre de 2016", el cual cita:***

***"(...)***

***23.4 Si a consideración de la Sala Especializada respectiva la información presentada es insuficiente, el INVIMA, le requerirá por una sola vez, y de manera específica, el aporte de lo que haga falta. Este requerimiento interrumpirá los términos establecidos para que las Salas decidan; desde el momento en que el interesado aporte nuevos documentos o informaciones con el propósito de satisfacer el requerimiento, comenzará otra vez a correr los términos, pero, en adelante, las salas no podrán pedir más complementos, y decidirán con base en lo que dispongan.***

***23.5 Vencido el término del requerimiento sin que el interesado presente la documentación solicitada, el INVIMA procederá a declarar el desistimiento tácito de la solicitud y el archivo del expediente. (...)"***

**3.4** Yoanna Parra Garzón en calidad de representante legal de LA RESEARCH S.A.S., con ID: **Z68-BB3-2GGG** con radicado **20231175583** e ID **UNJ-EGN-AMPZ**, presenta el sometimiento del protocolo para la revisión y aprobación del Estudio Clínico para Evaluar la Capacidad de Entrega, la Visibilidad, la Seguridad y el Rendimiento del Sistema de Endoprótesis Intracraneal para el Tratamiento Endovascular de Aneurismas de Cuello Ancho No Rotos (Estudio Clínico ADVANCE)

**CONCEPTO: Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro considera necesario que para autorizar la investigación Estudio Clínico para Evaluar la Capacidad de Entrega, la Visibilidad, la Seguridad y el Rendimiento del Sistema de Endoprótesis Intracraneal para el Tratamiento Endovascular de Aneurismas de Cuello Ancho No Rotos (Estudio Clínico ADVANCE), se debe dar respuesta satisfactoria a los siguientes requerimientos:**

- 1. Allegar los certificados de análisis de las pruebas, donde se incluya la firma del director técnico del laboratorio donde se realizan.***
- 2. Especificar en el protocolo del estudio, la responsabilidad del patrocinador en el suministro del antiagregante plaquetario durante el periodo establecido en***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*dicho estudio, de acuerdo con la normativa respectiva. Incluir esta información en el consentimiento informado y los documentos asociados.*

- 3. Ampliar la información sobre el manejo de los pacientes que pueden requerir “retratamiento” del aneurisma frente a lo que expresan: “Este protocolo no exige el retratamiento del aneurisma objetivo, pero puede ser necesario si hay un aneurisma residual (Raymond-Roy clase 3) al año de seguimiento, o antes si fue detectado de otro modo. Si un nuevo tratamiento es necesario después de un año, se recomienda reanudar la terapia de antiagregación plaquetaria (en caso de haberse interrumpido) y mantenerla durante un mínimo de 30 días después de la colocación del coil adicional. Todas las decisiones de retratamiento deben documentarse en los FRC de las visitas de seguimiento”.*
- 4. Allegar la matriz para la gestión del riesgo.*

**Observaciones:**

- La Sala reitera la importancia de manejar un lenguaje claro y comprensible en los consentimientos informados.*
- Se recomienda que la información de datos de contacto del Comité de ética en Investigación, investigador y póliza se incluya al inicio del consentimiento informado.*
- Se recomienda incluir los datos de contacto del investigador principal en el consentimiento informado tantas veces como sea necesario. (Ejemplo: en caso de presentarse un evento adverso)*
- Se recomienda incluir el espacio para huella del sujeto de investigación, cuando proceda.*
- Los informes periódicos deben presentarse de acuerdo con el formato establecido por el Invima en forma trimestral.*

*La Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, precisa, que la respuesta a los requerimientos realizados se debe allegar en un término máximo de (3) tres meses a partir de la notificación del presente concepto.*

*Para el presente caso es pertinente citar lo establecido en el artículo 23 de la Resolución No. 2017030958 del 31 de julio de 2017 "Por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y se derogan las resoluciones número 2014033531 del 15 de octubre de 2014 y 2016034601 del 6 de septiembre de 2016", el cual cita:*

*“(…)*

*23.4 Si a consideración de la Sala Especializada respectiva la información presentada es insuficiente, el INVIMA, le requerirá por una sola vez, y de manera específica, el aporte de lo que haga falta. Este requerimiento*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***interrumpirá los términos establecidos para que las Salas decidan; desde el momento en que el interesado aporte nuevos documentos o informaciones con el propósito de satisfacer el requerimiento, comenzará otra vez a correr los términos, pero, en adelante, las salas no podrán pedir más complementos, y decidirán con base en lo que dispongan.***

***23.5 Vencido el término del requerimiento sin que el interesado presente la documentación solicitada, el INVIMA procederá a declarar el desistimiento tácito de la solicitud y el archivo del expediente. (...)***

**3.5** Yoanna Parra Garzón en calidad de y representante legal de e LA RESEARCH S.A.S., mediante radicado **20231176035** con ID: **TU2-3L9-JSWA**, Presenta el sometimiento del protocolo para la revisión y aprobación del Protocolo CTP-0002. Estudio Prospectivo, Multicéntrico, de Un Solo Grupo, utilizando REBUILD para el Cierre de la Pared Abdominal

**CONCEPTO:** ***Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, conceptúa que se aplaza el concepto final sobre la evaluación del estudio Prospectivo, Multicéntrico, de Un Solo Grupo, utilizando REBUILD para el Cierre de la Pared Abdominal.***

***Lo anterior de conformidad con lo establecido en la Resolución No. 2017030958 del 31 de julio de 2017 "Por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y se derogan las resoluciones número 2014033531 del 15 de octubre de 2014 y 2016034601 del 6 de septiembre de 2016", artículo 12, el cual cita:***

***"...SESIONES. Se abrirá la sesión tan pronto como haya quórum, esto es, con la concurrencia de por lo menos la mitad más uno de sus miembros. En cada sesión deberá agotarse el orden del día deliberando y conceptuando sobre todos y cada uno de los asuntos previamente agendados. En el evento que en una sesión no se hubiere agotado el orden del día señalado para ella, se deberán estudiar de manera prioritaria en la siguiente sesión los asuntos pendientes. En el acta de la sesión deberá constar el aplazamiento del concepto para la siguiente sesión y las razones por las cuales el mismo fue pospuesto..."***

**3.6** Yoanna Parra Garzón en calidad de representante legal de LA RESEARCH S.A.S., con ID **QA9-876-MHRY** y radicado **20231169859** presenta alcance al radicado **6G2-953-2JMW** del 15/03/2023 sobre la presentación de las cartas de aprobación de los Comités de Ética sobre la extensión de la Póliza del Protocolo clínico CTP-0001 "Estudio de Factibilidad, Prospectivo, Multicéntrico, de un único Grupo, Utilizando REBUILD Bioabsorbible™ para el cierre de la Pared Abdominal tras Laparotomía Media".

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**CONCEPTO:** *Una vez revisada la información allegada, la Sala especializada conceptúa que se aceptan las cartas de aprobación de la extensión de Póliza # WIBCLT21007, con extensión hasta el 01 de octubre de 2023 del protocolo clínico CTP-0001 “Estudio de Factibilidad, Prospectivo, Multicéntrico, de un único Grupo, Utilizando REBUILD Bioabsorbible™ para el cierre de la Pared Abdominal tras Laparotomía Media”, emitidos por los Comités de Ética en investigación de la Clínica de las Américas y de Imbanaco para la Clínica Medellín.*

3.7 Yoanna Parra Garzón en calidad de representante legal de LA RESEARCH S.A.S., mediante radicado **20231170400** con ID: **LQG-VUB-L847**, presenta un alcance al ID 3SV-GYB-QV54 del 09/Mar/2023 sobre la notificación de cierre del evento y la carta del Comité de ética con respuesta al SAE “**Dehiscencia de herida quirúrgica**” del sujeto 003-005 del sitio Clínica Medellín del Protocolo clínico CTP-0001 “Estudio de Factibilidad, Prospectivo, Multicéntrico, de un único Grupo, Utilizando REBUILD Bioabsorbible™ para el cierre de la Pared Abdominal tras Laparotomía Media”.

**CONCEPTO:** *Una vez revisada la información allegada la Sala especializada conceptúa que se acepta la respuesta en relación con la notificación de cierre del evento y carta del Comité de ética con respuesta al SAE “Dehiscencia de herida quirúrgica” del sujeto 003-005 del sitio Clínica Medellín, del Protocolo clínico CTP-0001 “Estudio de Factibilidad, Prospectivo, Multicéntrico, de un único Grupo, Utilizando REBUILD Bioabsorbible™ para el cierre de la Pared Abdominal tras Laparotomía Media. Por lo anterior este evento dehiscencia de herida quirúrgica en sujeto 003-005 del sitio Clínica Medellín, queda cerrado.*

3.8 Mauricio Sanabria en calidad de representante legal de BAXTER mediante radicado **20231172000** con ID: **5GT-E62-DZWZ** presenta solicitud de prórroga para el protocolo aprobado titulado: Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles para pacientes (PMA).

**CONCEPTO:** *Una vez evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, conceptúa que se acepta la solicitud de prórroga para el protocolo titulado “Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles para pacientes (PMA)”. Lo anterior, teniendo en cuenta que, mediante oficio del 1 de febrero de 2023, el Comité de Ética en investigación de la Fundación Cardioinfantil revisó y reprobó por un año más el desarrollo del protocolo de la referencia, periodo comprendido entre el 15 de diciembre de 2022 al 14 de diciembre de 2023, según consta en el Acta No.002-2023 de dicho comité.*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**3.9** Mauricio Sanabria en calidad de representante legal de BAXTER mediante radicado **20231171993** con ID: **8UU-VPE-37YS**, realiza alcance al expediente 20216021 sobre modificaciones formatos CRF para el protocolo aprobado titulado: Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles.

***CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, conceptúa que se aceptan las modificaciones menores a la Enmienda 2 del protocolo titulado “Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles”. Esta decisión es consistente con la respuesta del Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil, según consta en su Acta 012-023 del 12 de abril del presente año. Las modificaciones menores aplican para todos los sitios de investigación aprobados.***

**3.10** Julio Martinez-Clark en calidad de y representante legal de Bioaccess Colombia SAS, mediante radicado **20231174049** con ID **8GX-RQT-LV DX**, solicita se realice la evaluación y aprobación de la presentación inicial de la Terapia De Estimulación Con Microcorriente Para Degeneración Macular No Exudativa Asociada A La Edad (I-Sight2): Estudio Piloto De Un Dispositivo Clínico, Multicéntrico, Aleatorizado, Controlado Con Placebo Y Doble Ciego.

***CONCEPTO: Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, conceptúa que se aplaza el concepto final sobre la evaluación de la Terapia De Estimulación Con Microcorriente Para Degeneración Macular No Exudativa Asociada a La Edad (I-Sight2): Estudio Piloto De Un Dispositivo Clínico, Multicéntrico, Aleatorizado, Controlado Con Placebo y Doble Ciego***

***Lo anterior de conformidad con lo establecido en la Resolución No. 2017030958 del 31 de julio de 2017 "Por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y se derogan las resoluciones número 2014033531 del 15 de octubre de 2014 y 2016034601 del 6 de septiembre de 2016", artículo 12, el cual cita:***

***“...SESIONES. Se abrirá la sesión tan pronto como haya quórum, esto es, con la concurrencia de por lo menos la mitad más uno de sus miembros. En cada sesión deberá agotarse el orden del día deliberando y conceptuando sobre todos y cada uno de los asuntos previamente agendados. En el evento que en una sesión no se hubiere agotado el orden del día señalado para ella, se deberán estudiar de manera prioritaria en la siguiente sesión los asuntos pendientes. En el acta de la sesión deberá constar el aplazamiento del concepto para la siguiente sesión y las razones por las cuales el mismo fue pospuesto...”***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.11 La Doctora Lucía Ayala Rodríguez en calidad de directora técnica de la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, solicita a la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro se emita conceto en el sentido de determinar si el producto, **Solución fijadora de pericardio humano a base de glutaraldehído** con radicado **20231061319**, es considerada un Dispositivo Medico y si aplica para llamado a revisión de oficio artículo 34 del Decreto 4725 de 2005 / artículo 28 del Decreto 3770 de 2004. De ser considerado Dispositivo Medico, se solicita relacionar la regla que le aplica.

**Preconcepto:** *Una vez evaluada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro conceptúa que el producto Solución fijadora de pericardio humano a base de glutaraldehído, no es considerado un dispositivo médico teniendo en cuenta su indicación de uso:*

*“(..) la solución fijadora a base de glutaraldehído está destinada para ser usada como líquido para el procesamiento de cortes de pericardio humano mediante la sumersión en un periodo de tiempo que puede variar entre 5 minutos a 24 horas(...)” (subrayado nuestro).*

3.12. La Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, realiza un alcance al concepto proferido en el numeral 3.14 del acta 6 de 2023, en el sentido de emitir los requerimientos relacionados con la solicitud de aprobación del estudio de seguridad de Primera Vez en Humanos de un novedoso tratamiento usando el sistema EndoCoat TM stent por debajo de la rodilla para lesiones De-Novo y Re-estenoticas (HuNTER) (el “Estudio”), bajo radicado **20231001587** con ID: **H1B-DGT-ZDLQ**

**Concepto:** *Una vez evaluada la información presentada esta Sala conceptúa que el protocolo “Estudio de seguridad de Primera Vez en Humanos de un novedoso tratamiento usando el sistema EndoCoat TM stent por debajo de la rodilla para lesiones De-Novo y Re-estenoticas (HuNTER) (el “Estudio”), no se aprueba hasta tanto se subsanen los siguientes requerimientos relacionados con aclaraciones y solicitud de información faltante, todo lo cual deberá incluirse en el dossier del estudio:*

1. *Se requiere identificar de manera completa todos y cada uno de los documentos sometidos a fines de seguimiento y trazabilidad, por ejemplo, no se consigna la versión del protocolo presentado.*
2. *Se requiere que el protocolo excluya población con una o más condiciones que potencien la vulnerabilidad ya existente debido a la enfermedad (extremos etarios, discapacidades o limitaciones severas físicas o psíquicas observando lo previsto en la Resolución 8430 de 1993. Tales previsiones deberán incluirse en los documentos respectivos del dossier. Lo anterior ya que el protocolo establece: “No se ha evaluado la seguridad y eficacia del sistema EndoCoat™ de stent en pacientes geriátricos” por lo cual si el estudio pretende evaluar*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***esta población solo podrá hacerlo una vez definidos claramente los criterios de inclusión y exclusión con base en lo requerido sobre vulnerabilidades acumuladas renglones arriba.***

**3. Aclarar sobre la póliza:**

**3.1 el número de sujetos a reclutar en Colombia y garantizar que la cobertura de la póliza ampare al número total de sujetos enrolados localmente, lo cual debe hacerse expreso en los documentos respectivos lo cual será verificado por cada comité de ética. Lo anterior puesto que se identificó un apartado en el que se refiere: “Se inscribirán hasta 50 pacientes en hasta 5 centros en Colombia y Venezuela. El número de pacientes inscritos en cada país dependerá de la estrategia de reclutamiento de pacientes por parte de los investigadores principales en cada centro, sin límite por centro o país.”. El tope máximo de sujetos a reclutar es fundamental con base en el diseño del estudio, sus riesgos y las consideraciones éticas pertinentes.**

**3.2 Se prevé para 40 pacientes (2333) pero también plantean 50;**

**3.3 El nombre del estudio no es el mismo que el citado por el patrocinador p 2353.**

**4. Aclarar si se recibirán en el estudio de Colombia pacientes de nacionalidad venezolana y en tal caso prever las medidas de control y las garantías éticas para que no exista instrumentalización, explotación o algún tipo de coacción si llegaran a enrolarse migrantes en deficientes condiciones socioeconómicas**

**5. Aclarar del texto contenido en la pag 25/2617 en el resumen del protocolo lo referente a “Éxito clínico definido por: (...)Proporción de pacientes con una mejora de al menos un grado en la Clasificación de Rutherford a los 30 días y que se mantenga a lo largo de 12 meses, según la evaluación del investigador: ¿Y si mejora desde grado III hasta grado I, entonces cómo se llama?; El paciente tiene una enfermedad arterial periférica evaluada como categoría 4 o 5 de Rutherford en la extremidad objetivo; • El paciente presenta dolor en reposo o pérdida menor de tejido evaluado por el investigador principal. Estas dos premisas son lo mismo, corregir, unificar u omitir una de las dos**

**6. Ampliar la información relacionada con los riesgos que se prevén en la página 283/2617 y dejar expresas las medidas de mitigación de todos y cada uno de ellos, mismas que serán verificadas, complementadas y aprobadas por los comités de ética, específicamente frente al siguiente texto”. El implante del stent debe realizarse en hospitales en los que se pueda acceder a un procedimiento alternativo de intervención periférica de urgencia. Los pacientes no aptos para un procedimiento alternativo de intervención periférica requieren una valoración cuidadosa y apoyo hemodinámico adicional. Aclarar además y hacer expreso en los documentos respectivos, cuáles son los procedimientos alternativos y si corresponden a los que se indican en la práctica clínica habitual**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

7. **Aportar los documentos del patrocinador dando cuenta del entrenamiento de los investigadores en Angiosur SAS y clínica de la Costa ya que solo se presentó para los investigadores del otro centro (Sabbag Radiólogos S.A)**
8. **Se requiere a los comités de ética incluir en la evaluación de las hojas de vida del personal principal del estudio la verificación de disponibilidad efectiva de tiempo considerando que puede evidenciarse la, participación de los médicos propuestos para el presente estudio en hasta 21 protocolos.**
9. **Se requiere que el subinvestigador en Sabbag Radiólogos S.A cuente una especialidad relacionada con el procedimiento ya que no es suficiente que sea médico general considerando que el protocolo requiere: (Pag 152/2617) “Los investigadores que participen en el estudio tendrán experiencia y conocimiento en técnicas endovasculares. Además, los investigadores, junto con el centro de investigación, dispondrán de los recursos adecuados para participar en un estudio clínico.” Lo anterior en concordancia con el mandato legal vigente para Colombia y con el requerimiento previo asociado a la disponibilidad real y efectiva de los investigadores para las actividades propias del estudio frente a otros estudios y otras actividades profesionales que desarrollan.**
10. **Se solicita a cada CEI verificar las hojas de vida del equipo investigador y garantizar que cuenten con los soportes de formación profesional incluyendo especialización, experiencia, entrenamiento y capacitación necesarias para cumplir su labor conforme a la especialidad del estudio. Aplica especialmente para el requisito del patrocinador relacionado con el personal principal en cuanto a EXPERIENCIA CERTIFICADA PARA LOS PROCEDIMIENTOS y la carta de presentación del Dr. CARRILLO V, donde firma el Dr. CADENA B.**
11. **Se requiere el envío del listado del personal de staff que acompañará al investigador y coinvestigador en Sabbag Radiólogos S.A, adjuntando además los soportes necesarios e indicando las horas de dedicación al estudio.**
12. **Presentar carta de aceptación y de cumplimiento de los requisitos de la resolución 8430 de 1993 respecto de la suficiencia de recursos disponibles para el estudio por parte del Representante Legal de la Clínica del Caribe.**
13. **Con relación a las actividades por contrato conforme se prevé en la PAG. 2351. Referidos a las “INSTITUCIONES ALIADAS” se requiere aportar los documentos en los que pueda establecerse la disponibilidad de tales recursos para fines del estudio Así mismo para cada aliada se deberá presentar el certificado de habilitación actualizado. Se recuerda que la certificación en BPC dado por la Resolución 2378 de 2008 tiene un alcance limitado a medicamentos y productos biológicos.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

14. **Se requiere complementar en la matriz de riesgos todos los que no correspondan exclusivamente al dispositivo médico, para que la gestión de riesgos sea integral como lo exige la normativa nacional identificándolos todos. Se recuerda que deben proponerse acciones concretas de mitigación que deben estar plasmadas en los documentos del dossier (Ver Pag 199/2617) Conforme a lo reglamentado en la resolución 8430 de 1993 ARTICULO 10. El grupo de investigadores o el investigador principal deberán identificar el tipo o tipos de riesgo a que estarán expuestos los sujetos de investigación.**
15. **Se debe aclarar el modo en que se protegerá la información incluso en términos de seguridad informática. También se solicita ampliar la información específicamente respecto de los datos registrados en papel que se escanearán para ser transferidos digitalmente al patrocinador en el sentido de las previsiones respecto que quien como y cada cuanto se realizará (Pag 183/2617).**
16. **Se requiere al comité de ética y a cada centro de investigación evaluar el riesgo de sesgos y la aceptabilidad desde el punto de vista de la calidad de datos y el sistema de gestión documental de la acción correctiva establecida en el protocolo (Pag 183/2617) referente a lo siguiente: “Para que los datos sean aceptados como válidos, la concordancia entre la historia clínica y la base de datos debe ser del 100% para la muestra seleccionada; en caso contrario, se corregirá la base de datos y se repetirá el procedimiento de revisión aleatoria.**
17. **Se requiere que el CEI Clinisalud de la Costa aporte su documento de constitución formal y su composición identificando roles y relacionando todas las Instituciones donde se desempeñan laboralmente al día de hoy.**
18. **Se solicita en el Consentimiento Informado que se ajustar el texto para su adecuada comprensión por los sujetos de investigación ya que se aprecia un número importante de tecnicismos que deben ser corregidos frente a lo cual la Sala resalta el papel del miembro de la comunidad en este aspecto principalmente.**
19. **Se solicita realizar un conjunto de correcciones y aclaraciones en el FCI como sigue a continuación:**
  - 19.1 **incluir el nombre y rol en la investigación del contacto del equipo investigador**
  - 19.2 **Incluir que la participación es voluntaria y altruista por lo tanto no se podrá cobrar ni pagar por ello haciendo la salvedad de que el apoyo económico para desplazamientos, comidas o compensación por pérdida de un día de trabajo podrán ser justificadas y aprobadas por los comités de ética**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 19.3 **Advertir al paciente que el estudio podrá durar más tiempo que el estimado según lo consignado en la página 2379. Párrafo #1.**
- 19.4 **Conforme a lo previsto en la p. 2377 establecer a partir de cuando se cuenta el inicio del seguimiento cuando la paciente no continúa por cualquier razón “Si el procedimiento se interrumpe antes de lo estipulado, debido a circunstancias imprevistas, se continuará con el seguimiento durante 30 días después del procedimiento. “Justificar la suficiencia de este periodo en un estudio de alto riesgo.**
- 19.5 **Verificar que todos los riesgos no solo relativos al dispositivo se incluyan de manera clara en todos los documentos del dossier y se gestionen adecuadamente en pro de la protección de los sujetos y de la validez del estudio**
- 19.6 **Con respecto al texto de la p. 2382. “Derechos de los participantes” garantizar que la redacción y su contenido obedezcan como mínimo a lo previsto en la Constitución y las leyes colombianas como en los documentos marco de tipo ético acogidos por los investigadores a nivel global y que no se contrarie de ninguna manera alguno de ellos.**
- 19.7 **Referido a “Gastos de los participantes” incluir lo previsto en la normativa nacional Resolución 8430 de 1993 artículo 15. El Consentimiento Informado deberá presentar la siguiente, información, la cual será explicada, en forma completa y clara al sujeto de investigación o, en su defecto, a su representante legal, en tal forma que puedan comprenderla (...) literal k. “En caso de que existan gastos adicionales, éstos serán cubiertos por el presupuesto de la investigación o de la institución responsable de la misma.**
- 19.8 **Se solicita a los comités de ética evaluar la posible carga excesiva de responsabilidades a los participantes ya que esta Sala no considera conveniente algunos de los contenidos por ejemplo lo consignado en la p.2382. párrafo 2.**
- 19.9 **Se solicita a los comités de ética verificar que no sea incluida la expresión “incluso sin su consentimiento”**
- 19.10 **Considerando que existen mandatos legales que exigen garantizar la confidencialidad de la información se solicita corregir el texto de la p 2383. Conforme a la resolución 8430 de 1993 artículo 15 literal h. “La seguridad que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad”**
20. **Se requiere informar quien realizara actividades de seguimiento, monitorias auditorias y otras actividades para garantizar el cumplimiento de la normativa nacional, internacional y el protocolo. Lo anterior ya que es necesario que se detallen las actividades (no responsabilidades) que se delegan a la CRO ante la siguiente afirmación “sin limitarse exclusivamente a las actividades mencionadas y en general, para actuar ante la autoridad sanitaria (INVIMA),” se requiere establecer exactamente qué actividades está delegando, incluyendo aquellas para la “defensa de los intereses del PATROCINADOR”.**

- 21. Se requiere justificar la presentación de Estudios preclínicos del producto Stent Coronario Vival en español (p 689) realizados hace 14 años que asocia normativa ya desactualizada, por ejemplo, ISO 10993 cuenta con versiones en 2018 y 2021 que no aportan información respecto del muestreo realizado para que los resultados puedan ser extrapolados a un lote por lo menos o a la producción en general.**
- 21.1 Se requiere presentar la data completa y actualizada de las pruebas de estabilidad validadas ya que lo presentado no cuenta con un análisis de datos de tipo estadístico, características del ensayo especificaciones y referencias como mínimo para su evaluación como evidencia ya que se declara lo siguiente: “Prueba de estabilidad: Producto comercializado; estabilidad caracterizada por su etiquetado.” (p 742)**
- 21.2 Respecto de pureza y resistencia/fuerza no se aportan datos ni estándares, se trata de información que carece de organización y no cuenta con suficientes datos para hacer la debida evaluación de datos clínicos en los términos de los documentos IMDRF**
- 21.3 Las pruebas de la página 1000 de fatiga acelerada a 10 años se llevaron a cabo en 2009 (ingles) y el análisis para que se asimile a las condiciones de implantación a 10 años (durabilidad) igualmente, por lo que se requiere aclarar si corresponde al producto como un todo y justificar la aplicabilidad de los resultados presentados**
- 21.4 Algunos estudios se realizaron para endoprótesis coronaria Duraflex. (p943) y se observan datos del Balón Eros 3020 (p.1027) y Balón Eros 4020 (p.1043) y Balón Eros 4520 (p.1060) En Español desde la p.1063 por lo cual se requiere justificar la razón por la cual no se aportan estudios del producto como una unidad**
- 21.5 Aclarar cuales son las implicaciones las declaraciones incluidas laboratorio que impiden que se apliquen los resultados a otros productos “Estos resultados se refieren únicamente a las muestras analizadas.” Con lo cual se declaran las limitaciones propias de estos análisis.**
- 21.6 Se requiere presentar toda la data antes y después de análisis para evidenciar el tratamiento estadístico aplicado en todos los análisis**
- 21.7 Completar la información referida al Informe de verificación del diseño del sistema de stents EndoCoat BTK a fin del análisis de los datos donde se presente el diseño estadístico, se justifique el tamaño de muestra con el fin de obtener las conclusiones respecto de representatividad que hasta el momento no están sustentadas**
- 21.8 Información relacionada con el proceso de esterilización del producto de investigación barrera estéril además aclarar cómo se calculó la vida útil del producto como unidad ya que se evidencia estabilidad de las partes por separado**
- 21.9 Organizar los sets de pruebas para demostrar biocompatibilidad según la normativa actual**
- 21.10 Aportar datos preclínicos para el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA)**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- 22. Presentar una justificación que valide el uso de normas técnicas obsoletas por la versión utilizada en su momento (BPL 17025 , ISO 10993 y las normas técnicas de calidad del producto) y demostrar:**
- 22.1** Que existe una declaración de conformidad cumpliendo con la regulación actual y que las pruebas están completas y cuentan con especificaciones, técnicas métodos y procedimientos actuales.
- 22.2** Que se da cumplimiento a los estándares sobre gestión de riesgo en investigación clínica
- 22.3** Si frente a las normas técnicas utilizadas en su momento existen o no vacíos de conocimiento y cuál será el plan para abordarlos
- 22.4** Si los reglamentos de la USFDA o de la USEPA, como se ha indicado en la página 825 no han recibido cambio alguno a lo largo del tiempo aclarando para que pruebas se han considerado como referencia.
- 23. Presentar el estado del arte (actualizado), dada la limitada cantidad de información reciente aportada frente a la patología y sus tratamientos que permitan justificar la realización del estudio. Lo anterior, para dar cumplimiento a los requisitos legales en Colombia previstos en la Resolución 8430 de 1993, en su artículo 6: “La investigación que se realice en seres humanos se deberá desarrollar conforme a los siguientes criterios: Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.; b.Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.**
- 24. Se debe justificar el uso de aspectos metodológicos que se autorizan de manera excepcional cuando se encuentra presente la condición de “novedoso” y adjuntar tal asignación por autoridad competente, de existir un documento oficial en este sentido.**
- 25. Se solicita aclarar si existe alguna tecnología aprobada similar o comparable y establecer las razones que llevan al patrocinador a calificar como “novedoso o innovador” al presente producto de investigación.**
- 26. Aclarar porque razón se identifica el estudio como FIH y bajo que regulación referenciando el documento o guía respectivo.**
- 27. Establecer si se conoce el perfil de seguridad y eficacia del producto farmacéutico empleado junto con el dispositivo medico en investigación y si existe evidencia que demuestre que se trata de un uso novedoso al ser utilizados juntos para la indicación y el uso previstos por el patrocinador.**
- 28. Establecer si la información que se espera recolectar no se pudo obtener por otros medios conforme a la resolución 8430 de 1993 “ARTICULO 6. La investigación que se realice en seres humanos se deberá desarrollar conforme a los siguientes criterios: a. Se ajustará a los principios científicos y éticos**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*que la justifiquen. b. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos. c. Se realizará solo cuando el conocimiento que se pretende producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.” (...)*

- 29. Aclarar si el estudio procura resolver dudas previas respecto de las características del producto o los productos y formular sus respectivas soluciones o si buscara alternativas de futuros diseños experimentales que justifiquen su desarrollo desde la ciencia y la ética. Explicar ampliamente esta intencionalidad.**
- 30. Aclarar si el conocimiento del perfil básico de seguridad del dispositivo en desarrollo es o no un objetivo principal y toda vez que la evaluación de seguridad no es el enfoque principal del estudio, considerando la información presentada**
- 31. Aportar un documento de gestión de riesgos que incluya las medidas de mitigación concretas a cumplir en el protocolo toda vez que lo presentado no permite afirmar que se identifican todos los riesgos y se gestionaran adecuadamente para proteger la seguridad y el bienestar de los sujetos.**
- 32. Presentar la evaluación sobre la validez ética y científica de la propuesta de investigación, realizada por los comités de ética., reuniendo todos los elementos disponibles e incluyendo el presente concepto.**
- 33. Aportar evidencia sobre el uso de Serolimus donde se establezca que se han superado las limitantes ya documentadas sobre su biodisponibilidad en comparación con otros agentes antiproliferativos.**
- 34. Presentar evidencia sobre “la curación temprana y confiable de los vasos (denominada endotelización, el tejido que forma una capa única de células que recubre el vaso sanguíneo)” como lo plantea el protocolo y también los datos que demuestran los mecanismos y la efectiva acción del medicamento o del producto en conjunto, para minimizar la reestenosis como limitante ampliamente documentada en la literatura.**
- 35. Analizar y documentar las limitaciones del estudio para obtener datos concluyentes en un estudio que es “principalmente descriptivo y, por lo tanto, no tiene fuerza estadística”.**
- 36. Justificar la afirmación: “El Sistema EndoCoat™ está diseñado para proporcionar un beneficio clínico sobre otros stents liberadores de medicamento (...) de liberación retardada.” PAG 132 PROTOCOLO ESPAÑOL considerando que no se aportó evidencia en este sentido.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 37. Establecer cuáles serán las herramientas metodológicas contempladas para realizar el estudio de superioridad frente a otros dispositivos médicos similares como se plantea en el protocolo.**
- 38. Explicar respecto del análisis de resultados como “se pueden discutir los criterios de valoración del estudio, contrastando los resultados con los disponibles en la literatura publicada sobre otros stents liberadores de medicamento por debajo de la rodilla” sin haber demostrado previamente comparabilidad sustancial o en su defecto aportar la evidencia que demuestre esta condición para todos los predicadores usados.**
- 39. Aclarar si la estadística descriptiva será utilizada y como se realizará el control de sesgos y errores para este aspecto y otros que lo ameriten, declarando en el protocolo y demás documentos pertinentes las limitaciones propias del diseño experimental utilizado.**
- 40. Presentar los criterios de valoración del estudio referidos a la (s) variable (s)clínica(s) (como se cita en el protocolo para el análisis de resultados) visibilizando su correspondencia con los criterios de valoración y las variables de los estudios seleccionados para el análisis de resultados Y complementar la información para que los criterios de éxito permitan identificar bajo que parámetros se consideraría la mejoría.**
- 41. Aportar los estudios seleccionados para el análisis de resultados que se mencionan en el protocolo.**
- 42. Presentar las variables del estudio asociadas a cada medida de resultado (o a otra medida según corresponda)**
- 43. Aclarar respecto de la información contenida en la P 135 “Este estudio pretende demostrar la seguridad del dispositivo para apoyar el desarrollo posterior del Sistema EndoCoat™ como una opción más eficaz para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica.” Puesto que no queda claro si el Endocoat es o no el producto que se está investigando-**
- 44. Aclarar lo que se considera “Evaluación de resultados adicionales” considerando que los eventos adversos serios y relacionados se deben identificar dentro de los criterios de valoración. La Sala recuerda que solo se autorizan evaluaciones adicionales que excedan los objetivos del estudio o que al no ser expresas no sean verificadas por la Sala.**
- 45. Aclarar en el protocolo a que se refiere la “Evaluación de Resultados adicionales” y específicamente cuando el “rendimiento del dispositivo” allí incluido se evalúa en los criterios de valoración secundarios.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

46. **Aclarar que se pretende frente a los denominados resultados adicionales referidos a “Métricas del procedimiento”, “Encuesta de satisfacción de los médicos “y por otra parte no es comprensible como la Clasificación de Rutherford a los 24 meses se considera adicional cuando hace parte de la definición del éxito clínico, así como el Índice tobillo-brazo, índice dedo del pie-brazo y presión sistólica del dedo del pie.**
47. **Aclarar si los criterios de valoración tienen correspondencia con las medidas de resultado primarias. Considerando que esto no es claro se deben identificar todas las valoraciones previstas (valoraciones del lumen para evaluar su disminución, la Tasa de revascularización, Mejora de ABI, medidas de éxito técnico y de procedimiento, causa de muerte, eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) entre otros) y establecer expresamente en el protocolo.**
48. **justificar la duración del estudio de 40 meses cuando se establecen mediciones a 24 meses, aspecto importante de cara a los seguimientos y el alcance de la póliza**
49. **Aclarar el texto “una estenosis residual <30% de las arterias de entrada, incluidas la ilíaca, la arteria femoral superficial (AFS) y la poplítea” frente a si se considera un “criterio de éxito” como aparece en el protocolo.**
50. **Verificar la cantidad de vasos tibiales permeables por cuanto la mayoría de los estudios similares determinan que serán Una arteria de entrada permeable sin estenosis significativa de la lesión ( $\geq 50$  % de estenosis) según lo confirme el estándar de atención por imágenes y el criterio del investigador y una arteria de salida en las mismas condiciones.**
51. **Se deben identificar y consignar todas las exclusiones absolutas referidas a las condiciones de los diferentes vasos y todos los procedimientos no permitidos durante el procedimiento**
52. **Verificar la cantidad de vasos tibiales permeables establecidos en el protocolo por cuanto la mayoría de los estudios similares determinan que serán Una arteria de entrada permeable sin estenosis significativa de la lesión ( $\geq 50$  % de estenosis) según lo confirme el estándar de atención por imágenes y el criterio del investigador y una arteria de salida en las mismas condiciones.**
53. **Se deben identificar y consignar todas las exclusiones absolutas referidas a las condiciones de los diferentes vasos y todos los procedimientos no permitidos durante el procedimiento**
54. **Se solicita al patrocinador justificar la admisibilidad de una expectativa de vida tan corta (1 año) considerando que el estudio durara 2 años e incluso se**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**establecen 40 meses y principalmente se cuestiona el estado de base de un paciente con tal expectativa de vida en términos éticos y de errores de interpretación en los resultados y/o los eventos adversos.**

- 55. Se solicita a los comités de ética analizar la información del ítem anterior, considerando lo previsto en la Resolución 8430 de 1993; ARTICULO 5. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar; Artículo 6 literal f) “Deberá ser realizada por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano bajo la responsabilidad de una entidad de salud, supervisada por las autoridades de salud, siempre y cuando cuenten con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación”**
- 56. Establecer respecto de los procedimientos numeral 8.6 cuáles de las intervenciones corresponden a la práctica clínica habitual y cuales se apartan de estos a fines del estudio.**
- 57. Se solicita aportar el procedimiento de análisis de eventos adversos o la información que se debe incluir en el protocolo respecto a la herramienta /metodología de análisis de causalidad y severidad de los eventos adversos para garantizar ausencia de sesgos o errores en su caracterización lo cual es crítico en estudios con las limitaciones propias de su diseño (n reducido, estadística descriptiva, medidas sobre información subjetiva del paciente entre otras)**
- 58. Aclarar si los “Eventos adicionales de seguridad como Eventos cardíacos adversos mayores (ECAS) y Tasa de amputación mayor (por encima del tobillo)” serán evaluados y calculados independientemente justificando esta decisión, considerando que la tasa de amputación se considera un criterio de éxito importante**
- 59. Justificar sobre los Criterios de valoración primarios de seguridad por qué razón son excluyentes entre sí y ajustar la redacción/formulación de ellos en el protocolo.**
- 60. Se solicita a los comités de ética presentar una evaluación de los riesgos versus los beneficios de realizar el estudio en consonancia con la evaluación de validez ética y científica ya requerida, conceptuando claramente si derivado de la evaluación de todos los documentos, se justifica someter a los sujetos a los riesgos conocidos y no conocidos y en consecuencia lo autorizan para complementar las cartas aprobatorias aportadas. “De conformidad con lo previsto en la Declaración de Helsinki AMM 2013 Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedida de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos (...) en comparación con los beneficios previsibles (...)**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador. (...)***

- 61. Se solicita aclarar si los datos preclínicos corresponden al sistema de stents EndoCoat BTK” como unidad o a sus piezas por separado inclusive las pruebas de desempeño y en función de las evidencias presentadas o aquellas que puedan allegarse, concluir si se desempeñan bien y son seguras en conjunto antes de su uso en humanos***
- 62. Informar si se han realizado modificaciones a partir de los diseños básicos preexistentes de las partes fundamentales del dispositivo en investigación.***
- 63. Justificar el uso de Sirolimus versus la posibilidad de utilizar medicamentos de generaciones posteriores que superan los eventos adversos y limitaciones más notables como anphilimus.***
- 64. Aclarar dentro del protocolo lo referente al siguiente texto: “Cabe señalar que, si bien en este estudio se utilizará el Sistema EndoCoat™, de stents expandibles con balón de 6 coronas de 2.75 mm x 18 mm, 3.0 mm x 18 mm o 3.5 mm x 18 mm, el Sistema EndoCoat™ puede desarrollarse en múltiples tamaños y lugares de tratamiento previstos. “con el fin de definir los tamaños del dispositivo a ser utilizados en relación con la condición del sujeto preestablecida en el mismo y los denominados lugares de tratamiento previstos, puesto que el alcance de la investigación indica claramente “por debajo de la rodilla”.***
- 65. Se solicita justificar la siguiente declaración: “Estos EndoCoat™ stents de 6 coronas de 2.75 mm x 18 mm, 3.0 mm x 18 mm o 3.5 mm x 18 mm y el sistema de suministro se consideran representativos de múltiples tamaños y la evaluación de estos tamaños puede utilizarse para demostrar la seguridad fundamental y la farmacocinética (PK) de este dispositivo***
- 66. Al respecto se destaca la necesidad de fundamentar lo expresado mediante evidencia que permita generar el atributo de “representatividad”. La literatura al respecto hace énfasis en la importancia de que el vaso sea capaz de ser tratado con la matriz de tamaño del dispositivo disponible.***
- 67. Establecer mediante evidencia como la “evaluación de estos tamaños” misma que no se presentó como información previa o a ser obtenida en el presente estudio, es capaz de demostrar la seguridad fundamental máxime en un estudio no fundamental.***
- 68. Justificar como la evaluación de los tamaños se relaciona con la farmacocinética del dispositivo toda vez que no se aclara que se refiere al***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*medicamento. No obstante, siendo la farmacocinética un asunto ampliamente estudiado en esa molécula cabe considerar que su biodisponibilidad es reducida en comparación con otros agentes anti proliferativos y por ello es necesario que sea verificado ese aspecto en el protocolo.*

- 69. Aportar la validación del diseño metodológico a la evaluación en animales ausente en la mayoría de los casos y justificar el tamaño de muestra utilizado aclarando si se realizaron estas pruebas para el producto como un todo o para sus partes por separado**
- 70. Se requiere presentar el análisis de resultados y los controles de calidad de dicha investigación especialmente ya que al respecto se presenta información escasa y en algún apartado se manifiesta “MÉTODOS ESTADÍSTICOS: Se comunicarán las medias y las desviaciones estándar de los pesos de los animales por grupo.”**
- 71. Aportar los informes de pruebas de calidad finales como se anuncia en los documentos presentados: “El informe final constará, entre otras cosas, de las siguientes informaciones: la fecha de inicio y de finalización del estudio, la finalidad establecida en el protocolo aprobado, los cambios introducidos en el protocolo aprobado, la identificación del sistema de pruebas, la descripción de los métodos utilizados y la conclusión en relación con la prueba. (p.918) recordando que la tendencia actual es reducir las pruebas innecesarias, particularmente las pruebas con animales, teniendo preferencia por las pruebas de componentes químicos y modelos in vitro donde estos métodos brindan información igualmente relevante.**
- 72. Se requiere atender lo solicitado por el CEI Imbanaco en carta del 30/11/2022, con anotaciones (pag 2360 y ss) respecto del seguimiento sea cuatrimestral vistos los riesgos del estudio. Además, solicita le sean allegadas las evidencias de los entrenamientos realizados particularmente al equipo investigador, antes de la inclusión del primer sujeto en el Centro, para garantizar el desarrollo de destrezas técnicas que permitirán alcanzar el nivel necesario para el manejo del dispositivo médico en investigación. Ajustar los documentos como corresponda en consecuencia.**
- 73. Presentar los argumentos para esperar de manera razonable que dentro de los CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS asociados a la seguridad: pueda existir ausencia de 100% de la lesión objetivo**

**Observaciones:**

- **Se considera un estudio de alto riesgo (etapa inicial donde está por consolidar el perfil de seguridad y desempeño; falta de análisis riesgo/beneficio y de**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**identificación de riesgos para su adecuada gestión, clasificación de riesgo del DM III, alto nivel de entrenamiento del personal médico, poca información de laboratorio del producto como unidad funcional)**

- **La Sala recomienda que los documentos traducidos del inglés sean revisados en su totalidad por el médico especialista que el Patrocinador considere, para validar los contenidos en español toda vez que pueden identificarse fallas atribuibles a este aspecto y se recomienda guardar organización lógica, unidad de materia y coherencia a lo largo de los documentos y entre ellos.**

**La Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, precisa, que la respuesta a los requerimientos realizados se debe allegar en un término máximo de (3) tres meses a partir de la notificación del presente concepto.**

**Para el presente caso es pertinente citar lo establecido en el artículo 23 de la Resolución No. 2017030958 del 31 de julio de 2017 "Por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y se derogan las resoluciones número 2014033531 del 15 de octubre de 2014 y 2016034601 del 6 de septiembre de 2016", el cual cita:**

**"(...)**

**23.4 Si a consideración de la Sala Especializada respectiva la información presentada es insuficiente, el INVIMA, le requerirá por una sola vez, y de manera específica, el aporte de lo que haga falta. Este requerimiento interrumpirá los términos establecidos para que las Salas decidan; desde el momento en que el interesado aporte nuevos documentos o informaciones con el propósito de satisfacer el requerimiento, comenzará otra vez a correr los términos, pero, en adelante, las salas no podrán pedir más complementos, y decidirán con base en lo que dispongan.**

**23.5 Vencido el término del requerimiento sin que el interesado presente la documentación solicitada, el INVIMA procederá a declarar el desistimiento tácito de la solicitud y el archivo del expediente. (...)"**

Siendo las 18:00 horas del 27 de junio de 2023, se firma la presente Acta por quienes en ella intervinieron (original firmado).

---

**MARÍA EUGENIA GONZALEZ**  
Miembro SEDMRDIV  
Sesión Virtual

---

**NATIVIDAD POVEDA CABEZAS**  
Miembro SEDMRDIV  
Sesión Virtual

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



---

**CAROLINA SALAZAR LÓPEZ**  
Miembro SEDMRDIV  
Sesión Virtual

---

**ANDERSON BERMÓN ANGARITA**  
Miembro SEDMRDIV  
Sesión Virtual

---

**JAIME RODRIGO RIVERA BARRERO**  
Miembro SEDMRDIV  
Sesión Virtual

---

**MUKOIL AHMED ROMANOS ZAPATA**  
Secretario  
SEDMRDIV

---

**LUCÍA AYALA RODRIGUEZ**  
Directora Técnica Dispositivos Médicos y Otras  
Tecnologías  
Presidente SEDMRDIV

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16