



**COMISIÓN REVISORA
SALA EXTRAORDINARIA (5 y 6 de mayo) Y ORDINARIA (12 y 13 de mayo) VIRTUAL
ESPECIALIZADA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y REACTIVOS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO**

ACTA No. 10

Fecha: 5, 6, 12 y 13 de mayo de 2021
Hora: 7:30 a.m.
Lugar: Sesión Virtual (TEAMS)

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Se dio inicio a las 7:30 a.m. del 5 de mayo de 2021, a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro de la Comisión Revisora, debido a la emergencia sanitaria por el COVID-19 por el canal virtual, previa verificación del quórum, a saber:

Dra. LUCÍA AYALA RODRÍGUEZ
Dra. NATIVIDAD POVEDA CABEZAS
Dra. CAROLINA SALAZAR LÓPEZ
Dra. MARÍA EUGENIA GONZALEZ RODRIGUEZ
Dra. ESPERANZA PEÑA TORRES
Dr. JAIME RODRIGO RIVERA BARRERO
Dr. ANDERSON BERMON ANGARITA

Se verifica que existe quórum deliberatorio y decisorio, razón por la cual se da inicio a la sesión virtual.

Secretario:

ING. MUKOIL AHMED ROMANOS ZAPATA

Profesionales de Apoyo:

Dra. RUTH LIBIA OSPINA MORENO
Dr. MARCELO ANTONIO BERMUDEZ ROMERO
Dra. ZULMA VALBUENA JIMENEZ
Dra. MARIA LUISA CALUME FIGUEROA
ESTD. ALEXANDRA JOHANA ESTEBAN LÓPEZ

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Se lee el contenido del Acta No.9 de fecha 22, 23 y 28 de abril de 2021, para aprobación. Una vez leído el contenido de esta, se aprueba de manera unánime por los Comisionados de la Sala.

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nota: Dada la complejidad de la temática y la importancia que reviste para el país el análisis de los resultados clínicos, técnicos y estadísticos de los tres (3) prototipos de ventiladores mecánicos de la iniciativa Innspiramed, se hace necesario continuar con el estudio y conceptualización en la reunión ordinaria del 12 y 13 de mayo.

3. TEMAS A TRATAR

3.1 Luis Horacio Atehortua, Investigador Principal de la iniciativa INNSPIRAMED, mediante radicado 20211059543, remite los informes de resultados de la Fase I del proyecto de investigación “Evaluación de desempeño de un modelo de ventilador mecánico estándar para cubrir las necesidades de asistencia ventilatoria durante la crisis sanitaria con SARS-COV-2 COVID-19”, de los tres prototipos: **GIBIC-NEUMA V1.0.**, **Sami-V** y **RESPCOVID-19**.

CONCEPTO: *La Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, una vez analizado y evaluado el documento aportado “Informes del estudio “Evaluación de desempeño de un modelo de ventilador mecánico estándar para cubrir las necesidades de asistencia ventilatoria durante la crisis sanitaria con SARS-COV-2 COVID-19””, conceptúa que aún NO se aprueba el informe de resultados de la Fase I del estudio “Evaluación de desempeño de un modelo de ventilador mecánico estándar para cubrir las necesidades de asistencia ventilatoria durante la crisis sanitaria con SARS-COV-2 COVID-19”, con base en lo siguiente:*

INFORME ENSAYO CLÍNICO FASE 1 GIBIC-NEUMA V1.0:

- 1) **En el numeral 3.3 del informe final se describe: “El ventilador GIBIC – Neuma V1.0 está diseñado para proporcionar asistencia ventilatoria de manera invasiva mediante tres modos ventilatorios, a pacientes adultos. Está concebido para ser usado en unidades de cuidado intensivo (UCI), para pacientes que no puedan mantener una ventilación adecuada por su propia cuenta. Se recomienda para pacientes bajo tratamiento por COVID-19.”. Se requiere eliminar la recomendación de su uso en pacientes COVID-19, teniendo en cuenta que aún no se ha comprobado la eficacia y desempeño del prototipo en este tipo de pacientes.**
- 2) **Se requiere:**
 - a. **Aclarar mediante qué mecanismo, “(...) se evalúa que los signos vitales registrados corresponden desde el punto de vista estadístico al mismo sujeto” Pág. 15 / 393.**
 - b. **Aclarar por qué el paciente 6 tiene un menor número de observaciones a las esperadas. (Por ejemplo ver página 22 en la gráfica de frecuencia cardíaca).**
 - c. **Ajustar la escala del eje Y en los gráficos de temperatura y saturación de oxígeno (pág. 23 y 24) de la sección “5.2.2. Signos Vitales”, de forma que permita visualizar el comportamiento de los datos.**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8) **Presentar los Anexos 1 y 2 mencionados en el numeral 5.9 Mantenimiento de valores programados y en la tabla 16 “se presenta una comparación de los valores programados y obtenidos en el ventilador GIBIC Neuma v1.0 antes de iniciar el ensayo clínico fase 1 y después de concluirlo”, debido a que no se incluyeron en el informe allegado.**

9) **Con relación a la comparación de los valores de error verificados previo al uso del prototipo, presentados en la tabla 16 sobre validación metrológica:**

Se solicita presentar el procedimiento de validación realizado, los resultados obtenidos y los criterios de aceptación del error para cada parámetro ventilatorio, debido a que estos resultados no corresponden al error establecido para los parámetros ventilatorios definidos y aprobados en el protocolo de investigación:

- a. **Para la relación I:E presenta un error máximo (11,6%), superior al 5%.**
- b. **Para la PIP presenta un error máximo (24,9%), superior al 10%.**

10) **Con relación a la comparación de los valores de error verificados posteriormente al uso del prototipo, presentados en la tabla 16 sobre validación metrológica, específicamente para el parámetro PIP se requiere:**

- a. **Conciliar el valor máximo del porcentaje de error del 18%, con el reportado en la tabla 16 donde figura un error máximo del 16,28%.**
- b. **Explicar si esta variación del porcentaje de error superior al valor permitido del 10% definido en el protocolo, afecta el diseño y desempeño del prototipo.**
- c. **Analizar clínicamente, si una variación del error superior al 10% definida en el protocolo, pudo afectar la seguridad de los pacientes.**

11) **Con relación a la conclusión: “Los resultados presentados en este informe demuestran de manera contundente y satisfactoria, que el ventilador GIBIC Neuma V1.0, diseñado por el grupo GIBIC de la Universidad de Antioquia y producido por Auteco Mobility permite ventilar pacientes críticos durante un tiempo suficiente de manera segura y eficiente”, se solicita corregir la anterior afirmación, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra (6 pacientes) y el tiempo de exposición (24 horas).**

12) **Con relación a la conclusión: “lo que lleva a concluir que, en su desempeño, el ventilador GIBIC Neuma V1.0 tiene un comportamiento similar a cualquier ventilador comercial de última generación utilizado en los Hospitales universitarios más importantes de la ciudad de Medellín.”, dicha afirmación debe eliminarse teniendo en cuenta que el estudio se realizó en 6 pacientes y por 24 horas, por lo cual no existen condiciones de comparabilidad con los ventiladores mecánicos comerciales.**

13) **Con relación a la conclusión presentada: “Si bien los resultados de las pruebas de usabilidad dan cuenta de importantes oportunidades de mejora, dichos resultados no comprometen la aceptación del dispositivo para continuar a una etapa posterior de**



validación de eficacia en el futuro.", se solicita se identifiquen de manera específica las oportunidades de mejora acerca de la usabilidad del prototipo y se presente su correspondiente análisis en la matriz de riesgos.

- 14) En la sección 4.3. Análisis de usabilidad donde se afirma "Para el caso de la usabilidad, la población objetivo son los usuarios del ventilador y por tal motivo, el análisis realizado es poblacional", se debe eliminar la expresión "el análisis realizado es poblacional", porque da lugar a confusión en relación al diseño del estudio.**
- 15) En la sección "5.3. Análisis Individual de Desempeño del Dispositivo" las figuras "Registro de las variables gasométricas durante 24 horas...", los gráficos de caja y bigotes muestran la dispersión de los datos, pero no se identifica cual fue el tratamiento dado a los valores atípicos. Por lo tanto, se requiere realizar el análisis de estos datos para cada una de las variables en cada uno de los pacientes.**
- 16) En la sección "5.6. Análisis Estadístico" de acuerdo a la información presentada en la tabla 12, se evidencia que se realizó una única prueba estadística para comparar todos los resultados de las variables ventilatorias y gasométricas, es decir se unieron todas las variables (sin tener en cuenta que tienen diferentes unidades de medida) para realizar la prueba estadística. Por lo tanto, para presentar los resultados p para cada variable, se debe tener presente lo descrito en el numeral 11, ítem d. de los requerimientos generales de la presente Acta.**

INFORME RESULTADOS DEL PROTOTIPO DE VENTILADOR MECÁNICO SAMI-V VERSIÓN 2.0. DE LA EIA:

- 1) Se requiere eliminar la siguiente expresión "Como fue discutido en la sección 9.1, desde el punto de vista clínico se logra evidenciar que el ventilador SAMI-V presenta un desempeño similar, no inferior al de un ventilador comercial, en diferentes momentos de la evaluación para variables tan importantes como la presión control (PC), la FiO2, la frecuencia respiratoria y la PEEP. Lo que permitiría concluir que el ventilador SAMI-V, es efectivo terapéuticamente y puede brindar asistencia ventilatoria para pacientes que lo requieran usando los modos para los cuales fue diseñado", lo anterior considerando que, en los objetivos y el alcance del protocolo aprobado, no se incluyeron comparaciones con ventiladores comerciales. (Subraya fuera de texto)**
- 2) En lo relacionado con los resultados de la encuesta de usabilidad, se solicita informar las acciones generadas a partir de las observaciones de encuestados "(...) es importante resaltar que se alcanzó a evidenciar el interés por la necesidad de disponer de una pantalla que permita visualizar gráficamente las tendencias de las variables ventilatorias".**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3) **Con relación a los eventos o incidentes adversos asociados a: paciente 1: cambio del tubo endotraqueal y cambio a ventilador comercial (Pág.120);paciente 2: asincronía ventilatoria, no registro de variables ventilatorias o alteradas y toma de datos de la imagen de respaldo de gases arteriales (Pág.155) ypaciente 3: reinicio no intencional del ventilador (Pág.189), se requiere lo siguiente:**

- a. **Análisis de causas: El cual permita identificar la falla y los posibles factores determinantes que contribuyeron a este evento/incidente adverso.**
- b. **Plan de acciones correctivas y preventivas iniciadas para la disminución del riesgo, estipulando tiempos y responsables de las actividades.**
- c. **Certificado de análisis de liberación del equipo y reporte técnico donde se evidencie que el equipo se encontraba en óptimas condiciones de operación.**
- d. **Notificación realizada al Comité de Ética en investigación.**
- e. **Análisis realizado por parte del Comité de Ética en investigación.**

Todo lo anterior teniendo presente la necesidad de diferenciar eventos o incidentes propios del curso de la enfermedad y los dependientes del uso del prototipo, aclarando que aquellos propios de la atención clínica se deben evaluar detalladamente, lo que hasta el momento no ha sido evidenciado en la información aportada.

4) **Remitir los siguientes anexos referenciados en el informe final, los cuales no se allegaron:**

- a. **Anexo 1 Matriz de riesgos ventilador mecánico SAMI V - Versión 2 – (Previa al estudio).**
- b. **Anexo 2 Matriz de riesgos ventilador mecánico SAMI V - Versión 3 - (Actualizada con control de cambios en rojo).**
- c. **Anexo 3 Rayos_X_Pacientes.**
- d. **Anexo 4 Informe incidente paciente 3.**
- e. **Anexo 5 Datos crudos.**
- f. **Anexo 6 Datos preprocesados para análisis estadístico.**
- g. **Anexo 7 Informe incidente paciente CUPB01.zip**

5) **De conformidad con la sección 8.4.5. “Variables Clínicas y Paraclínicas” del protocolo aprobado, justificar la razón por la cual:**

- a. **No se evidencia la lectura deRxTórax postinicio de prototipo, para el paciente 3.**
- b. **No se evidencia la validación de la transcripción de la lectura de Rx Tórax para el paciente 5, la cual dice: “No se evidencia neumotórax, hay ocupación alveolar hacia la base derecha e izquierdo. Hay infiltrados de tipo testicular y paramilitares más hacia el hemitórax izquierdo.” (Página 232)**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 6) **Se evidencian inconsistencias en los registros de los signos vitales de los pacientes, al conciliar los datos del “INFORME ENSAYO CLÍNICOSAMI-V V2 DE LA EIA” (archivo PDF) con el archivo “Datos Pacientes Innspiramed Fase I”(Excel), por ejemplo:**
- a. **Paciente 1 (archivo pdf que corresponde en el archivo Excel al consecutivo 2):**
 - i. **Se registra en el archivo pdf una FR: 14 y en Excel FR: 15**
 - ii. **Se registra en el archivo pdf una TA:129/40 y en Excel TA: 129/49**
 - b. **Paciente 2 (archivo pdf que corresponde en el archivo Excel al consecutivo 5), en los datos antes de la intubación se presentan las siguientes diferencias:**
 - i. **Se registra en el archivo pdf un pH:7,28 y en Excel pH:7,38**
 - ii. **Se registra en el archivo pdf una PaO2:104 y en Excel PaO2:87**
 - iii. **Se registra en el archivo pdf una PaCO2:52 y en Excel PaCO2:46**
 - iv. **Se registra en el archivo pdf un HCO3:22,9 y en Excel HCO3:26,2**
- 7) **En la sección “7.1 Análisis Clínico” es importante tener en cuenta que el resumen de las variables cualitativas se presenta con frecuencias absolutas y porcentajes, por lo tanto, se debe ajustar la redacción de esta sección.**
- 8) **En la sección “7.2 Análisis Ingeniería” se menciona “Cada una de las variables tendrá una valoración cuantitativa y cualitativa desde el punto de vista clínico”, sin embargo, en el documento no se evidencia análisis cualitativo, por lo tanto, se requiere enviarlo.**
- 9) **En la sección “8.1 Análisis clínico” en las tablas de “Gases arteriales antes y después del ventilador SAMI-V del paciente”, “Parámetros ventilador SAMI-V paciente”, “Signos vitales iniciales y finales SAMI-V paciente” presentadas para cada paciente, los datos de la columna “Variación durante el estudio” no corresponden con la definición de variación presentada en la sección 7.2. En este sentido se requiere corregir los cálculos que se especifique si este valor corresponde a la desviación estándar y la fórmula usada para el cálculo de estos valores.**
- 10) **En la sección “PRUEBA DE VALORES ATÍPICOS” se presentan las gráficas de valores individuales para detección de valores atípicos, no obstante, en este caso por el número de datos que se tienen para cada variable se recomienda utilizar gráficos de box plot para determinar valores atípicos. Adicionalmente, se utiliza la prueba de Dixon para detección de estos valores, pero esta prueba funciona bajo el supuesto de normalidad, es decir que previo a su aplicación se debe probar que los datos de cada variable provienen de una distribución normal. Según los gráficos de la figura 3, algunas de las variables no cumplen con este supuesto de normalidad, es decir que las conclusiones obtenidas sin la validación del supuesto no son admitidas. Se requiere revisar y verificar los supuestos de las pruebas utilizadas. Sumado a lo anterior, se evidencian valores aberrantes que por su incompatibilidad con la vida deben ser revisados, por ejemplo, el valor de pH del paciente 1.**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 11) **En la sección “PRUEBA DE NORMALIDAD”, se debe justificar el uso de la prueba de Dixon para detección de datos atípicos, teniendo en cuenta que las 5 variables analizadas no presentan una distribución normal. Asimismo, aclarar la razón por la cual sólo se analizan 5 variables.**
- 12) **En la sección “Comparación de resultados con ventilador convencional vs ventilador SAMI-V”, se debe especificar el sistema de hipótesis a usar en la prueba estadística U de Mann Whitney, ya que el sistema presentado es general y no es el alcance que tienen las pruebas estadísticas donde la afirmación a probar está relacionada con un parámetro (media, mediana, diferencia de medianas, etc.) de la distribución de donde provienen los datos. De la misma forma, las conclusiones obtenidas en las pruebas solo son respecto a los parámetros probados y no pueden hacerse afirmaciones de forma general al desempeño del ventilador prototipo.**
- 13) **En la sección “Comparación de resultados del ventilador Ininspiramed en distintos momentos” se debe aclarar si el propósito era comparar el desempeño del dispositivo en distintos tiempos, ¿Por qué se incluyen variables categorizadas con valores máximos y mínimos?. Asimismo, se requiere describir el procedimiento realizado y el propósito del mismo.**

Adicionalmente, de acuerdo con los resultados presentados en la Figura 59 (donde se muestran valores p menores del 5%), estos no corresponden con el análisis realizado “Se observa que para la variable analizada (FR), el valor p fue superior a 0.05”. Se requiere revisar el procedimiento, el sistema de hipótesis planteado, los resultados y las conclusiones obtenidas de toda esa sección y replicar los ajustes para los análisis de los otros pacientes.
- 14) **En la sección “8.1.6 Resumen resultados Fase 1” la tabla 71 se debe ajustar de acuerdo con las observaciones de los sistemas de hipótesis de las secciones anteriores.**
- 15) **En la sección “8.1.7 Regresión Lineal múltiple” se requiere especificar el propósito del uso de la regresión lineal, así como revisar el proceso metodológico del ajuste de la regresión realizada, los conceptos del R^2 y su diferencia con el coeficiente de correlación. Para la verificación de los supuestos de la regresión lineal se recomienda el uso de pruebas para cada uno, así se evita el análisis subjetivo de las gráficas. Adicionalmente, se requiere revisar la utilidad de la aplicación de la regresión lineal dado que la PaO2 tiene dependencia directa con las variables PaFiy FiO2.**
- 16) **En la sección “8.1.8 Gráficos de control CUSUM” falta el análisis de todas las gráficas presentadas.**
- 17) **En la sección “8.2 Análisis de Ingeniería”, se requiere revisar los conceptos de correlación y R^2 -ajustado, debido a que en lo presentado se mezclan estos dos coeficientes. Además, se deben allegar las referencias bibliográficas que soporten el**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso y análisis del promedio del R^2 -ajustado.

18) En la sección “8.2.1 Análisis cualitativo”:

- a. Se deben ajustar las escalas de las gráficas para que permitan visualizar los valores de referencia y se evidencie el comportamiento de los datos.*
- b. Falta el análisis de los gráficos.*
- c. Explicar porqué el título es “análisis cualitativo”, si todas las variables presentadas son cuantitativas.*

19) Al inicio de la sección “8.2.2 Análisis cuantitativo” se define la fórmula para “porcentajes de variación dinámicos”, no obstante, en toda la sección no se identifica este cálculo o análisis. Se requiere representar la fórmula para el cálculo de la “incertidumbre tipo A” y el análisis de las tablas relacionadas en esta sección.

INFORME ENSAYO CLÍNICO RESPCOVID-19 FASE 1:

Después de revisar y analizar el “INFORME ENSAYO CLÍNICO RESPCOVID-19 FASE 1” y de conformidad con las conclusiones generales descritas por los investigadores del prototipo Respcovid, se observa que no se lograron los resultados esperados en el protocolo aprobado y por lo tanto esta Sala conceptúa que no se aprueba su continuidad para la Fase II.

Lo anterior debido a:

- La limitación del prototipo para soportar una ventilación en modo asistido controlado.**
- La restricción de este para alcanzar volúmenes TIDAL altos.**
- La ausencia de un sensor de flujo que conlleva a la necesidad de monitoreo minucioso y ajustes empíricos para lograr las metas ventilatorias.**
- “...La seguridad del dispositivo está limitada a una población con características específicas previamente detalladas y en un entorno de evaluación clínica estrecha y la monitorización propia de unidades de alta dependencia...”**

Adicionalmente en el informe de resultados de la Fase I, se presentaron entre otras, las siguientes inconsistencias:

- 1) Se evidencian desviaciones mayores al protocolo, no reportadas al Invima, tales como:**
 - a. Se incorporaron tecnologías no aprobadas en el protocolo que generaron conflicto con el funcionamiento del prototipo (Pág. 389). “...Para el paciente 6, se activó la alarma de presión alta debido al cambio de presión control de forma súbita y sin una instrucción por parte de los investigadores y/o personal médico desde la aplicación móvil instalada en la tablet. Tras este evento, se decidió retirar el uso**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de cualquier aplicación remota hasta que se implemente las acciones correctivas necesarias, a pesar de usarse únicamente en este paciente..."

- b. Se evidencia que se realizó una modificación al prototipo por la incorporación de un sensor de flujo, el cual representa un cambio en el diseño y tiene un impacto en la seguridad y efectividad del mismo. Lo anterior de conformidad con la conclusión (Pág. 392) "La ausencia de un sensor de flujo que permita orientar al clínico con una medida cuantitativa de volumen y la subsecuente consecución de metas, genera una necesidad de monitoreo minucioso y ajustes empíricos frecuente en parámetros ventilatorios, características propias de una unidad de cuidados intensivos, tal como se ilustra en el análisis individual, donde, un ajuste práctico en el parámetro básico de presión control soporte (por defecto, elevar aproximadamente 5 cmH₂O), permite alcanzar el volumen corriente requerido. Sin embargo, la actualización del dispositivo al incluir dicho mecanismo logró un desempeño aceptable, acorde a sus características técnicas y en población con características descritas. Donde dicha implementación de lectura de flujo le facilitó al personal médico la consecución de metas ventilatorias en los pacientes".**
- 2) No se reconocieron y por ende no se reportaron, las siguientes situaciones de riesgo como eventos e incidentes adversos asociados al estudio, entre otras:**
- a. (Página 385) "...El día 22 de diciembre, durante el cuarto turno de acompañamiento al Paciente 6 del estudio, aproximadamente a las 10 am, el ventilador presento una alarma de presión baja. La alarma se presentó debido una subida inesperada de la P-Control que estaba en 18 cmh₂o y se incrementó súbitamente hasta 40 cmh₂o. En ningún momento estuvo en riesgo el paciente, gracias a la atención inmediata generada por la alarma se ajustó nuevamente el valor de la PControl y se desconectó la aplicación de monitoreo del ventilador. Se cree que este incidente fue ocasionado por un conflicto entre la aplicación que se está utilizando para mejorar la interacción entre el personal médico y el equipo, se está trabajando para mejorar la seguridad de la comunicación, aumentar la redundancia en las validaciones y evitar que esto vuelva a suceder..."**
- b. En la página 366: paciente 4 "...CONCLUSIÓN: Las ventilaciones espontáneas y eventos de singultos, en modo PCV, generan limitación en el acople ventilatorio con necesidad de modificaciones frecuentes de parámetros ventilatorios para metas del paciente neurocrítico e incluso uso de relajación neuromuscular, tal como se reportó en el Acta No 06 del comité técnico de análisis INNPIRAMED, con fecha del viernes 06 de noviembre de 2020, donde se realiza de manera adicional se realiza un análisis de seguridad que reporta: "Dicho evento corresponde a un Incidente, sin configurar un evento adverso, al no generarse ningún daño con la intervención". Se cuestiona la efectividad del modo asistido para atender respiraciones espontáneas del paciente, se realizarán pruebas en el laboratorio y ajustes al software con el fin de mejorar el comportamiento..."**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- c. *De acuerdo con la descripción del paciente 2 (pág. 384), establecida en el archivo de la monitoria "DATOS PACIENTES INNSPIRAMED FASE 1": "...Paciente encefalopatía con acidosis metabólica severa, que en ventilación espontanea hace asincrónica de sus esfuerzos espiratorios con la ventilación controlada del ventilador. Esta asincronía no se solucionó a pesar de la sedación superficial con fentanyl. Teniendo en cuenta que la paciente requiere despertarse y que entrará en diálisis, que promueve el metabolismo del medicamento y mejoría de la encefalopatía, decidimos por la seguridad de la paciente, cambiar el ventilador de estudio por ventilador comercial para mantener respiración asistida controlada o espontánea según requerimiento de la paciente. Es de aclarar que el seguimiento a la paciente por gases arteriales y oximetría de pulso siempre demostró eficiencia en el intercambio de gases mantuvo buena oxigenación y control de CO2. No se presentaron eventos adversos ni complicaciones durante la ventilación con el prototipo ni en el intercambio al ventilador comercial..."*
- 3) *No se allegó la matriz de riesgos actualizada con los riesgos encontrados en el desarrollo de la Fase I del protocolo.*
- 4) *No se adjunta el anexo descrito en pág. 390 "Cada uno de los equipos que se utilizaron para este estudio clínico fueron calibrados antes y después de finalizar el estudio, de acuerdo con el protocolo de metrología establecido en el anexo "Certificado de calibración de metrología", realizado por MEBI METROLOGIA BIOMEDICA S.A. Esto se realizó para garantizar y verificar la fiabilidad de los datos entregados por el ventilador durante el ensayo clínico"*
- 5) *En la sección "5.2.1. Oxigenación y eliminación de CO2" de acuerdo con el procedimiento descrito se evidencia que se realizó una única prueba estadística para comparar todos los resultados de la variables ventilatorias y gasométricas, es decir se unieron todas las variables (sin tener en cuenta que tienen diferentes unidades de medida) para realizar la prueba estadística. Por lo tanto, no se observan los resultados de la prueba de hipótesis de igualdad de medianas entre el ventilador comercial y el ventilador prototipo para cada una de las variables ventilatorias y gasométricas.*
- 6) *En la sección "5.2.2. Signos vitales" según el texto "Posteriormente se evalúa que los signos vitales registrados corresponden desde el punto de vista estadístico al mismo sujeto" no se especifica, el sistema de hipótesis, el estadístico de prueba utilizado y las conclusiones que permitan hacer esa afirmación.*
- 7) *En la sección "5.3. Análisis de usabilidad" donde se afirma "Para el caso de la usabilidad, la población objetivo son los usuarios del ventilador y por tal motivo, el análisis realizado es poblacional. En tal caso se presentan los resultados utilizando estadística descriptiva para cada uno de los elementos de interés.", no es correcta la expresión "el análisis realizado es poblacional", porque da lugar a confusión en relación al diseño del estudio.*

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 8) **No se remiten los análisis y las conclusiones de las gráficas presentadas en las secciones “6.2.1. Gases Arteriales”, “6.2.2. Signos Vitales”, “6.2.3. Variables Ventilatorias” y “6.3.2.3. Variables clínicas y preclínicas”.**
- 9) **En la sección “6.4. Análisis Estadístico” (Pág. 383) de acuerdo con la información presentada en la tabla 10 se evidencia que se realizó una única prueba estadística para comparar todos los resultados de las variables ventilatorias y gasométricas, es decir se unieron todas las variables (sin tener en cuenta que tienen diferentes unidades de medida) para realizar la prueba estadística.**
- 10) **Se evidencian inconsistencias en los registros de los signos vitales de los pacientes, al conciliar los datos del “INFORME ENSAYO CLÍNICORESPCOVID-19FASE 1” (archivo PDF) con el archivo “Datos Pacientes Innspiramed Fase I” (Excel), por ejemplo para el paciente 6 (archivo pdf que corresponde en el archivo Excel al consecutivo 17):**
 - a. **Se registra en el archivo pdf una FC 90 y en Excel FC 84**
 - b. **Se registra en el archivo pdf una FR 19 y en Excel FR 20**
 - c. **Se registra en el archivo pdf una TA 119/75 y en Excel TA 121/72**
 - d. **Se registra en el archivo pdf una PA media de 89 y en Excel PA media de 88**
 - e. **Se registra en el archivo pdf una Temperatura de 37,6 y en Excel Temperatura de 37,3**
- 11) **En la página 390, se presenta que se toma el error promedio mínimo y máximo entre los 3 ventiladores para cada parámetro monitoreado. Además, se encuentra el error máximo promedio después para el parámetro PEEP en 17,5%, superior al valor permitido del 10% definido en el protocolo.**

REQUERIMIENTOS GENERALES AL INFORME DE RESULTADOS DE LA FASE I:

- 1) **Al tratarse de un estudio de factibilidad y con un tamaño de muestra pequeño, los resultados son aplicables únicamente a los sujetos de investigación incluidos (5 pacientes por prototipo), por lo tanto, se deben ajustar las conclusiones presentadas. Los resultados de este tipo de estudio tienen como objetivo permitir mejoras iterativas de diseño de los prototipos y avanzar en la comprensión de su funcionamiento, su seguridad, además de servir de apoyo para estudios futuros debido a que el tamaño de la muestra generalmente no aporta soporte estadístico suficiente. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 2) **En el informe se deduce que se presentaron desviaciones por la no adherencia a los lineamientos del protocolo aprobado, además la no evidencia de la notificación correspondiente al comité de ética del centro de investigación y al Invima. Por lo tanto, se deben enviar dichas notificaciones y actualizar el informe final de resultados de la Fase I, de conformidad con lo solicitado en el numeral 3.1 del Acta 12 del 15 de julio de 2020 y el numeral 3.4 del Acta 20 del 18 de noviembre de 2020, así:**

“...Para el informe de resultados de la Fase I se deben notificar todas las desviaciones presentadas en el protocolo y tenerlas en cuenta en la matriz de riesgos. Por lo tanto, una vez estas sean identificadas por el investigador principal y/o su equipo delegado, deben ser notificadas de manera inmediata a cada Comité de Ética y al Invima, junto con su acción correctiva y ser gestionadas oportunamente. Por ejemplo, una desviación es aquella en la que los pacientes no se ventilen con el dispositivo durante 24 horas continuas. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, el patrocinador debe facilitar al equipo investigador una herramienta de identificación, categorización y manejo de las desviaciones, la cual debe incluir el formato de notificación. Esta se debe enviar diariamente al Invima para la Fase I, al correo electrónico: sala_dmradi@invima.gov.co

(...)

Una vez se realice la fase I, se debe actualizar la matriz de riesgos con aquellos de carácter clínico y técnico que se presenten y que no fueron contemplados por los investigadores...”

- 3) **Revisar la consistencia de los datos de las tablas relacionadas en el informe de resultados, versus los datos allegados en el documento Excel “Datos pacientes innspiramed Fase I” entregado por Synapsis Consulting SAS. Realizar el ajuste correspondiente y remitir los documentos finales con el análisis de los resultados.**
- 4) **No se evidencia el análisis de violaciones, desviaciones y eventos o incidentes adversos presentados en el protocolo.**
- 5) **Se requiere aclarar quiénes el responsable de la toma del consentimiento informado para cada paciente y quién o quiénes lo llevaron a cabo, de conformidad con lo establecido en el artículo 16 de la Resolución 8430 de 1993.**
- 6) **Se requiere precisión en el uso de los conceptos utilizados en el contexto de una investigación clínica, referidos por ejemplo a: efectividad, factibilidad, análisis poblacional (pág. 15), eficiencia, endpoints, efectividad terapéutica, entre otros.**
- 7) **De conformidad con lo presentado y aprobado por esta Sala en el numeral 3.3 del Acta 16 del 21 de Agosto de 2020, se debe allegar junto con el informe de resultados**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la Fase I, lo descrito en el numeral 2 “Contenido del informe de monitoreo de datos” del documento *Plan_monitoreo_datos_seguridad_InnspiraMed_20200730*, propuesto por Synapsis Consulting S.A.S.

- 8) **Se deben enviar los anexos relacionados dentro de todo el informe de resultados de la Fase I.**
- 9) **Se exhorta a que los comités de ética establezcan estrategias de gestión para la permanente revisión ética de los estudios de investigación clínica durante todo el desarrollo del proyecto, con el fin de salvaguardar la seguridad, integridad y el respeto de los derechos de los sujetos participantes. Además, se les insta a utilizar mecanismos eficaces y eficientes para la comunicación de las situaciones relevantes del estudio entre los investigadores y el comité.**
- 10) **Se recomienda que todas las herramientas utilizadas para el análisis estadístico y de usabilidad, sean estandarizadas y validadas.**
- 11) **La Sala Especializada solicita revisar y ajustar la consistencia de la información de manera que sea posible hacer un análisis integral de lo presentado en el informe y sus anexos. Este análisis permitirá valorar la pertinencia de las técnicas estadísticas presentadas y las conclusiones realizadas conforme a los siguientes parámetros propuestos.**

Para cada objetivo planteado se deben realizar los siguientes análisis a cada una de las variables (según aplique) incluidas en el estudio:

- a. **Análisis descriptivo (tablas y/o gráficos con su correspondiente análisis e interpretación)**
- b. **Método de Detección y tratamiento de datos atípicos (gráficos/pruebas y descripción)**
- c. **Pruebas de normalidad (en los qq-plot incorporar la línea recta)**
 - i. **Sistema de hipótesis (hipótesis nula e hipótesis alterna)**
 - ii. **Estadístico de prueba utilizado (justificando la escogencia del estadístico)**
 - iii. **Valor de P obtenido**
 - iv. **Conclusión**
- d. **Pruebas de hipótesis realizadas (Por ejemplo: comparación de medias, dispersión, media u otros parámetros)**
 - i. **Sistema de hipótesis (hipótesis nula e hipótesis alterna)**
 - ii. **Estadístico de prueba utilizado (justificando la escogencia del estadístico)**
 - iii. **Valor de P obtenido**
 - iv. **Conclusión**
- e. **Gráfico CUSUM especificar cuál fue la distribución utilizada (binomial, poissonsgf, otro), adicionalmente se deben mostrar los parámetros utilizados e**

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incorporar en los gráficos los límites inferior y superior utilizados, así como su correspondiente análisis. Esta información debe presentarse en el informe final y no como archivos anexos.

f. Conclusiones

12) Una vez se realicen los ajustes al informe final de la Fase I, este debe ser remitido a la Sala con el concepto del investigador principal del proyecto y de los Comités de Ética de Investigación al respecto de los resultados, las conclusiones para cada prototipo y de la investigación en general, de conformidad con los objetivos del estudio.

Siendo las 20:00 horas del 13 de mayo de 2021, se firma la presente Acta por quienes en ella intervinieron (original firmada).

Dra. Natividad Poveda Cabezas
Miembro de SEDMRDI
Sesión Virtual

Dra. Carolina Salazar López
Miembro de SEDMRDI
Sesión Virtual

Dra. María Eugenia González Rodríguez
Miembro de SEDMRDI
Sesión Virtual

Dr. Esperanza Peña Torres
Miembro de SEDMRDI
Sesión Virtual

Dr. Jaime Rodrigo Rivera Barrero
Miembro de SEDMRDI
Sesión Virtual

Dr. Anderson Bermon Angarita
Miembro de SEDMRDI
Sesión Virtual

Dr. Marcelo Antonio Bermúdez
Profesional de Apoyo
Grupo Registros Sanitarios – DDMOT

Dra. Zulma Valbuena Jiménez
Profesional de Apoyo
Grupo Vigilancia Epidemiológica -
DDMOT

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Dra. Ruth Libia Ospina Moreno
Profesional de Apoyo
DDMOT

Estd. Alexandra Esteban López
Profesional de Apoyo
Grupo Unidad de Riesgos

Ing. Mukoil Ahmed Romanos Zapata
Secretario SEDMRDI

Dra. Lucía Ayala Rodríguez
Presidenta SEDMRDI de la Comisión Revisora
Directora Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Acta No. 10 de 2021

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co

