

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y RECATIVOS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO

ACTA No. 11

SESIÓN EXTRAORDINARIA

18 de Julio de 2023

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. Yoanna Parra Garzón en calidad de y representante legal de e LA RESEARCH S.A.S., mediante radicado **20231176035**, 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.
 - 3.2. Julio Martinez-Clark en calidad de y representante legal de Bioaccess Colombia SAS, mediante radicado **20231174049**, 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.
 - 3.3. Carlos Valverde en calidad de representante legal de COSMOS SCIENTIFIC, mediante radicado **20231197298**, presenta el reporte trimestral del Estudio de Factibilidad para el Dispositivo de Trombectomía DAISe en Colombia.
 - 3.4. Yoanna Parra Garzón, en calidad de Representante Legal de LA RESEARCH SAS, mediante radicado **20231173026**, presenta un alcance al radicado LDQ-4DW-R4LL del 17/03/2023 sobre la actualización de la póliza del Protocolo Clínico 21-01 Estudio Primera vez en Humanos del Sistema de Imágenes SpectraWAVE™.
 - 3.5. Mónica Lorena Guerrero Caicedo, en calidad de Representante Legal de Health Sciences Colombia Ltda. mediante radicado **20231197336**, solicita la autorización para la importación y exportación de muestras biológicas con relación al Estudio

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sobre la prevalencia de alelos de la apolipoproteína L1 (APOL1) entre personas con enfermedad renal proteinúrica de ascendencia africana reciente o de procedencia geográfica africana.

- 3.6. Ricardo Vallejo en calidad de representante legal de Capri Medical Limited, con radicado **20231200027**, presenta la solicitud de aprobación del estudio de factibilidad Estimulación eléctrica mínimamente invasiva del nervio hipogloso para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño.
- 3.7. Yoanna Parra Garzón en calidad de Representante Legal de LA RESEARCH S.A., mediante radicado **20231212015**, presenta la respuesta al numeral 3.6 del Acta #7 del 24 de mayo 2023 con relación al Estudio clínico piloto para evaluar la seguridad y la utilidad clínica del sistema Nectero EAST para la estabilización de los aneurismas aórticos abdominales.
- 3.8. Yoanna Parra Garzón en calidad de Representante Legal de LA RESEARCH S.A.S., mediante radicado **20231203369** notifica el fin de enrolamiento de los sujetos en el Estudio Primera vez en Humanos del Sistema de Imágenes SpectraWAVE™.
- 3.9. Gloria Garces López, en Representación de Medtronic mediante radicado **20231210775**, presenta el formato para seguimiento o cierre de estudios clínicos con dispositivos médicos con relación al Protocolo Clínico “GSR Define” Investigar la seguridad, la eficacia y la durabilidad de la denervación renal en el control de la presión arterial, los eventos cardiovasculares y la función renal en pacientes de diferentes áreas geográficas con hipertensión.
- 3.10. Stephanie Chaki Strelec, en representación de la Fundación FAST Angelman Latam, mediante radicado **20231210501**, solicita la aprobación para importar los dispositivos Syde® como parte del Estudio observacional descriptivo de corte transversal del Síndrome de Angelman- FAST Latam.
- 3.11. Javier Cely, en representación de Baxter Healthcare Corporation, mediante radicado **20231210780**, Presenta el informe trimestral en relación al Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles para pacientes (PMA) versus un grupo de pacientes con el cuidado en salud estándar: un estudio piloto.

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 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, vía virtual por la plataforma TEAMS, previa verificación del quórum:

Ing. MABEL CONSTANZA BARBOSA ROMERO
Bact. MARIA EUGENIA GONZALEZ
QF. NATIVIDAD POVEDA CABEZAS
Dra. INES ELVIRA ORDOÑEZ LEGA
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.10 de fecha 12 de julio de 2023, para aprobación. Una vez leído el contenido de esta, se aprueba de manera unánime por los Comisionados de la Sala.

3. TEMAS A TRATAR

A continuación, se listan los trámites que no alcanzaron a ser revisados durante la presente sesión:

3.1. Yoanna Parra Garzón en calidad de y representante legal de e LA RESEARCH S.A.S., mediante radicado **20231176035**, somete la aprobación del Protocolo CTP-0002. Estudio Prospectivo, Multicéntrico, de Un Solo Grupo, utilizando REBUILD para el Cierre de la Pared Abdominal

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 Protocolo CTP-0002, Estudio Prospectivo, Multicéntrico, de Un Solo Grupo, utilizando REBUILD, hasta que se dé satisfactoria respuesta a los siguientes requerimientos:

- 1) **Se solicita justificar las medidas de resultado que se eligieron ya que en la evaluación de la Sala a los datos clínicos aportados que son citados para apoyar este aspecto se evidencia una medida de 2 a 2,5 cm. Así mismo establecer como se relacionan o se diferencian las medidas de resultado con los criterios de valoración presentados**
- 2) **Aclarar a que se refiere el denominado “resultado binario”**
- 3) **Cuál es el soporte científico que se toma para establecer que mediante el diseño propuesto del estudio se demostrara la seguridad y la eficacia del dispositivo medico como soporte para el cierre de la pared abdominal, según la siguiente afirmación: “El Estudio REBUILD está diseñado para demostrar la seguridad y la eficacia del dispositivo médico en investigación como soporte del cierre de la pared abdominal después de laparotomía”**
- 4) **Aclarar cómo se cuantificará o medirá el criterio de valoración primario asociado a la seguridad considerando que el estudio de Burguer y colaboradores del 2002 concluyo que la aparición de una hernia incisional se puede predecir midiendo la distancia entre los músculos rectos abdominales en una tomografía computarizada posoperatoria, no obstante, no se evidencia como la metodología del citado estudio para elegir este criterio.**
- 5) **Aclarar cómo se dio cumplimiento a MedDev 2.7.1 – 9.3.1. y específicamente como se demuestro que la evidencia clínica recopilada es suficiente en cantidad y calidad en especial si se tiene en cuenta la antigüedad de los documentos, algunos con más de 30 años, de haber sido publicados para apoyar las tesis del presente estudio relacionada con la situación clínica a atender.**
- 6) **Aclarar cómo se tiene previsto que los resultados de rendimiento se evalúen solo frente a la intervención con el dispositivo. Igualmente, como se mitigaran los riesgos de variables de confusión, sesgo en el observador, errores aleatorios, errores de interpretación de resultados y aquellos identificados por Burguer, 2002 y otros estudios más recientes relacionados con los factores perioperatorios.**
- 7) **Aclarar la aplicabilidad de los resultados del estudio de Burguer, 2002 desarrollado en pacientes que se sometieron a una laparotomía de la línea media entre 1995 y 2001 frente al tipo de cirugía que se realizara en el presente estudio.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 8) **Establecer como se garantiza la independencia de la DSMB. La Sala se permite aclarar que en Colombia la ley garantiza el ejercicio de la autonomía profesional y que los comités de ética de los centros de investigación tienen el deber de evaluar los eventos adversos por lo cual el citado comité no puede ser la única instancia de evaluación y decisión.**
- 9) **Se solicita aclarar si el cuestionario de usabilidad ha sido validado y presentar evidencia de ello.**
- 10) **Aclarar por qué razón las valoraciones secundarias relacionadas con integridad, principalmente, pero también con dolor y calidad de vida no se incluyen como criterios para valorar la eficacia del dispositivo médico.**
- 11) **Aclarar por qué razón no se incluyen eventos adversos atribuibles al procedimiento quirúrgico y en general a factores perioperatorios.**
- 12) **Se solicita explicar si dentro del “seguimiento según el estándar de atención médica” se recolectara información de los pacientes, dejar explícito cual es el estándar de atención médica al que se hace alusión y quien financia dicha atención.**
- 13) **Aclarar dentro del apartado de “Reclutamiento / Inscripción” que se entiende como “ingresos simultáneos” y cuál será el origen de las “remisiones”**
- 14) **Justificar la duración del estudio estimada en 36 meses si los participantes solo permanecerán en él, 24 meses y las medidas de resultado se registrarán en 30 días.**
- 15) **Se solicita establecer como se realizara un seguimiento post mercado considerando el cronograma presentado y toda vez que el Invima no se puede comprometer a emitir un registro sanitario en los tiempos que defina el patrocinador, sin haber valorado los datos clínicos previos y los que este estudio arroje para establecer si se consideran o no evidencia clínica suficiente.**
- 16) **Se requiere presentar los resultados (no el informe de cierre del estudio) del estudio antecesor**
- 17) **Aclarar los riesgos y frente a cada uno las medidas de mitigación para los sujetos en quienes “el dispositivo en investigación no fue desplegado con éxito” y dejar explícito en el protocolo si se recolectara información de estos sujetos. Hay que explicar que implica el “seguimiento de seguridad”**
- 18) **Sobre la hipótesis de eficacia aclarar que significa tasa real de eventos de eficacia primaria y aclarar donde se definieron los objetivos de rendimiento que se indican como “predeterminados” sin incluirse en el protocolo.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 19) *Se solicita justificar por qué la eficacia se va a valorar sobre una distancia entre MRA menor o igual a 2,5 cm, cifra que se propone como predictiva de una hernia incisional. (referencias bibliográficas)*
- 20) *Se solicita justificar el planteamiento de una hipótesis alternativa de eficacia primaria.*
- 21) *Se solicita establecer como se mitigaría el riesgo de un sesgo de resultado al incluirse una hipótesis alternativa con lo que el resultado de eficacia estaría soportado en la hipótesis alternativa y en la hipótesis nula*
- 22) *Se solicita establecer cuáles son los mecanismos para garantizar validez interna del estudio*
- 23) *Se solicita presentar los mecanismos para alcanzar la validez externa del estudio ya que se proyecta a corto plazo la comercialización del producto*
- 24) *Aclarar frente al estudio de Burguer, 2002 cuales son los resultados sobre los cuales se formuló el objetivo de rendimiento elegido toda vez que no se evidencia que el citado estudio incluyera medidas de rendimiento frente al uso de un dispositivo medico específico y comparable.*
- 25) *Presentar de manera explícita el plan de manejo de datos que se desarrollara con base en la estadística bayesiana y aclarar si se aplicara para ambos criterios de valoración primarios*
- 26) *Justificar la aplicación de estadística Bayesiana y como se mitigan los riesgos derivados de la opinión de expertos que se propone incluir bajo la figura de la junta denominada DSMB de acuerdo con los contenidos de la Guía de FDA citada.*
- 27) *Justificar la razón por la que un enfoque frecuentista no es aplicable en el presente estudio o por que se eligió el enfoque bayesiano*
- 28) *Aclarar respecto de la citada “distribución posterior” bajo la estadística Bayesiana en las Guías FDA como se realizará la combinación de la información previa (las probabilidades previas) con datos actuales.*
- 29) *Documentar en el protocolo dentro del nuevo acápite de manejo estadístico de la información respecto de las inferencias bayesianas basadas en la distribución posterior si se pudiese descartar un conjunto de valores de parámetros si la probabilidad posterior de los valores de los parámetros (dados los datos observados) es pequeña.*
- 30) *Frente a la regla de decisión establecer como se ha demostrado con una seguridad razonable que su probabilidad posterior es lo suficientemente grande, conforme a lo previsto en el documento FDA*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 31) **Se solicita aclarar lo que se considera “criterio de éxito” detallando lo que se considera una probabilidad posterior grande en términos de la hipótesis alternativa para eficacia**
- 32) **Establecer como se determinará el criterio de éxito para seguridad y su cuantificación**
- 33) **Se solicita Identificar las limitaciones del estudio desde el punto de vista metodológico y si se recibió el aval de FDA para el diseño metodológico planteado**
- 34) **Presentar los argumentos que determinan el tamaño de muestra propuesto**
- 35) **Se requiere justificar el tamaño de muestra propuesto puesto que los artículos científicos citados no dan cuenta de ello. Indicar las referencias bibliográficas de donde se extrae la información específica.**
- 36) **Identificar el método para selección del tamaño de muestra según las Guías FDA citadas como referencia y si se cuenta con tamaños de muestra mínimo y máximo, y si se tienen previstos análisis intermedios o interinos.**
- 37) **Aclarar lo que se considera eficacia y referenciar el concepto (a partir de un documento de referencia)**

OTRAS CONSIDERACIONES SOBRE EL TAMAÑO DE LA MUESTRA

- 38) **Se solicita aclarar como el estudio de Les, Uhr y colaboradores apporto para determinar el tamaño de la muestra ya que presenta el resultado de la Cuantificación de las influencias incluyendo las de origen técnico que se ejercen sobre la línea de sutura para el cierre fiable de defectos en modelos porcinos y bovinos**
- 39) **Se solicita aclarar como el estudio de Lozada et al , 2022 cuyo objetivo fue reportar la incidencia de HI y las complicaciones asociadas al método de cierre evaluando la técnica RTL en comparación con PSO en pacientes con laparotomía media de alto riesgo, sirve como soporte para definir el tamaño de la muestra para evaluar eficacia del dispositivo medico**
- 40) **Aclarar cómo se define el tamaño de muestra solo para eficacia ya que no se observa para seguridad.**
- 41) **Se solicita verificar conforme a las guías MedDev citadas para la evaluación de la evidencia, sí se ha realizado una revisión del estado del arte incluyendo estudios más recientes en seres humanos dado que MedDev 2.7.1 – 8.2 “Datos extraídos de la literatura” establece que un estado del arte adecuado debe cumplir exigencias que no se hacen visibles en la presentación del presente**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

protocolo y en general se solicita establecer el estado actual del conocimiento, identificar peligros clínicos potenciales, justificar la validez de los criterios de valoración.

OTRAS CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS Y DE DISEÑO

- 42) Aclarar cómo se puede relacionar objetivamente el criterio de valoración primario de eficacia en función de los datos con animales a la tasa real de eficacia, es decir, cómo se permiten concluir sobre dicha tasa a partir de los resultados previos en animales.**
- 43) Aclarar cómo se llega a los supuestos presentados a partir de “datos existentes” para la tasa real de eficacia ya que la información presentada es la conclusión y no se describe cómo se puede considerar adecuado el uso de la información previa para proponer criterios de valoración sin presentar la información que genera los datos existentes mencionados.**
- 44) Explicar cómo se escoge una potencia (y a que se le atribuye esta propiedad) de 85%.**
- 45) Se requiere aclarar si cualquier cifra por debajo de 2,5 cm se considerara demostrativo de eficacia y cuál es el número de pacientes que debería alcanzar esta medida para determinar el criterio de éxito.**
- 46) Aclarar cómo se obtuvo el dato de la tasa de deserción.**
- 47) Establecer como se obtuvo el dato de error de tipo I.**
- 48) Aclarar cómo se clasificará el no despliegue del dispositivo médico en ausencia de criterios de éxito técnico.**
- 49) No es claro lo que significa “objetivo de rendimiento” ni cómo se obtuvo el 40%. Citado por lo cual se requiere hacer explícitos los “datos reportados en el estudio Burger (2005),” que se mencionan como base para esta definición.**
- 50) Explicar dentro del protocolo cómo es posible establecer que “El estudio se considera exitoso en relación con el criterio de valoración primario si la probabilidad posterior de *HAEFF*, supera 0.95” y si esto aplica para uno de los dos criterios seguridad o desempeño, puesto que si fuera para ambos resultaría el uno condicionado al otro beneficiándolo o perjudicándolo.**
- 51) Se solicita que se presente la identificación de los riesgos para garantizar que la información previa no abrumbe los datos actuales, y los resultados no favorables del estudio propuesto queden enmascarados por una distribución previa favorable como lo advierte FDA**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 52) **Se solicita que conforme a lo anterior se haga explícito si los resultados previos serán tomados del estudio anterior y como se puede justificar esta posibilidad considerando las diferencias entre los dos.**
- 53) **Aclarar lo que significa “objetivo de rendimiento” y si el rendimiento se homologara de alguna manera al desempeño o no.**
- 54) **Explicar como con 28 pacientes del estudio de Burguer, 2002 se definió el (OR) para el “criterio de valoración primario es OR=40%, que es igual al porcentaje observado de participantes con distancia RAM máxima $\leq 2,5$ cm” a 1 mes en el estudio de Burger et al. menos un margen del 7%.” Y definir a cuál de los criterios de valoración primarios se refiere.**
- 55) **Presentar los criterios objetivos de evaluación que los centros de investigación deberán cumplir para que pueda documentarse lo siguiente: “los centros se seleccionarán con base en las similitudes de población de pacientes y de patrones de práctica con aquellos de los de los Estados Unidos” además se deberá evidenciar la experiencia requerida en investigación clínica con dispositivos médicos tanto para el centro de investigación como la experiencia del comité de ética en la evaluación de estos estudios.**
- 56) **Se solicita aclarar frente a las variables perioperatorias documentadas donde se pueden identificar riesgos para el sujeto de investigación, establecer si se considera suficiente el entrenamiento con animales, asunto que será evaluado también por el comité de ética para definir la conducta a seguir.**
- 57) **Considerando que existen diferentes instancias de monitoria o control del estudio debe aclararse cuál es el alcance referido a actividades específicas que adelantara la DSMB al que se le atribuye: “es responsable de la supervisión del estudio, el monitoreo de la seguridad y la adjudicación de los eventos clínicos” No obstante la legislación nacional ya define responsabilidades expresas al investigador principal y a los comités de ética.**
- 58) **Indicar cuales son los riesgos que ofrece frente a la validez interna y externa del estudio el uso de Conjuntos de Análisis específicamente el Conjunto de Intención de Tratar (ITT) Aclarar suficientemente lo que implica tal posibilidad y solicitar al comité de ética que evalúe los riesgos para plantear recomendaciones y lineamientos en pro de evitar cuestionamientos sobre la validez de la data. Explícitamente aclarar las implicaciones de “La población ITT se utilizará en todos los análisis de eficacia para probar la hipótesis de eficacia” como lo expone el numeral 9.3**
- 59) **Establecer con claridad el manejo de los datos respecto de la posibilidad de excluir algunos y bajo qué criterios. Así mismo definir la hipótesis de seguridad que no se encuentra expresa en el protocolo**

- 60) **Establecer igualmente la razón que lleva a crear un conjunto de análisis de seguridad, quienes lo conforman, que datos ingresan y cuáles no.**
- 61) **Establecer si el estudio presenta rasgos de un diseño adaptativo.**
- 62) **Aclarar la utilidad de conformar el Conjunto de Análisis por Protocolo y como este conjunto puede llegar a afectar o no los resultados del estudio y el número total de pacientes efectivos en el estudio.**
- 63) **Presentar el Plan de Análisis Estadístico mencionado en el ítem 9.4 que unifique la información dispersa a lo largo de los documentos del dossier**
- 64) **Justificar el análisis del criterio de valoración primario de eficacia sin imputar datos faltantes o incompletos y los riesgos de los posibles efectos de los datos faltantes**
- 65) **Explicar cuáles serán los “múltiples análisis de sensibilidad para comprender mejor el efecto potencial de los datos faltantes o incompletos en las conclusiones de los criterios de valoración primarios” y prever como riesgos dentro del análisis general de los mismos, indicando las acciones concretas para su mitigación. Se espera que en la discusión y el análisis de los resultados se presenten abiertamente para su evaluación por pares.**
- 66) **La justificación del diseño no se reduce a un párrafo que no indica como el estudio permitirá los vacíos de conocimiento y presenta datos prometedores con base en información actualizada y sistemáticamente analizada por lo cual no se considera que lo presentado se considere justificación en ausencia de un estado del arte conforme a los criterios establecidos de MEDEV.**
- 67) **Se requiere justificar mediando la presentación de evidencias que “los resultados de este Estudio REBUILD existirán en un amplio contexto de resultados, permitiendo comparaciones significativas en ausencia de un grupo de control concomitante” y específicamente se requiere aclarar: Cuales serían las comparaciones, contra que se compararía el dispositivo médico, que se considera significativo tratándose de una comparación, las comparaciones requerirían demostrar comparabilidad, existen predicadores en el mercado.**
- 68) **La información sobre los eventos de seguridad es escasa por lo que se requiere incluir toda la gestión desde la identificación a la clasificación y la evaluación de causalidad por el investigador de cada centro y su comité de eventos adversos Se solicita presentar el procedimiento específico.**
- 69) **Se solicita al comité de ética evaluar la pertinencia de la siguiente expresión “Cualquier evento adverso ocurrido que pueda afectar a la seguridad o a la voluntad del participante de continuar en el estudio será notificado por el Investigador principal a todos los participantes” toda vez que es un**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

compromiso dado por las declaraciones éticas internacionales y la norma local que se le proveerá toda la información disponible al participante incluso si esto cambia su decisión de seguir participando

70) Respeto del ítem 5.4. Definición de la Finalización del Estudio establecer que significa “pacientes evaluables” y cuál será el plazo para identificar los 30 pacientes de modo que el estudio no se extienda más allá de lo planeado

71) Aclarar cómo se realizará el análisis post mercadeo propuesto en el ítem 5.4.

72) Aclarar si se deben cumplir todos los criterios o cuales para dar por finalizado el estudio o solo con el bloqueo de las bases de datos se puede considerar finalizado

73) Presentar el “documento para el DSMB con detalle de las responsabilidades y los procedimientos a seguir” como se indica en el apartado 8.9

74) Para los datos faltantes se indica que se “empleará el enfoque de análisis del peor caso y del punto de inflexión. Si con el enfoque del peor de los casos se mantienen las hipótesis del estudio, no se realizarán análisis de imputación adicionales”. Al respecto establecer como se mitigarán los riesgos de sesgo

75) Aclarar si el modelo de regresión logística para la probabilidad del evento de eficacia primaria tiene relación con los datos faltantes o a que ítem corresponde, es decir para que se ha previsto. Así mismo aclararlo para los coeficientes de regresión donde se utilizarán priores normales no informativos.

76) Aclarar la utilidad de generar conjuntos de datos imputados y la justificación de la combinación de los resultados para “volver a probar las hipótesis principales del estudio” lo cual implicaría que previamente fueron probadas.

77) Presentar los documentos donde se evidencia lo previsto en el ítem 10. Es decir, los documentos emitidos por autoridad sanitaria competente donde se indica que cumple con las regulaciones aplicables de Estados Unidos e Israel

78) Aclarar lo previsto en el ítem 10.8.6. Uso Futuro de los Datos Almacenados respecto del uso que se dará en relación con las normas locales aplicables y sus restricciones

79) Se solicita aclarar cuando sucede una inobservancia de las normas locales como será clasificada la situación ya que no se trata en estricto sentido de una desviación o violación al protocolo

80) Establecer la vigencia de lo previsto en el ítem 10.13.3. Monitoreo de los Datos del Estudio toda vez que la emergencia sanitaria por Covid ha desaparecido y no se justifica manejo remoto máxime para ciertas actividades que demandan verificación in situ.

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 81) *Se solicita ampliar y complementar todo el apartado de diseño metodológico considerando que lo presentado en el protocolo es un resumen.*
- 82) *Se solicita establecer si utilizar la media de las mediciones es coherente con lo previsto en las consideraciones estadísticas del estudio.*
- 83) *Se solicita hacer explícitos los criterios que utilizara la Junta de Supervisión de la Seguridad de los Datos (DSMB) para evaluar la validez de los datos.*

ASUNTOS ETICOS

Presentar por parte de los comités de ética:

- 84) *Una evaluación de validez ética y científica del estudio que incluya la suficiencia y pertinencia del estado del arte evaluado en el marco de las guías europeas citadas MedEv, la bibliografía citada, los datos previos que serán utilizados en el análisis estadístico, evaluando sus riesgos*
- 85) *Una evaluación de riesgos versus beneficios a partir del documento de riesgos actualizado que se presente, integrando todos los riesgos que puedan llegar a afectar al sujeto en sus derechos frente a seguridad, bienestar y/o amenaza de la credibilidad de los datos/resultados considerando toda la información de manera que se exprese el análisis y a partir de este una conclusión clara que apoye la aprobación del estudio consignada sucintamente en la carta de cada CEI dado que lo presentado apenas es un listado de potenciales beneficios y riesgos.*
- 86) *Aclarar como un número fijo de sujetos puede garantizar “distribución equitativa”. Se solicita al comité de ética aclarar este aspecto a la luz de los criterios para considerar ética una investigación clínica.*

ANTECEDENTES

- 87) *Se solicita al patrocinador presentar el análisis de datos que le permite afirmar lo siguiente: “ El dispositivo en investigación, REBUILD, introduce un avance potencial en la técnica quirúrgica para el cierre de la pared abdominal al distribuir en forma amplia la tensión de la sutura sobre el tejido circundante, efectivamente por un factor de dieciséis (16) en comparación con la sutura PDS USP # 1 utilizada en la técnica de sutura continua estándar, y por un factor de nueve (9) en comparación con la técnica de sutura de puntada corta.”*
- 88) *Aclarar cuáles serán las mediciones para realizar de manera directa para demostrar: “que distribuir la tensión de la sutura puede en forma segura y efectiva coadyuvar en el cierre abdominal.” Específicamente referido a la distribución de la tensión como elemento clave del estudio.*

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

89) Si bien los antecedentes clínicos muestran un conjunto de conocimientos importantes que muestran que las mediciones a un mes son adecuadas, no se aprecia otra conclusión relevante de cara al estudio con el dispositivo médico por lo que se solicita aclarar considerando que el objetivo del estudio no es necesariamente conocer los aspectos básicos de la situación clínica a tratar y no se provee un análisis de las opciones terapéuticas actuales, sus riesgos y beneficios en sentido amplio.

GESTION DE RIESGOS

90) Se solicita al patrocinador presentar un documento unificado para evidenciar que “Todos los riesgos conocidos y razonablemente previsibles de REBUILD han sido identificados” a la fecha y adicionalmente deberá presentarse la versión del IB acorde con tal actualización. El documento de gestión de riesgo debe identificar acciones concretas para la mitigación de los riesgos identificados y los emergentes toda vez del ítem 3.7.1 y las estrategias para gestión de eventos/riesgo no esperados o emergentes.

91) Presentar el documento actualizado Análisis de los Modos de Falla del Diseño y sus Efectos (RSK-0001) y el uso del Análisis de Modos de Fallo y Efectos (RSK-0002) incluyendo una revisión del estado del arte actualizada

92) Se solicita al patrocinador Presentar evidencia actualizada de los beneficios potenciales listados en el ítem 3.7.5 y 3.7.6

93) Se solicita al patrocinador presentar resultado del análisis de evidencia que respalde la siguiente afirmación: “El análisis beneficio/riesgo demuestra que los beneficios potenciales del uso de REBUILD superan los riesgos potenciales conocidos asociados con su uso.”

94) Se solicita aclarar lo siguiente: “Todos los participantes que hayan firmado el consentimiento y completado la visita de selección se considerarán como inscritos en el estudio y serán incluidos en el análisis general de seguridad.” ¿En este sentido incluso las fallas de selección se incluyen en el análisis general de seguridad? Aclarar lo que significa esta expresión.

95) Se requiere completar la información contenida en el ítem 6.6 que determina el manejo de los fallos de selección y debe dejarse explícito sobre todo en el FCI lo siguiente: “se le practicará una laparotomía con cierre de la pared abdominal según el estándar de atención médica” respecto de por qué se le intervendrá, a quien le corresponde tal intervención es decir si se hará con cargo al estudio y como se gestionará de manera detallada.

96) Se requiere ampliar la información del ítem 6.7 “Luego del retiro, el Investigador continuará el seguimiento del participante según el estándar de

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

atención médica, y no se recogerán datos adicionales.” Identificar con claridad cual es el estándar y si los gastos correrán a cargo del estudio.

- 97) Aclarar cómo serán clasificados los pacientes “En caso de determinar que el grosor de la pared abdominal es demasiado fino o grueso para desplegar el dispositivo REBUILD (ver Instrucciones de Uso), el paciente será retirado del estudio.” Y justificar por qué no se incluyen estos riesgos en el listado presentado junto con los riesgos del retiro mencionados. Aclarar en detalle cómo se gestionarán los riesgos de seguridad para garantizar el bienestar y los derechos del paciente.**
- 98) Se solicita evaluar las implicaciones de la palabra “retención” considerando el sentido que en castellano tiene esta expresión frente a la autonomía y el respeto por la voluntad del paciente aun de retirarse del estudio EN CUALQUIER MOMENTO. Cada CEI será responsable como garante de ello en el estudio.**
- 99) Identificar los riesgos y garantizar su gestión oportuna frente al envío de los dispositivos médicos por Courier aéreo**
- 100) Presentar la información que dé cuenta de la acción efectiva del “indicador que cambia de color y se activa cuando la caja se expone a temperaturas superiores a 43°C.” podrán ser las validaciones realizadas. Identificar la persona responsable de la verificación de este control antes del uso en cada centro de investigación**
- 101) Aclarar por qué razón las terapias concomitantes no se incluyen en los criterios de exclusión, como otros criterios relativos de exclusión tales como inmunoterapia o quimioterapia anterior a la implantación**
- 102) Identificar las medidas concretas para mitigar riesgo de sesgos y errores ya que no se presentaron en el ítem 7.8 donde solo se mencionan los sesgos en el análisis de datos**
- 103) Se solicita identificar y presentar las hojas de vida de los investigadores “diferentes del cirujano principal” que evaluarán a los pacientes, los radiólogos que analizarán las radiografías y quienes realizarán exámenes clínicos de la pared abdominal dado que el protocolo indica que no será el cirujano principal.**
- 104) Aclarar, que se considera “proceso estándar” en el contexto del estudio y como se demuestra la independencia de los radiólogos certificados que realizarán las mediciones de la distancia entre los músculos rectos abdominales mediante resonancia magnética.**

105) **Sobre las actividades adicionales se recuerda que los costos adicionales deben estar a cargo del estudio conforme a la legislación local**

106) **Confirmar si la Escala de Confort de las Carolinas (CCS) se ha validado para el uso previsto**

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.

Es pertinente tener presente 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, mediante radicado **20231174049**, 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 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, hasta que se dé respuesta satisfactoria a los siguientes requerimientos:**

1) Corregir la información de la página 1014 / 35771 sobre la visita de selección día 21 a 5. Debería ser día 5 a 21

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 2) **Corregir la información de la página 2 / 801 dossier parte 2: Solo cubre 45 pacientes y no tiene a firma del representante legal autorizado**
- 3) **Aclarar desde el punto de vista legal lo que implica un “seguro indemnizatorio exento de demostración de culpa para ensayos clínicos y/o estudios con voluntarios humanos”**
- 4) **Se solicita verificar que las hojas de vida de los investigadores se encuentren completas y especialmente que todos los soportes académicos se encuentren convalidados En RetHUS debe encontrarse consignada la subespecialidad o especialidad adicional para todos y cada uno de los médicos investigadores.**
- 5) **Se solicita ajustar la manifestación de conflictos de interés para que no se limite a riesgos financieros, sino que como corresponde declare la ausencia o presencia de situaciones que puedan poner en riesgo su autonomía como médico.**
- 6) **Se solicita a los comites de etica aportar la evaluacion realizada a los investigadores en donde se analice la disponibilidad efectiva considerando las actividades relacinadas con investigacion clinica que adelanta y las demas actividades que realiza de modo que tales aspectos se reconozcan como relevantes mas alla de la cualificacion profesional.**
- 7) **Otro aspecto a evaluar sera la experiencia en investigacion clinica especificametne con dispositivos medicos para lo cual se debe presentar evidencia.**
- 8) **Se solicita a los comites de etica en sus cartas de aprobacion aclarar por cuanto tiempo se aprueba inicialmente la investigacion.**
- 9) **Se solicita a los CEI garantizar que todos los documentos sometidos para aprobación sean evaluados, cuenten con el respectivo documento donde los criterios de evaluación sean consignados como soporte al acta y se emita la carta respectiva listando los documentos evaluados que deberán coincidir con los sometidos incluyendo Datos preclínicos. Evaluación de beneficio riesgo. Estrategias de reclutamiento y retención de pacientes, aclarando en todo caso que los comités de ética podrán declarar su alcance respecto a evaluar la suficiencia de los documentos desde el punto de vista técnico científico**
- 10) **Se solicita al patrocinador aclarar cuál es el fundamento para solicitar a los CEI la denominada “aprobación de proveedores”**
- 11) **Aclarar la información contenida en el FOLIO 3732 en relación con el documento que aplica para vincular información de recién nacidos y justificar la necesidad de recopilar tal información considerando las leyes locales en**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

materia de protección a esa población y las previsiones de la resolución 8430 de 1993.

- 12) Se solicita a los comités de ética verificar que todas las aprobaciones cuenten con el registro del acta de la sesión en la que se dio el concepto definitivo***
- 13) Se solicita a los CEI reportar al Invima oportunamente cualquier modificación en su composición aportando para ello los documentos oficiales donde conste dicha modificación. Se evidencia que esto no ocurrió por lo menos en el caso de un comité de ética vinculado al presente estudio.***
- 14) Se solicita ajustar las cartas de aceptación de la participación en el estudio y su cargo por parte del Investigador principal para incluir el compromiso con la Declaración de Helsinki como se menciona en algunos apartados del protocolo***
- 15) Se solicita al patrocinador garantizar que todos los centros mantengan una copia del protocolo FIRMADO por el investigador principal***
- 16) Se solicita al patrocinador aclarar si todos los procedimientos realizados dentro del estudio serán con cargo al presupuesto del estudio y especialmente la realización de Angiografía con fluoresceína del Fondo ocular (FA) / Fotografía a color del fondo ocular (CF) y/o tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT) en los brazos de tratamiento (activo o placebo) al Mes 15. Anexar servicios en cada centro de investigación.***
- 17) Se solicita establecer como se garantizara la estandarización de los equipos en las IPS para su realización y aclarar si todos los procedimientos diagnósticos se realizaran en los centros de investigación sometidos a aprobación, de no ser así se solicita hacer explícito.***
- 18) Aclarar las implicaciones de la siguiente frase y verificar su coherencia (página 28) Adicionalmente, cualquier hallazgo consistente con los criterios de exclusión 3, 17, 21 y/o 23 serán marcados y reportados con fines de elegibilidad y reclutamiento.***
- 19) Se solicita ampliar la información sobre el procedimiento (s) para el grupo PLACEBO***
- 20) Justificar el momento de revisión de medicamentos (conciliación) concomitantes según el cronograma o calendario del estudio***
- 21) Se solicita establecer si se cuenta con evidencia que permita conocer la duración del efecto de la microcorriente***
- 22) Ampliar en el protocolo y en el consentimiento informado la información acerca de la diferencia entre la estimulación con microcorriente para***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

degeneración macular no exudativa asociada con la edad que informan mejora en 10 optotipos, frente al sistema de fotobiomodulación del dispositivo médico que cuenta con registro sanitario e incluye entre sus indicaciones la mejoría de (...) la sensibilidad de contraste en pacientes con enfermedades degenerativas como la degeneración macular senil seca.

- 23) Establecer las diferencias conocidas entre el presente dispositivo médico y otros ya disponibles en el mercado colombiano con el uso de tecnología similar o mecanismos de acción comparables a fin de justificar la necesidad del nuevo producto su aporte en términos de beneficios adicionales como menores riesgos, en todo caso su aporte al conocimiento de la ciencia debe ser aclarado ampliamente y especialmente justificando como se espera incrementar “ la comprensión de los efectos de MCS para el mejoramiento de la visión en enfermedades degenerativas.”**
- 24) Aclarar si los electrodos a colocar en párpados cuentan con registro sanitario vigente. Página 63/3571**
- 25) Establecer como serán superados los riesgos asociados al tratamiento gracias al presente estudio de acuerdo con la siguiente afirmación: “a pesar de que existen riesgos desconocidos sobre el impacto que pudiera tener el Tratamiento MCS en la población en estudio, los beneficios potenciales del incremento de la comprensión de los efectos de MCS para el mejoramiento de la visión en enfermedades degenerativas por parte de la comunidad científica, así como la mitigación establecida de los riesgos, deberían superar este riesgo.**
- 26) Ampliar la información sobre el análisis del balance riesgo/beneficio frente a la descripción que realizan sobre “(...) existen riesgos desconocidos sobre el impacto que pudiera tener el Tratamiento MCS en la población en estudio” y los “potenciales beneficios” Folio 66**
- 27) Aclarar en el formato de consentimiento informado, el mecanismo dispuesto para que el voluntario del estudio clínico tenga acceso al (...) especialista en retina para el manejo médico definido como bajo cuidado (...) Folio 3694**
- 28) Especificar en el protocolo que todos los medicamentos (ejemplo fenilefrina 2.5%, Tropicamida 1%, Ciclopentolato 1% o 2%), suplementos dietarios (ejemplo suplementos, formulaciones AREDS), dispositivos médicos (toalla desinfectante) deben contar con registro sanitario otorgado por el Invima o haber sido autorizados para su importación por la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro para la ejecución de la investigación.**
- 29) Presentar dentro del plan de manejo de datos los procedimientos que permiten el reemplazo de pacientes, la gestión de posibles factores de confusión, el control de la multiplicidad y el ajuste de las probabilidades de**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

error; el manejo de datos faltantes, no utilizados o espurios, incluso los abandonos; entre otros. (Ver documento Investigación clínica IMDRF MDCE WG/N57FINAL:2019)

- 30) **Aclarar a qué se refieren con “historia médica extensa” página 83/3571, frente a la normatividad vigente.**
- 31) **Ampliar la información acerca del dispositivo médico en investigación del estudio *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 y el dispositivo médico del estudio publicado en junio de este año: Transpalpebral Micro-Current Electrical Stimulation for the Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration ClinicalTrials.gov NCT02540148***
- 32) **Argumentar sobre la ausencia de cifras que permitan establecer el punto final de eficacia con lo que cualquier diferencia entre la basal y los resultados post intervención podrían considerarse como una mejora.**
- 33) **Aclarar cómo se procesarán los datos de la cohorte placebo y si el número de pacientes de este grupo se contara dentro del n total del estudio. Esto hace referencia a metodología de la investigación.**
- 34) **Ampliar la información que fue presentada y justificar plenamente la selección del tamaño de muestra para el estudio**
- 35) **Justificar el uso de la tabla de VA del Estudio de Tratamiento Temprano de Retinopatía Diabética (ETDRS) en el presente estudio**
- 36) **Aclarar por qué se encuentra necesario implicar un Centro de Lectura y como se garantiza su independencia para entre otras cosas atribuírsele la potestad para confirmar o no la determinación del investigador sobre la elegibilidad de los participantes.**
- 37) **Garantizar que todos los investigadores locales además de declarar adherencia a la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH GCP) y la Buena Práctica Clínica de la Organización Internacional para la Estandarización (ISO) 14155:2020 en Investigación Clínica de dispositivos médicos para sujetos humanos identifique el conjunto normativo nacional que debe observarse y garantizar que el incumplimiento normativo no se reporte como simple desviación**
- 38) **Argumentar sobre la adecuada formulación del objetivo del estudio que se refiere a la terapia genérica de estimulación transpalpebral con microcorriente (MCS) para pacientes con degeneración macular no exudativa sin hacer alusión al dispositivo medico en estudio considerando que ya es un hecho**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

demostrado que “la microcorriente de electricidad aplicada a los párpados es beneficiosa”

- 39) Aclarar cuál es el valor científico de un estudio que pretende demostrar lo que ya se encuentra aceptado en el sentido de que la literatura aportada indica “Dado que el tratamiento con ES transpalpebral es el único tratamiento actual que muestra una función visual mejorada en pacientes con AMD, se justifica más investigación para desentrañar los mecanismos detrás de sus efectos en un modelo animal. Es probable que dichos datos proporcionen pistas sobre los posibles mecanismos de acción utilizando un enfoque transpalpebral, así como sobre cómo se pueden mejorar aún más los efectos ventajosos sobre la función visual en general.”***
- 40) Establecer si los parámetros de uso del dispositivo medico en estudio han sido definidos o el estudio procura identificarlos***
- 41) Revisar los conceptos de “Puntos Finales de Seguridad” e incidencia y con ello evaluar la adecuada formulación de lo planteado considerando que no se define en general un horizonte temporal y se expresan medidas algunas veces incluyentes y otras excluyentes***
- 42) Definir si existe formulación de desenlaces compuestos de seguridad (identificados por el y/o) y de ser así considerar los riesgos de sesgos principalmente. Cada resultado del desenlace debe ser presentado individualmente, para asegurar una interpretación fiel y evitando la disminución de las tasas de eventos***
- 43) Justificar la inclusión dentro de los puntos finales de seguridad la “Incidencia de funcionamiento incorrecto del dispositivo a lo largo de un l periodo de 12 meses durante el estudio. “***
- 44) Aclarar la redacción del Punto Final Primario de Eficacia de tal manera que refleje mejor lo que se espera medir y los límites en los que se considera que el tratamiento ha sido exitoso.***
- 45) Aclarar si dentro de la revisión de literatura realizada se identificó información que puede considerarse como la mejor evidencia disponible o si existe otra fuente de información que permitió apoyar el desarrollo del dispositivo considerando que se identificaron limitantes como que “los hallazgos solo han sido publicados como resúmenes en conferencias, que no describen la aplicación del dispositivo ni sus parámetros de estimulación” por esta razón interesa conocer cómo se obtuvieron estos últimos y dejar claro en el protocolo cuales son.***
- 46) Verificar si existen datos previos que permitan establecer si las ondas monofásicas o bifásicas por separado o en simultaneo presentan evidencia de***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mejora en la agudeza visual sea cual fuera el mecanismo de acción que se surta.

- 47) Establecer si los parámetros de estimulación elegidos para el estudio previamente han demostrado incremento en el potencial eléctrico trans epitelial***
- 48) Aclarar si todos los mecanismos de acción de las corrientes monofásicas y bifásicas se han dilucidado completamente y si se ha descartado la importancia de incluir mediciones que revelen tales objetos de acción***
- 49) Presentar la evaluación de la calidad de la evidencia de los reportes de literatura presentados***
- 50) Presentar cálculos para justificar el tamaño de la muestra lo que es crítico considerando que los estudios antecedentes presentados reiteraban la necesidad de estudios clínicos con un número mayor de sujetos para confirmar las conclusiones previas ya prometedoras***
- 51) Presentar información que aporte a la comprensión más profunda de los mecanismos que se traducen en el éxito clínico***
- 52) Se requiere Identificar los criterios de éxito clínico***
- 53) Aclarar si el estudio pretende la optimización de los parámetros de estimulación***
- 54) Establecer como se realizó la elección de los electrodos, elemento que se considera de suma importancia para garantizar que sea una intervención mínimamente invasiva; como lo reporta la literatura citada y para garantizar que se estimule de manera adecuada y medible las áreas clave de la retina.***
- 55) Justificar la selección de los electrodos con énfasis en la evaluación de efectos/eventos adversos como lo indica la literatura referida a otros dispositivos en estudio, reconociéndolo como un desafío importante y si los utilizados cuentan con registro sanitario para una indicación de uso abarcada por el presente estudio.***
- 56) Establecer como el presente estudio busca dar respuesta a la necesidad ampliamente identificada en la literatura presentada respecto de “la ausencia de aleatorización, un control simulado y la inclusión de pocos pacientes.”***
- 57) Aclarar cómo se garantiza la adecuada gestión de los cambios intraindividuales en los parámetros de visión que varían significativamente, un desafío también identificado en los artículos presentados como soporte al protocolo.***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 58) **Aportar argumentación a la conclusión presentada en el siguiente texto toda vez que no se observa de manera amplia y suficiente frente a un elemento central como la seguridad de los sujetos del estudio :”A pesar de que no es posible hacer una comparación directa entre la densidad de corriente aplicada por el dispositivo i-Lumen AMD y la reportada en la literatura, es claro que la corriente aplicada por el dispositivo i-Lumen AMD no es mayor, y por lo tanto no presenta preocupaciones adicionales de seguridad.”**
- 59) **Aclarar si la modelación por computador definió a fines del estudio cuales son las áreas reconocidas como las regiones blanco en el ojo y los denominados “niveles seguros, pero terapéuticamente suficientes” y en general determinar que conclusión se obtuvo a partir de dicha modelación.**
- 60) **Se solicita ampliar la información sobre la evaluación de los efectos térmicos, electroquímicos y fisiológicos resultantes de la corriente aplicada con el dispositivo i-Lumen y presentar los datos que llevaron a considerar que “son despreciables”**
- 61) **Aportar el análisis sobre la Clasificación Regulatoria del Dispositivo bajo la legislación nacional**
- 62) **Aclarar cómo se ha previsto abordar la hipótesis incluida en el protocolo: “Nosotros hipotetizamos que cuando el electrodo activo es el ánodo se suplementará el TEP, favoreciendo entonces la expresión de PEDF con sus beneficios de neuro protección y regeneración**
- 63) **Aclarar cómo se ha previsto abordar otra de la hipótesis expresamente incluida en el protocolo: “Nosotros creemos, sin embargo, que la presencia de fosfenos confirma que la densidad de corriente en la retina es suficiente para despolarizar las células neurales”**
- 64) **Aclarar cómo se ha previsto abordar la siguiente hipótesis formulada en el cuerpo del protocolo:” Nosotros hipotetizamos que una densidad de corriente transretinal en el orden de 45 $\mu\text{A} / \text{cm}^2$ será capaz de generar diferencias de potencial a lo largo de estas capas de la retina suficientes como para activar los canales sensibles al voltaje tanto en las células neurales como en las MCs.”**
- 65) **Establecer cuál es la relación del estudio actual con el estudio clínico en curso en los Estados Unidos: el estudio ILSAMD-201 i-SIGHT y si el patrocinador tiene previsto englobar los resultados de los dos estudios.**
- 66) **Aclarar con base en la información del calendario de Sesiones de Tratamiento Activo de MCS con el i-Lumen AMD donde se indica el denominado “tratamiento” que consiste en condiciones de aplicación de la corriente con el uso del dispositivo en investigación si todas esas condiciones ya están**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

definidas mediante evidencia clínica suficiente o el estudio implica también explorar y definir las condiciones de uso

67) Aclarar cómo se establecieron el número de sesiones necesarias y la duración de estas, así como el tiempo máximo de seguimiento fijado y presentar los datos que apoyan esta elección

68) Establecer como con expectativas de baja presentación de eventos adversos como se indica en apartados diferentes dentro del protocolo se considera que el estudio permita “caracterizar los AEs asociados con la MCS transpalpebral y la aplicación del tratamiento con el i-Lumen AMD identificando el mecanismo para incrementar la sensibilidad en la detección de estos

69) Frente a los riesgos identificados para el ojo colateral se solicita establecer medidas de mitigación que garanticen acciones preventivas más que reactivas y correctivas y específicamente sobre la pérdida permanente de la visión se solicita ampliar la información de manera que sea posible gestionar los riesgos de la mejor manera considerando que sin importar la probabilidad de ocurrencia identificada la severidad del evento por si mismo requiere manejo especial

70) Se solicita a los CEI garantizar que todos los riesgos se presenten al sujeto de investigación en el FCI

71) Aclarar cuál es la diferencia entre “potenciales eventos adversos conocidos” frente a que “Pudieran existir riesgos adicionales para los pacientes con AMD seca al aplicar la estimulación

72) Se solicita referenciar la fuente de los citados “riesgos adicionales”

73) Se solicita aclarar cómo se han identificado los “riesgos a la salud tanto del ojo de estudio como para el ojo contralateral no estudiado” y si existe una caracterización de la probabilidad de ocurrencia en los términos de las tablas presentadas en el apartado de evaluación de riesgos y beneficios para que el sujeto cuente con más elementos de juicio a la hora de decidir si participa o no del estudio

74) Respecto a las estrategias de mitigación de riesgos se solicita aclarar si los tamaños de muestra que “para las Cohortes 1 y 2 se calcularon para exponer al menor número de participantes posible” afecta la potencia estadística del estudio y su validez externa por cuanto éticamente lo que se espera es una selección precisa de los sujetos en un estudio, cuya validez científica haga que la exposición de los riesgos sea en alguna medida compensada por la obtención de resultados validos

75) Se solicita ampliar el análisis respecto del uso del placebo aportando una revisión ética por parte de cada CEI en relación con la justificación de los

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

riesgos y recomendaciones en el presente estudio, considerando que si bien metodológicamente puede ser defendido, las previsiones éticas deben ser evidenciadas.

76) Se debe presentar un plan de mitigación para los riesgos uno a uno considerando que lo presentado es un manejo general que no garantiza medidas específicas para daños potenciales y no deja claro si el conjunto de evaluaciones clínicas o algunas de ellas logran un efecto de detectabilidad preventiva.

77) Respecto de las revisiones independientes se solicita aclarar cómo se prevendrán los riesgos de pérdida de autonomía médica que la ley en Colombia defiende y cuál será el alcance de los comités implicados, es decir si sus decisiones son definitivas o no.

78) Respecto del diseño del estudio se requiere aclarar si el n del estudio es 60 o 75 y como se realizaron los cálculos para la obtención de ese número

79) Aclarar cómo se sustenta la validez externa del estudio

80) Aclarar como participa la Cohorte exploratoria 3 a la hora de procesar los datos y analizar los resultados

81) Presentar una discusión del posible efecto de sesgo cuando se han definido por anticipado criterios para asignación de sujetos en cada cohorte

82) Explicar cuando se da por cumplido el objetivo de aleatorización para cada Cohorte, en términos numéricos y como se justifica el número de sujetos por Cohorte

83) Explicar cómo se logra compatibilizar estratificación y aleatorización

84) Aclarar si se considera que el estudio es pivotal/definitivo o de factibilidad como se ha mencionado indistintamente y justificar lo presentado

85) Determinar si el estudio contiene objetivos exploratorios y si es así hacerlos explícitos

86) Aclarar la diferencia entre el fin del estudio para los pacientes y la finalización del estudio por el patrocinador

87) Aclarar sobre el criterio de inclusión “El participante ha tenido un manejo médico adecuado, definido como cuidado y monitoreo a cargo de un especialista de retina” como se realizará la valoración de ello

88) Aclarar en ese mismo criterio si la afirmación “y/o se encuentra consumiendo formulaciones en Estudio para Enfermedades Oculares Asociadas a la Edad

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(AREDS)” implica que el sujeto podría estar participando en otro estudio clínico siendo esto un criterio de exclusión.

89) Establecer como se podrá evaluar el efecto de la acción del dispositivo en estudio independientemente del efecto de los suplementos o medicamentos que el sujeto debe consumir. Informar si se ha definido cuales son estos y como podrían afectar los resultados del estudio

90) Indicar como se tiene previsto gestionar la potencial Alergia desconocida a la fluoresceína

91) Documentar como se espera gestionar las fallas de selección para evitar riesgos de perdida de potencia estadística

92) Se solicita al os comités de ética presentar evidencia sobre la evaluación de la pertinencia de todas y cada una de las estrategias de reclutamiento que “pueden incluir, pero no limitarse a, publicaciones en internet, posters, y correos electrónicos.”

93) Indicar como se prevé el manejo de las pérdidas de seguimiento frente a la gestión de los datos del estudio y su impacto en los resultados reconociendo esto como un riesgo y presentando las estrategias de mitigación frente a ello

94) Se solicita establecer cuáles serán las compensaciones que serán entregadas a los sujetos que deben obedecer a las necesidades de los pacientes de modo que su participación en el estudio no les resulte gravosa y se garanticen todas las comodidades necesarias.

95) Aclarar quienes serán “Las personas que administren el tratamiento” y así mismo, establecer que perfil debe tener quien o quienes realicen la evaluación psicofísica conforme al siguiente enunciado: “La determinación del EPT que se utilizará para la corriente de salida del tratamiento activo, se realiza a través de una evaluación psicofísica”

96) Se debe identificar con claridad el equipo de investigación completo, necesario para cada centro es decir roles, perfiles y tareas (responsabilidades) para cada uno toda vez que se aprecian con relación al cegamiento no obstante existen dudas sobre algunos aspectos ya citados y otros como que el Médico Evaluador /Coordinador indistintamente aplique las evaluaciones del estudio (en consultorio, seguimiento telefónico), Evalúa para detectar Aes y IOP “si le es permitido” por lo cual debe hacerse expreso lo que cada profesional podrá asumir en las condiciones del presente requerimiento y considerando la delegación por parte el investigador principal.

97) Establecer como se garantizará que los resultados tendrán en cuenta las reducciones de la corriente de salida en los términos de lo previsto: “Durante la sesión de Tratamiento, el médico administrador pudiera disminuir, de ser

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

necesario, la corriente de salida para comodidad del participante. Este proceso debe ser documentado.

98) Ampliar la explicación referida a el modo en que se realiza la calibración EPT placebo para el ojo de estudio. Y como prevé mitigar los riesgos y gestionar los eventos adversos en esta cohorte.

99) Aclarar cuales son los perfiles de técnicos que podrán realizar los procedimientos.

100) Aclarar quién (es) está (n) autorizado (s) para llevar a cabo las tareas en la siguiente expresión: “La asignación de aleatorización será obtenida únicamente por un Administrador de Tratamiento no cegado. El acceso a la asignación de aleatorización en el EDC será controlado por un solo usuario y estará disponible únicamente para el Administrador de Tratamiento no cegado.”

101) Identificar que hace que el centro de lectura en los estados unidos se considere independiente

102) Aclarar para que se utilizara la información que debe registrarse como lo indica el protocolo sobre los medicamentos y tratamientos que el paciente declare usar o haber usado recientemente.

103) Detallar la información sobre el modo en que el centro de lectura realizara la “Designación de la Cohorte con base en la distancia de la GA más cercana al centro de la fovea.”

- **Describa los métodos utilizados para generar la secuencia de asignación aleatoria.**
- **Describa los factores usados para la aleatorización restringida.**
- **Explique quién generará la secuencia de asignación.**

104) Aclarar como el centro de lectura se encuentra autorizado para llevar a cabo calibraciones de todos los equipos para captura de imágenes como lo indica el protocolo

105) Detallar cuales son las “medidas de desidentificación” de los datos sensibles y cuál es el “protocolo de transferencia segura de archivos para el envío de las imágenes al centro de lectura”

106) Establecer en que consiste el “control de calidad” de las imágenes, y que implica que “la desidentificación no haya sido realizada correctamente” es decir, se debe aclarar cuál es el deber ser para la desidentificación

107) Aclarar lo que significa el siguiente enunciado” Una paquetería propia en combinación con una base de datos permitirá el registro seguro de todas

las Visitas, así como de los detalles relacionados a cada evaluación. “y ampliar la información al respecto

- 108) **Establecer como se realizará el análisis de resultados (paquete estadístico versión) Aportar detalles organizados en orden procesal y temporal sobre el manejo estadístico de los datos (¿Se calcularán estadísticas descriptivas? Como se evaluarán las comparaciones entre grupos por edad y sexo.? ¿Qué pruebas estadísticas serán utilizadas? Detallar el plan de análisis de los datos.**
- 109) **Incluir en el protocolo de investigación un resumen de los aspectos más relevantes del protocolo DARC por ejemplo cuando se trata de seguridad de los datos y se menciona “Se usarán los canales de comunicación apropiados para una transferencia oportuna de la información como se describe en los Manuales DARC.” Puesto que los riesgos de seguridad de la información desde su confidencialidad hasta la seguridad informática son un elemento que debe ser incluido en el documento de gestión de riesgos.**
- 110) **Replantear el documento de gestión de riesgos incluyendo las solicitudes presentes y aquellos riesgos identificados por el patrocinador en un ejercicio más amplio que abarque de manera integral todos los riesgos e indique medidas para la identificación oportuna, contención mediante acciones concretas que se deben documentar**
- 111) **Establecer como se mitigará el riesgo de pérdida de autoridad de los CEI y los investigadores en los términos de la normativa local, en presencia de un DSMB por ejemplo sobre la gestión de los eventos adversos entre otros aspectos de relevancia**
- 112) **Establecer cuáles son las herramientas de las que se dispone para cumplir con la siguiente premisa “El investigador se asegurará de que, cuando sea apropiado, se reciba la adecuada atención médica y de seguimiento fuera del estudio de investigación para que un AE se resuelva o se estabilice.” Debe ser definido con claridad cuando es apropiado y cuál es el alcance de este compromiso respecto de las posibilidades reales de los centros de investigación. Se sugiere revisar la normativa nacional al respecto**
- 113) **Aclarar cuál es el margen temporal y las condiciones para establecer que se ha dado un retiro temprano de los sujetos según la siguiente afirmación: “Participantes que hayan sido retirados tempranamente del estudio serán invitados a acudir (por vía telefónica o en persona) a una Visita opcional de Salida del Estudio”**
- 114) **Detallar el manejo del paciente que se identifique en transición a AMD exudativa frente a su impacto para el estudio y para garantizar la protección de la salud de los sujetos.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 115) **Justificar la decisión frente a los eventos adversos esperados o conocidos considerando el impacto de ello en el registro de los mismos a efectos del cumplimiento de los objetivos relacionados con seguridad en el estudio “El reporte de efectos anticipados que son tolerables para el participante y/o que fueron resueltos inmediatamente no serán considerados como un AE a menos que se hayan asociado con algún otro hallazgo clínico”**
- 116) **Incluir dentro del documento de gestión de riesgos aquellos relacionados con el malfuncionamiento del dispositivo (Insuficiencia respecto a su identidad, calidad, durabilidad, confiabilidad, seguridad, o desempeño), error en el uso, o insuficiencia en la información proporcionada por el fabricante**
- 117) **Aportar información estadística que permita dentro del estudio detectar la diferencia real en el NLR delta entre grupos como lo defina la literatura de modo que sea objetivo el criterio de éxito y establecer el cálculo de poder estadístico para diferencias importantes y más pequeñas**
- 118) **Presentar el modelo estadístico aplicable al estudio ya que no se observa con claridad en lo allegado**
- 119) **Especificar si se realizaran comparaciones de NLR o CS a lo largo del tiempo dentro y entre los grupos y si es así cual es el análisis estadístico por utilizar**
- 120) **Aclarar si se calcularan contrastes estimados y conjuntos de contrastes/comparaciones transversales? ¿Cuales? ¿Serán inter e intragrupo a lo largo del tiempo?**
- 121) **Indicar si en este estudio se eliminará la potencial influencia de estas sustancias para medir exclusivamente el efecto de la microcorriente dado que la información de soporte presentada indica que “La terapia nutricional ha sido un pilar para la DMAE seca, incluida la luteína y la zeaxantina, con un 18 % de ralentización de la progresión a la DMAE avanzada en AREDS2”**
- 122) **Se requiere identificar objetivamente las limitaciones metodológicas del estudio conocidas y a lo largo del estudio se deberán identificar aquellas situaciones emergentes en su impacto sobre el diseño metodológico propuesto y el análisis de resultados. Todo cambio respecto de estos asuntos deberá ser discutido previamente con la SEDMRDIV**
- 123) **Aclarar cómo se garantizará el reporte de los eventos adversos del dispositivo considerando que esta definición no existe en la normativa local y toda vez que el protocolo indica “Un ADE puede o no cumplir con los criterios para clasificarse como SAE. “no obstante es del interés de esta Sala conocer integralmente el desempeño del dispositivo en la investigación**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 124) **Informar cómo se garantizará el reporte de Eventos Adversos Intra-sesión definidos como “Los eventos adversos intra-sesión para el dispositivo y la tolerabilidad, serán reportados**
- 125) **verbalmente por el paciente” ya que es del interés de esta sala conocer integralmente todos los aspectos de seguridad y desempeño del dispositivo en la investigación. También debe aclararse como se procesará esta información y si se prevé que aporten o no al análisis**
- 126) **Aclarar frente a los eventos adversos generales si serán reportados o no y como se gestionarán a fin de garantizar el cuidado debido al paciente**
- 127) **Presentar la herramienta de evaluación y categorización de causalidad para establecer la “Relación con la Intervención del Estudio” en los términos del protocolo resaltando que debe ser diligenciada y adjuntar para cada caso al Invima**
- 128) **Describir las medidas previstas en relación con el mandato del protocolo en el sentido de “Se debe poner particular atención a la evaluación de causalidad de los USADE (...) podría sugerir que la investigación clínica está poniendo a los participantes en un riesgo incrementado de sufrir daños más de lo que se esperaba” y definir las medidas de contención o mitigación de riesgos a incluirse en el documento nuevo.**
- 129) **Definir una única lista de eventos adversos esperados para que resulte objetiva la clasificación de uno como no esperado frente a la siguiente afirmación: “El Patrocinador será el responsable de determinar si un AE es esperado o inesperado” y considerando la definición de efecto adverso no anticipado del dispositivo (UADE) “**
- 130) **Establecer a que documento se refieren cuando se menciona el “reporte de análisis de riesgos” toda vez que no se identifica un documento que registre todos los riesgos identificados y que el reporte podrá ser una actualización de dicho documentos base que además deberá incluir las acciones concretas de mitigación principalmente preventivas**
- 131) **Aclarar cómo serán presentados ante el Invima “Los cambios en la severidad de un AE (que) serán documentados para permitir una evaluación en la duración del evento en cada nivel de severidad” considerando que esta situación es del interés de esta Sala. Se requiere establecer como se procesarán dentro del estudio en función de los resultados.**
- 132) **Aclarar que significa en el contexto del estudio los “eventos reportables” (y a que instancia) conforme a la siguiente expresión: “El centro de investigación registrará todos los eventos reportables”**

- 133) **Aclarar si brazo se homologa a cohorte a efectos del estudio conforme se evidencia en el protocolo**
- 134) **Establecer como se mitigarán los riesgos de utilizar un perfil de sujeto no correspondiente al sujeto atendido cuando el dispositivo usado no es el mismo que en la sesión de tratamiento o visita anterior, conforme se puede concluir de la lectura del protocolo.**
- 135) **Aclarar cómo se establece el ID del sujeto creado en el dispositivo i-Lumen AMD para cada Perfil de Sujeto y como es que puede ser usado para distinguir a qué tipo de régimen terapéutico ha sido asignado al participante.**
- 136) **Aclarar la siguiente expresión “únicamente el miembro del equipo no cegado que aplicará el tratamiento deberá ser capacitado en el manejo del dispositivo y deberá estar presente durante la aplicación del tratamiento.” En el sentido de definir cuáles son los perfiles de los miembros del equipo no cegado y como podría no estar presente en la aplicación del tratamiento si esta es su función**
- 137) **Establecer como se obtuvo el esquema de tratamiento donde “Las sesiones de Tratamiento Activo en los Días 1 a 3 utilizan la forma de onda Monofásica, y las Sesiones de Tratamiento Activo de los Días 4 y 5 utilizan la forma de onda Bifásica” Aportar las referencias del caso como se aprecia también en todas las visitas con intervención. (mes 12)**
- 138) **Aclarar por qué razón se busca aplicar dos tipos de onda y si el conocimiento básico de estas será objeto de la investigación.**
- 139) **Establecer el impacto de las visitas fuera de ventana frente a la validez de los datos del estudio y las estrategias para mitigar tales riesgos aclarando el alcance de lo que se pretende con las estrategias de “retención” palabra cuyo significado puede implicar pérdida de libertades por lo que debe aclararse en el protocolo.**
- 140) **Aclarar si es posible que no se complete al 100% la Sesión de Tratamiento, y que se considere errores en la sesión. Establecer cuando se considera que la sesión se ha completado a efectos de validar la suficiencia de los datos obtenidos y como se manejarán los datos de las sesiones que no cumplen estos criterios**
- 141) **Aclarar y justificar que perfiles profesionales no médicos podrán hacer parte de los equipos cegado y no cegado**
- 142) **Justificar por qué “Los cálculos de potencia no se realizaron para la Cohorte 3” y hacer expreso si este subgrupo aporta al n total y si los resultados de este grupo harán parte del análisis de resultados en conjunto.**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 143) **Aclarar lo que significa “Un tamaño de muestra exploratorio” de hasta 15 participantes que se seleccionó para identificar una “potencial respuesta” en esta cohorte. Indicar como se planea realizar el análisis de los resultados en esta cohorte**

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.

Es pertinente tener presente 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. (...)

3.3. Carlos Valverde en calidad de representante legal de COSMOS SCIENTIFIC, mediante radicado **20231197298**, presenta el reporte trimestral del Estudio de Factibilidad para el Dispositivo de Trombectomía DAISe en Colombia.

CONCEPTO: *Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, determina que se aprueba el reporte trimestral de la investigación “Estudio de Factibilidad para el Dispositivo de Trombectomía DAISe en Colombia” y asimismo, de acuerdo a la situación presentada con los anteriores dispositivos importados (diámetro exterior desplegado del cartucho por fuera de las especificaciones), que ya fueron devueltos al patrocinador (19 unidades), , esta Sala aprueba la importación de 20 nuevos dispositivos médicos para fines de investigación clínica, así:*

Descripción	Nombre del modelo	Cantidad
DAISe Thrombectomy Device	DTD-30190-IDE	20

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4. Yoanna Parra Garzón, en calidad de Representante Legal de LA RESEARCH SAS, mediante radicado **20231173026**, presenta un alcance al radicado LDQ-4DW-R4LL del 17/03/2023 sobre la actualización de la póliza del Protocolo Clínico 21-01 Estudio Primera vez en Humanos del Sistema de Imágenes SpectraWAVE™

CONCEPTO: *Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, determina que se acepta la carta de fecha 27 de febrero de 2023 del comité de ética en investigación humana de Angiografía de Occidente SA, quienes mediante Acta 002 del 24 de febrero de 2023 aprobaron la actualización de renovación de la Póliza hasta el 30 de junio de 2023, correspondiente al estudio “Protocolo Clínico 21-01 Estudio Primera vez en Humanos del Sistema de Imágenes SpectraWAVE™”.*

Esta Sala queda pendiente de la notificación del informe de cierre del estudio o la solicitud de prórroga de la fecha de terminación de este.

3.5. Mónica Lorena Guerrero Caicedo, en calidad de Representante Legal de Health Sciences Colombia Ltda. mediante radicado **20231197336**, solicita la autorización para la importación y exportación de muestras biológicas con relación al Estudio sobre la prevalencia de alelos de la apolipoproteína L1 (APOL1) entre personas con enfermedad renal proteinúrica de ascendencia africana reciente o de procedencia geográfica africana.

CONCEPTO: *Una vez analizada y evaluada la información allegada del “estudio sobre la prevalencia de alelos de la apolipoproteína L1 (APOL1) entre personas con enfermedad renal proteinúrica de ascendencia africana reciente o de procedencia geográfica africana” y los datos aportados sobre el trámite ante el Ministerio de salud y Protección Social, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, informa al interesado que se realizará una reunión conjunta con ese mismo Ministerio para establecer qué información se requiere ampliar y precisar para continuar con la evaluación de lo solicitado.*

1. ***Considerando que los objetivos secundarios del estudio incluyen “Identificar a los sujetos con GEFS y 2 alelos de riesgo de la APOL1 para establecer un grupo de posibles participantes para estudios clínicos actuales y futuros de Vertex” e “Identificar a los sujetos con otras formas de ERC proteinúrica no diabética y 2 alelos de riesgo de la APOL1 para establecer un grupo de posibles participantes para estudios clínicos actuales y futuros de Vertex” se consultara al GICASE la razón por la cual como afirmaron los interesados, esa dependencia no autorizo el estudio dentro del marco del estudio clínico con medicamentos actualmente en curso en otros países del mundo y en este sentido se requiere establecer su situación regulatoria en el Invima¹***

2. ***Se requiere que dentro del dossier se incluyan expresamente aclaraciones sobre el enunciado según el cual “Se espera que el tamaño de la muestra permita la identificación de una cantidad suficiente de sujetos para completar el enrolamiento en el programa clínico de la AMKD (enfermedad renal mediada por APOL1).” Y cuáles***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

serán las implicaciones para los sujetos de investigación que se enrolan en este estudio frente al estudio con medicamentos es decir si se pretenden vincular directamente a partir del presente consentimiento informado

3. Documentar en el protocolo los objetivos del estudio exploratorio para el cual se requiere la muestra de saliva indicado en el ítem 8.1 relativo al diseño del estudio. Se resalta que de no ser identificado plenamente el objetivo de dicho estudio y de no hallar correspondencia con el presente no se autorizara la toma de muestra considerando que es deber constitucional del Estado colombiano proteger la fuente de la información de sus ciudadanos como lo estipula el artículo 81 de la CPC

4. Se solicita establecer como se aprueba el ensayo por parte del patrocinador como se indica en el apartado específico “La muestra de sangre se utilizará para determinar el genotipo de APOL1 a través de un ensayo aprobado por Vertex en un laboratorio certificado según las Enmiendas para la Mejora de Laboratorios Clínicos, y ese resultado se proporcionará al investigador. “

5. Se solicita establecer cuál será el mecanismo para que de acuerdo con las normas nacionales se garantice que según las competencias de cada especialidad médica sea se informe al sujeto su genotipo “El investigador informará al sujeto sobre el genotipo de APOL1. Vertex se asegurará de que los sujetos puedan obtener los servicios de un asesor genético, si lo desean. El centro será responsable de gestionar la logística correspondiente.”

6. Se requiere detallar en el protocolo las condiciones bajo las cuales se autorizaría “8.2 Repetición de la obtención de muestras” y en caso de que se deban descartar especímenes se debe protocolizar y documentar tal destrucción como parte del informe que será presentado una vez se cuente con los resultados de las pruebas genéticas. No se considera adecuado que se requiera solicitud expresa del sujeto de investigación para la destrucción de las muestras remanentes.

7. Se requiere justificar la especialidad que ha sido asignada al estudio con la selección de uno de los centros de investigación presentado y aclarar su relación con los objetivos del estudio

8. Se requiere complementar la información del ítem 9.2 sobre seguridad toda vez que no se están incluyendo las situaciones que amenacen los derechos de los sujetos con respecto a su información personal genética, riesgos que se extienden a sus familiares según el mismo protocolo. De no incluirse en ese apartado deberá hacerse explícito dentro del documento

9. Se solicita establecer un análisis de riesgos versus beneficios para justificar el estudio desde el punto de vista ético, lo cual corresponderá al comité de ética del centro de investigación

10. Se requiere aclara cual será el tamaño de la muestra, es decir, la cantidad de sujetos en Colombia a los cuales se les realizara las pruebas genéticas, el número de

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

muestras, tipo de muestras y la cantidad en cc de cada una de ellas para documentar mejor el apartado 10.1 Ya que solamente en el formulario de asentimiento informado es posible conocer que el tamaño de la muestra es 2500 sujetos en todo el mundo pero no hay claridad sobre el numero en nuestro país

11. Se requiere incluir dentro del análisis de beneficios el modo en que la población colombiana podría beneficiarse del estudio presente y del estudio con medicamentos al que se pretende vincular.

12. Ampliar la información referente a aspectos metodológicos “10.2 Conjuntos de y 10.3 Análisis estadístico” toda vez que la escasez de su contenido no permite una evaluación adecuada de estos aspectos, máxime si se pretende realizar concomitantemente un estudio clínico para evaluar un método diagnóstico

13. Se solicita establecer dentro de las consideraciones éticas un reconocimiento a todas las esferas del ser humano que deben ser protegidas e incluir los aspectos regulatorios nacionales que corresponden sobre protección de datos personales, manejo y acceso a la historia clínica y otras garantías previstas en las declaraciones éticas a las que adhiere el estudio (los investigadores)

14. Identificar y documentar en el protocolo cuales son las leyes nacionales que fundamentan la siguiente afirmación: “Como lo exigen las leyes y reglamentaciones pertinentes en los países en los que se realiza el estudio, el investigador permitirá a Vertex y/o sus representantes el acceso a todos los registros médicos pertinentes para permitir la verificación de los datos recopilados (...)” puesto que se identifican previsiones expresas y obligatorias solo en Estados Unidos

15. Se requiere garantizar la protección de la confidencialidad de la información personal y de los resultados de las pruebas genéticas, obligatorio según la legislación colombiana

16. Se requiere aclarar si la prueba incluyendo el conjunto de reactivos de diagnóstico utilizados se encuentra en fase experimental, considerando varias menciones que tangencialmente tocan el asunto principalmente en el consentimiento informado. “La muestra de saliva se utiliza para desarrollar una prueba genética nueva (...) Esta prueba es exploratoria y es posible que no proporcione datos precisos” (...)

17. Se solicita así mismo identificar el tipo de técnica/método y la tecnología necesaria para su desarrollo. Lo anterior visto que se lee en el protocolo “El investigador comprende que la información desarrollada a partir de este estudio clínico será utilizada por Vertex en relación con el desarrollo de fármacos y diagnósticos y, por lo tanto, puede divulgarse según sea necesario a otros investigadores clínicos, socios comerciales y asociados, la FDA y otros organismos gubernamentales”. Al respecto se aclara que en Colombia existe una ruta regulatoria para estudios que impliquen desarrollo de diagnosticadores y por tanto debe hacerse expresa la intención a fin de generar las orientaciones del caso por parte del Invima

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluso el sometimiento del estudio como parte del desarrollo de un producto de competencia del Invima (reactivo de diagnóstico in vitro u otro usado en muestras de origen humano)

18. Se solicita aclarar si los centros de investigación además de la toma de muestra realizan alguna actividad clínica asociada con el objetivo del estudio

19. Se solicita aclarar cuál es la especialidad que el estudio requiere dado el alcance de sus objetivos y toda vez que uno de los centros presentados presta servicios para cardiología de adultos, cardiología pediátrica, radiología e imágenes diagnósticas principalmente.

20. Se solicita establecer el vínculo laboral a fines del estudio, entre ese centro de investigación (con énfasis en cardiología) y el investigador principal que es a su vez Director de una IPS donde se prestan servicios relacionados con nefrología y diálisis

21. Establecer cuál es la IPS que realizara toma de muestras y si cuenta con autorización para esta actividad fuera de las instalaciones habilitadas

22. Establecer la relación entre Vertex y Lab Corp MCS a fin de identificar adecuadamente la razón social del patrocinador respecto de responsabilidades y derechos del mismo en nuestro país ante la agencia sanitaria

23. Se solicita aclarar dentro del consentimiento informado la duración del estudio como se le informa al paciente toda vez que se le indica que será de 30 minutos.

24. Se requiere identificar y documentar mecanismos para la mitigación de los riesgos sobre el enunciado según el cual al “donar sangre o saliva para pruebas o investigaciones genéticas no solo comparte información genética sobre usted sino también sobre parientes biológicos que comparten sus genes o ADN (...)” considerando que la donación en Colombia cuenta con normas expresas y que no es dable que por medio de un instrumento para generar garantías al voluntario se genere una autorización para compartir información propia y de sus familiares toda vez que existen normas nacionales que le protegen frente a tales situaciones.

25. Se requiere establecer un mecanismo de gestión de riesgo frente a los falsos positivos o falsos negativos de la prueba que se está desarrollando en aras de la protección de los sujetos en su bienestar mental

26. Se requiere presentar toda la información de que dispone el médico del estudio para orientar el sujeto potencial

27. Se solicita aclaración sobre las actividades de la compañía “Greenphire” respecto de un posible viaje y cuál es su relación con los actores del estudio. En caso de que sea posible que los sujetos deban desplazarse esto debe hacerse explícito

detallando las condiciones bajo las que esto ocurriría y estableciendo todas las garantías a los sujetos derivadas de ello.

28. Se solicita al comité de ética un pronunciamiento que incluya recomendaciones para hacer operativos los requerimientos del Invima frente al presente estudio y especialmente se espera un análisis de riesgos versus beneficios del estudio para los sujetos de investigación.

29. Se solicita establecer cuál será la IPS encargada de llevar a cabo la asesoría genética que se ofrece al paciente en caso de que lo solicite y determinar cómo se hará la vinculación al estudio desde el punto de vista de responsabilidades legales.

30. Se requiere al Patrocinador y a la CRO para que se hagan explícitas y en detalle las actividades propias del estudio (clínicas o no) y relacionadas con el que se llevaran a cabo por instituciones nacionales o extranjeras sean IPS o no.

31. Se solicita aclarar si el estudio pretendió vincular de alguna manera a los hijos de los sujetos voluntarios según lo que se lee en la página 5 del consentimiento informado

32. Aclarar si existirá otro FCI ya que el título del presentado es “Formulario de consentimiento informado y autorización para el manejo de datos personales para adultos” Se requiere verificar si a la luz de las normas colombianas puede ser un solo documento y si éticamente no lo constriñe, además por cuanto le compromete a entregar sus datos aun si e retira del estudio es decir no tiene autoridad para decidir que su información previa al retiro sea eliminada del estudio y esta podrá ser compartida a terceros

33. Se solicita ajustar la justificación del uso de la información personal de los sujetos considerando que no se aprecia debidamente fundamentado y abre la puerta a que la información personal sea conocida por un número indeterminado de personas incluso no relacionadas directamente con el estudio

34. Aclarar si la codificación es un mecanismo efectivo de desidentificación o anonimizarían y en cualquier caso establecer la suficiencia del mismo frente a mantener resguardo debido sobre la identidad y la protección de los datos personales

35. Se solicita dar cumplimiento a la Declaración de Helsinki sobre la aplicación de las normativas más rigurosas y no declinar responsabilidad donde se disminuyan las garantías sobre todo de protección de datos

36. Se solicita justificar las razones por las cuales un sujeto no podría tener acceso a su historia clínica hasta que el estudio termine considerando los derechos que este tiene sobre dicha información a la luz de las normas locales

37. Se solicita establecer el procedimiento para la disposición y el destino final de las muestras, hacer expreso en el FCI que estas no serán utilizadas para ningún otro fin fuera de lo explícitamente definido en el estudio ni podrán acopiarse bajo la figura de biobanco o similar y que en todo caso no podrán ser objeto de transacción por lo tanto se solicita corregir el apartado de Uso continuo de los datos y las muestras del estudio para incluir lo requerido.

38. Se requiere ajustar las disposiciones del FCI que no le corresponden todas las urgencias al denominado proveedor de salud según el artículo 50 literal d de la resolución 8430 de 1993.

39. Identificar dentro del FCI cuales son los derechos legales a los cuales el sujeto no renuncia al firmarlo, como se lee en la página 11 del citado documento

40. Se solicita excluir lo referido al proveedor de viajes del consentimiento informado ya que no se ha justificado la participación, la importancia de tales viajes y la vinculación con el estudio

41. Se solicita incluir en el FAI el modo en que se hace legalmente valido respecto de la autorización de padres, representantes legales u otros y las previsiones frente a menores con estados de vulnerabilidad incrementada como se indica en la resolución 8430 de 1993 y otras concordantes.

42. Sobre el FAI en el apartado 5 sobre los posibles daños, evaluar la posibilidad de que se requiera además de asesoría genética otro tipo de asesorías en función de los riesgos potenciales de un resultado errado o de un diagnóstico que conlleve cargas psicológicas al menor.

43. Establecer quien está autorizado para realizar el proceso de consentimiento informado y donde se llevará a cabo.

44. Aclarar al menor que no decida participar que no recibirá atención médica o de otra índole con cargo al estudio si no participa y que será el prestador de servicios de salud con que cuenta quien lo hará.

45. Se solicita al comité de ética verificar que se garantiza la compensación mínima relativa a salarios perdidos a causa de situaciones propias de la investigación es decir que, de no ser por su participación o asistencia a los procesos propios de esta, aunque no este enrolado le demanden detrimento en sus ingresos

46. Ajustar todos los textos que así lo requieran al mandato de la resolución 8430 de 1993 especialmente lo que el artículo 15º ordena sobre el contenido mínimo del consentimiento informado resaltando lo siguiente:” i. El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando. j. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución responsable de la investigación, en el caso de daños que le afecten

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

directamente, causados por la investigación. 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”

47. Aclarar si existe alguna diferencia entre los documentos aprobados por los comités de ética de los dos centros de investigación presentados.

48. Aclarar si se retribuirán gastos por transporte y alojamiento de sujetos que no vivan en las ciudades donde se encuentran las IPS

49. Modificar el formulario de asentimiento informado donde después de indicar las normas nacionales que otorgan garantías frente a la protección de datos se incluye lo siguiente: “El patrocinador no podrá responder a sus solicitudes para ejercer los derechos de su hijo porque en la mayoría de los caso solo conservara la información codificada de su hijo y no sabrá el nombre de su hijo” Lo anterior visto que deben preverse procedimientos para proteger a los sujetos de investigación pero también para garantizar sus derechos, por lo tanto no se acepta tal expresión.

50. Se requiere la presentación de todos los documentos sometidos al comité de ética ya que solo se entregaron los FCI y los FAI junto con las cartas aprobatorias de los comités de ética, no se llegan hojas de vida, ni póliza.

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.

Es pertinente tener presente 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. (...)”

3.6. Ricardo Vallejo en calidad de representante legal de Capri Medical Limited, con radicado **20231200027**, presenta la solicitud de aprobación del estudio de factibilidad Estimulación eléctrica mínimamente invasiva del nervio hipogloso para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño.

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 solicitud de aprobación del estudio de factibilidad Estimulación eléctrica mínimamente invasiva del nervio hipogloso para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño, hasta que se dé respuesta satisfactoria a los siguientes requerimientos:*

- 1) *Se solicita que la carta del representante legal del centro de investigación donde solicita “autorización para la autorización del ensayo de factibilidad (...)” cumpla con lo previsto en la resolución 8430 de 1993 según el artículo 6 literal f y el artículo 50 literales b, c y d.*

DISPOSITIVOS EN INVESTIGACION

- 2) *Que se haga explícito en el protocolo la utilidad de cada uno de los dispositivos médicos presentados ya que se observa de manera fragmentada, por ejemplo, la pagina 44 presenta las etiquetas de Intellis de Medtronic y en otros apartes algún otro tipo de información de otro producto.*
- 3) *Que se aclare cuál es el producto en investigación: Electrodo Vectris subcompact o compact de 8 contactos de Medtronic como lo indica el acápite de “diseño del estudio “Los sujetos que cumplan con los criterios de elegibilidad al estudio serán implantados con un electrodo Vectris subcompact o compact de 8 contactos de Medtronic.” Sin mencionar otro dispositivo medico sin embargo en ítem 5 “Información de los dispositivos médicos” pagina 67 se relacionan:*

INTELLIS TM NEUROESTIMULADOR IMPLANTABLE Registro sanitario: INVIMA 2019DM-0020043:

- **SURESCAN MRI IMPLANTABLE NEUROSTIMULATION SYSTEM Registro sanitario: INVIMA 2014DM-0011010 dentro del cual se evidencia las siguientes “referencias” entre otras:**
 - a. **Vectris SURESCAN MRI 1X8 Compact Leads Kit "977A260 977A275 977A290"**
 - b. **Vectris 1x8 Subcompact Trial Screening Lead Kit**
 - c. **977D160 Vectris 1x8 Compact Trial Screening Lead Kit**
 - d. **977D260 Revision Kit for 1x8 Vectris SURESCAN MRI Leads 9779060**
 - e. **Revision Kit for 1x8 Vectris SURESCAN MRI Leads 9779075**
 - f. **Revision Kit For 1x8 Vectris SURESCAN MRI Leads 9779090**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 4) **Que al tenor de lo anterior se aclare:**
- Cuantos productos en investigación presenta el estudio identificando cada uno, sus indicaciones de uso y los países en los que se comercializa**
 - Si todos los productos incluidos en el estudio cuentan con registro sanitario en Colombia y/o en otros países**
 - Cuáles serán las referencias por utilizar en el estudio para cada producto y asociarlas al respectivo registro sanitario vigente en caso de que cuenten e identificando lo que no cuenta con registro sanitario en Colombia**
 - Si al fabricante (Medtronic) le interesa establecer una nueva indicación y en este sentido, donde se evidencia tal intención (documento oficial)**
 - Si los productos se consideran complementarios y de qué manera, considerando que el Manual de Uso se encuentra en inglés y no se ha presentado con claridad la interacción de las tecnologías para el presente estudio**
- 5) **Que adicionalmente se presente información de seguridad post mercado relacionada con:**
- acumulados analizados de información proveniente de reportes de Tecnovigilancia global para cada uno de los productos**
 - Informes de recall, alertas o similares en cualquier agencia sanitaria, medidas preventivas y correctivas encaminadas y su estado actual**
- 6) **Aclarar respeto del ítem 5.1 Descripción de Componentes de Estimulación Eléctrica, como se garantizará que se mantienen las condiciones preestablecidas y como se evidenciara alguna desviación cuando “el paciente puede a su antojo encender y apagar el WENS, así como ajustar los parámetros de estimulación disponibles en los programas usando el control remoto.”**
- 7) **Aclarar a que hace referencia la siguiente información: “La asignación de parámetros eléctricos para la estimulación se hace a través de 1 a 3 grupos terapéuticos que contienen de 1 a 4 programas” (...) “El personal clínico del estudio puede asignar 3 grupos terapéuticos que son accesibles al paciente a través de un control remoto de operación (modelo 97745 de Medtronic)”. Ya que el concepto de “grupos terapéuticos en el contexto presente no es comprensible**

CENTRO DE INVESTIGACION. OTROS ACTORES

- 8) **Aclarar cuál es el vínculo del centro de investigación que realizara el estudio con otra IPS relacionada en la pág. 91 “Las visitas V0, V3 Y V6 se realizarán en una en el consultorio del investigador principal, ubicado en la Clínica de Oftalmología San Diego, Cra 43 #29-35. Consultorio 703” Toda vez que la póliza**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indica que es la Clínica de Otorrinolaringología de Antioquia ORLANT y ningún otro establecimiento.

- 9) Aclarar cuál es la relación del Patrocinador: Capri Medical Limited con Medtronic como fabricante de los dispositivos médicos relacionados a lo largo del protocolo**
- 10) Establecer cuál es el rol del Dr. Ricardo Vallejo dentro de la investigación y con el fin de evaluar un potencial conflicto de interés se debe establecer a que institución/empresa se encuentra vinculado como “presidente y director Médico” según el artículo 51 de la resolución 8430 de 1993**
- 11) Aclarar cuál es la vinculación del investigador principal con el centro de investigación presentado Clínica de Otorrinolaringología de Antioquia ORLANT ya que su hoja de vida establece que su consultorio se encuentra en la Clínica San Diego. Presentar evidencia de tal vinculación o relación.**

ASPECTOS ETICOS

Se solicita al comité de ética:

- 12) Presentar evidencia de la evaluación de los citados estándares de los folios 45 y 46 donde se presenta la carta del comité de Ética Cediff aprobando el estudio listando los documentos y estableciendo “El protocolo presentado cumple con los estándares éticos descritos en la normatividad nacional e internacional relacionada con investigación biomédica.**
- 13) Presentar la evaluación de riesgos versus beneficios realizada ya que esa instancia manifiesta que por parte del centro de investigación “se encuentra ampliamente descrita en el manual del investigador, protocolo y consentimiento informado.”**
- 14) Indicar bajo que figura propia de los Estatutos o los procedimientos se permite aprobar un protocolo con sus documentos conexos y no obstante ello, realizar solicitudes formales de corrección sobre algunos elementos centrales**
- 15) Presentar las hojas de vida de todo el equipo investigador verificadas y aprobadas por el comité de ética. Se incluyen listados solo dos coinvestigadores por lo cual se debe aclarar quienes asumirán cada uno de los roles/actividades de carácter clínico y de gestión administrativa entre otros en el centro de investigación**
- 16) Aclarar la naturaleza de la relación del comité de ética con Cediff Asesores**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 17) **Documentar cuál es el conocimiento que se tiene sobre usabilidad para que el paciente pueda utilizar las diferentes tecnologías a su alcance con diferentes fines dentro del estudio y los riesgos asociados a un uso incorrecto**
- 18) **Confirmar cuál es la especialidad médica en la que se inscribe el protocolo presentado. El consentimiento informado indica “El procedimiento lo va a realizar un otorrinolaringólogo que es un cirujano especialista en cabeza y cuello” con lo cual se afirma una especialidad sin embargo las demás hojas de vida (de los subinvestigadores, coordinadores d estudio y cualquier otro personal de la salud que deba atender a los sujetos de investigación) no se presentaron para evaluar su pertinencia y emitir autorización, como condición para que puedan participar del estudio.**
- 19) **Presentar un análisis de la validez ética del estudio apoyada por ejemplo a su validez científica y metodológica, a falta de un ejercicio evidente que permita evaluar los riesgos versus los beneficios, no se evidencian mecanismos concretos de mitigación de los riesgos, es decir, de protección de la seguridad, el bienestar y los derechos de los pacientes lo anterior considerando el mandato expreso de la resolución 8430 de 1993 artículos 6,7,8,9 y 61**
- 20) **Presentar la evidencia de la evaluación que permite afirmar la adherencia del consentimiento informado a la resolución 8430 de 1993 conforme al ítem 9.2 resaltando que existen otras normas locales aplicables como las de protección de datos, historia clínica entre otras aplicables por lo que se solicita incluir conforme corresponde a cada asunto.**

ASPECTOS METODOLOGICOS

- 21) **Informar cómo se relaciona el diseño experimental mencionado con el objetivo del estudio ya que el primero habla de la evaluación de una técnica (procedimiento) mientras los objetivos procuran determinar los principios esenciales de seguridad y eficacia o desempeño de un producto en investigación para la indicación planteada, de acuerdo con lo presentado en la página 52 “Este es un estudio inicial de viabilidad que busca conocer la seguridad y efectividad de una técnica mínimamente invasiva para implantar un electrodo de estimulación del nervio hipogloso en pacientes con apnea obstructiva del sueño”**
- 22) **Presentar el plan de recolección y manejo de datos, así como las previsiones para el análisis de los resultados de manera completa y detallada ya que lo presentado en este aspecto es sintético y no aporta referenciación a documentos estandarizados y por tanto no permite evaluación alguna**
- 23) **Describir como se compararán los datos basales de los pacientes con los posteriores a la intervención, con base en que se ha definido que los datos**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recogidos en 10 días serán suficientes en la etapa presente, y como se eligieron los intervalos para la medición y registro de las variables.

- 24) Establecer dentro del protocolo y el FCI cuales son las limitaciones metodológicas del diseño empleado para la etapa presente especialmente en términos del nivel de evidencia que aportaran los resultados y conclusiones derivadas de ellos.*
- 25) Justificar la decisión de abordar pacientes con apnea severa y moderada simultáneamente y si se consideraran como subgrupos para fines del análisis de datos*
- 26) Relacionar dentro de los criterios de exclusión las “Comorbilidades significativas que hagan al paciente incapaz o inapropiado para participar en el ensayo”*
- 27) Establecer como se podrá garantizar y medir la adherencia de lo sujetos al sistema de estimulación implantado siendo este un riesgo bien documentado en el uso de tecnologías para tratar esta condición conforme al contexto presentado.*
- 28) Identificar los criterios primarios de valoración para el objetivo primario de seguridad y sus respectivas variables para “evaluar la incidencia de eventos adversos relacionados al dispositivo y la técnica de inserción” y presentar con base en la evidencia los parámetros, resaltando que según el texto del protocolo todo evento adverso serio y no serio, relacionado o no serán contabilizados, salvo que se aclare debidamente*
- 29) Dejar explícito que se registraran y analizaran por separado los criterios y las variables a medirse para los eventos adversos atribuibles al procedimiento, de los eventos atribuibles al dispositivo medico*
- 30) Presentar el marco de referencia para todos los criterios primarios de valoración (de desempeño) que permitió elegirlos y establecer los límites para las diferentes valoraciones como los listaron:
 - I. 28.1 Para el Índice de Apnea-Hipopnea (IAH) 50% en la reducción de IAH frente al valor basal y de igual manera para la valoración en la polisomnografía de seguimiento*
 - II. 28.2 Para el Índice de desaturación de oxígeno (ODI) la reducción del 25% en el ODI con respecto al valor inicial. Lo anterior, por ejemplo, mediante bibliografía especializada fruto de una revisión sistemática*
 - III. 28.3 Se requiere documentar en el dossier mediante qué criterios y procedimientos se evaluará la “falta de respuesta a estimulación eléctrica del nervio hipogloso” para excluir potenciales sujetos de estudio**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 31) **Aclarar el alcance del concepto de “medicina de precisión” y si se utilizara la información genética y molecular de los sujetos dentro del estudio, conforme a la definición más ampliamente aceptada**
- 32) **Se solicita identificar si todos los aspectos de la pregunta de investigación se medirán en el estudio “¿Puede emplearse un estimulador eléctrico para el nervio hipogloso, de forma percutánea, mínimamente invasiva, rápida, segura y eficaz en pacientes con AOS?” toda vez que no se identifican mediciones sobre la variable rapidez y dado que se observa énfasis en la técnica.**
- 33) **Describir el tipo de análisis o valoraciones que se consideran suficientes para establecer la línea base del sujeto de investigación haciéndolas expresas y considerando el marco teórico en el que entre otras cosas indica “Sin duda alguna el “Gold Standard” para el diagnóstico de AOS es la polisomnografía (PSG).”**
- 34) **Identificar las variables asociadas a la PSG para su medición en el estudio: “La PSG convencional en laboratorio consta de por lo menos 7 canales que incluye el registro de electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiografía del mentón (EMG), electrocardiograma (EKG), frecuencia cardíaca (FC), flujo aéreo, esfuerzo respiratorio y saturación de O₂, “ y la tabla 1 de la página 63 “Diferentes aspectos que se deben a considerar para establecer la gravedad de la AOS clínico.”**
- 35) **Definir como se obtendrá la información cuando el sujeto no cuenta con tal acompañante o este no es “testigo de las manifestaciones clínica de las cuales el paciente no es consciente por el simple hecho de estar dormido”, considerando que el marco teórico habla de la “importancia de la información suministrada por el acompañante” resaltando la importancia de una caracterización completa del estado basal de cada sujeto**
- 36) **Establecer cuáles serán específicamente todas las actividades por incluir dentro del examen físico como quiera que se establece en el protocolo “La exploración mínima por el especialista no ORL debería incluir un examen de las fosas nasales y de la orofaringe” entre otras afirmaciones importantes de la revisión bibliográfica que deben reflejarse en el estudio**
- 37) **Aclarar si los “grupos terapéuticos” implican subdividir en grupo de pacientes a los sujetos incluidos en el estudio ya que la falta de contenido para análisis respecto de elementos metodológicos no permite una evaluación completa por parte de la Sala.**
- 38) **Unificar la formulación de los objetivos a lo largo del contenido del protocolo**
- 39) **Y sobre el apartado 7 de Objetivos determina que el general busca “Demostrar la correcta estimulación de las ramas mediales del nervio hipogloso y la protrusión de la lengua usando una técnica mínimamente invasiva en**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes con AOS.” Lo cual frente a los alcances y las limitaciones propias de este tipo de estudio debe reformularse

- 40) Ampliar la información presentada en el numeral 8.3. Diseño muestral: “Estudio de cohorte y viabilidad” y referenciar los documentos de donde se obtiene la denominación del tipo de estudio, describir el diseño o justificar su ausencia y justificar el tamaño de la muestra elegido.***
- 41) Revisar, clasificar, completar, unificar y documentar claramente las variables conforme se ha requerido en ítems anteriores toda vez que la información presentada difiere en los diferentes apartados dentro del mismo protocolo así mismo requiere organización y completitud por ejemplo el ítem 8.5 de variables solo presenta una lista así:***
- a. IAH***
 - b. ODI***
 - c. Escala de Epworth***
 - d. Escala FOSQ***
 - e. Posición final del electrodo en referencia a la posición inicial***
 - f. Escala de satisfacción de Likert***
- 42) Aclarar respecto de las fuentes de información el listado completo de los exámenes complementarios obligatorios toda vez que se indica PSG, DISE, etc, considerando que una expresión para cerrar enumeraciones incompletas no es un recurso adecuado en un protocolo de investigación y cuando no se hace referencia a algún apartado donde se encuentren identificadas completamente, aspecto que no es visible en el documento.***
- 43) Evidenciar el conjunto de actividades previas al procedimiento en si mismo por lo que se solicita establecer detalladamente***
- 44) Ampliar la información relacionada con el procedimiento de recolección de la información ya que se aporta de manera tan breve que no permite evaluación alguna. Así mismo este apartado debe permitir evidenciar los controles, la seguridad de la información entre otros aspectos***
- 45) Aclarar la diferencia metodológica soportada mediante referencias documentales entre prueba piloto y estudio de factibilidad, mencionadas ambas en el protocolo y definir unificando en todo el documento la denominación aplicable al estudio presentado justificándolo debidamente***
- 46) Incluir la definición, caracterización y gestión de los sesgos principalmente como un aspecto fundamental para demostrar validez interna, se solicita una ampliación de la información y principalmente identificar como se mitigaran tales riesgos de manera objetiva y científica, y que la brevedad de lo presentado no permite evaluación alguna.***

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 47) **Aclarar lo que significa en el ítem 8.10 “Se unificarán las pruebas de evaluación de todos los sujetos participantes de manera homogénea con la finalidad de obtener los mismos criterios.” Toda vez que lo presentado como un mecanismo de mitigación puede llegar a ser en si mismo un sesgo que amenace seriamente la validez de los resultados y ya que no se presentó un plan de manejo de datos, mismo que deberá ser aportado como ya se indicó renglones arriba.**
- 48) **Aclarar en el numeral 8.11 como el patrocinador valida los datos y de que se trata que “el personal científico del estudio los procesara en una base de datos electrónica” Describir el tipo de procesamiento y describir los controles establecidos para garantizar la seguridad, veracidad, precisión y oportunidad en la gestión de los datos**
- 49) **Describir de manera organizada y completa cual será el manejo estadístico de los datos, como se clasificarán las variables y justificando el uso de los estadígrafos previstos según el tipo de variable**
- 50) **Aclarar cuál es el enfoque para el manejo estadístico que será aplicado, aportando la referenciación a documentos estandarizados ya que se evidencian algunas características de estudios cuasi experimentales, pero por la escasez y la falta de orden en la información no es posible realizar una evaluación que permita evidenciar la pertinencia de algún enfoque metodológico justificado.**

ESTUDIOS PRECLINICOS

- 51) **Indicar cual es el estado del arte sobre perfil de seguridad del producto, es decir se requiere aportar los datos conocidos por ejemplo en pruebas preclínicas que permiten dar el paso a los estudios en humanos para la presente indicación ya que lo presentado en el acápite respectivo p 101 no incluye pruebas de desempeño del dispositivo médico o de calidad en laboratorio, sino que se centran en informar sobre el modo en que se determinó la técnica mínimamente invasiva**
- 52) **Incluir en el IB la información de seguridad disponible a la fecha frente al producto en el uso autorizado y las evidencias preclínicas/ bibliográficas de lo esperado para el uso propuesto**
- 53) **Justificar la no presentación de resultados de los análisis de laboratorio (Biocompatibilidad, Esterilidad, Pirogenicidad, Estabilidad, Rendimiento, pruebas en modelo animal), entre otros según aplique al tipo de Dispositivo Médico, Resultados de los estudios de Seguridad Eléctrica y Compatibilidad Electromagnética, entre otros según aplique al tipo de Dispositivo Médico para el uso indicado (ubicación anatómica prevista en el estudio actual), lo anterior conforme al artículo 61 de la resolución 8430 de 1993**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

54) Incluir la evidencia de análisis de los datos que permitieron llegar al “modelo trigonométrico donde obtuvimos un valor de profundidad estándar que nos lleva a estar bastante cerca de la ubicación ideal del nervio” para su uso en humanos ya que, aunque no es de competencia del Invima evaluar nuevas intervenciones, es un factor de riesgo adicional que debe controlarse

EVENTOS ADVERSOS Y GESTION DE RIESGOS

55) Hacer explícitas en el FCI las “Molestias derivadas de la estimulación” y “Cambios indeseables en la estimulación a lo largo del tiempo”

56) Documentar acciones de mitigación para cada uno de los riesgos traducidos en eventos conocidos y potencialmente presentes en el estudio dentro de un documento de gestión integral de los riesgos que abarque todo el panorama de riesgos (clínicos, propios del dispositivo, administrativos etc) conforme al artículo 11 y otros de la resolución 8430 de 1993

57) Informar cuales son las previsiones respecto de la usabilidad de las tecnologías puestas a disposición de los pacientes y en especial en que consiste la actividad de “poner limitantes

58) a los parámetros que los pacientes pueden acceder después de que sean descargados a sus casas”. En referencia al programador clínico dada la falta de claridad en el contenido y frente a los riesgos asociados para la ejecución del estudio, manejo de desviaciones entre otros.

59) Aportar el procedimiento de gestión de los eventos adversos incluyendo herramientas para el análisis y evaluación de causalidad indicando con precisión y conforme a la normativa local a quien le corresponde la evaluación y gestión de los eventos adversos

60) Unificar y adjuntar en un documento la gestión de los riesgos identificados uno a uno incluyendo medidas preventivas o de contención de los riesgos como se ha indicado previamente e incluyendo los listados en el numeral 8.8 algunos de los cuales coinciden con eventos adversos esperados para dar cumplimiento a la normativa local

CONSENTIMIENTO INFORMADO

61) Hacer explícito como se hará la recopilación, el almacenamiento y el uso de los datos del sujeto, y redactar de modo que no se preste a confusión el hecho de que si un comité de ética revisa los documentos y los autoriza el sujeto debe acoger lo autorizado sin cuestionamientos u oposiciones.

- 62) Aclarar cuáles serán los miembros del personal clínico que podrán hablar con el paciente acerca de su participación en este estudio.**
- 63) Dejar explícito a quien corresponde y de qué manera, garantiza que si algo cambia en el estudio el sujeto será informado oportunamente**
- 64) Aclarar que implica y como se realiza la codificación de los datos para garantizar confidencialidad y privacidad como se lee en el FCI: “Estos datos serán analizados y los datos derivados del análisis formarán parte de sus datos codificados.” La Sala aclara que los datos solo pueden utilizarse para fines específicos del presente estudio y no para usos futuros**
- 65) Establecer quienes son los “socios de investigación y proveedores de servicios “con quienes “el patrocinador puede compartir sus datos codificados”**
- 66) Indicar cuál es la reglamentación que define que “el centro del estudio y el patrocinador están obligados a conservar todos los datos del estudio durante 15 años después de la finalización del estudio” y hacer explícito si podrá archiversse magnéticamente y bajo qué condiciones se pactaron contractualmente las condiciones para garantizar la conservación adecuada de los documentos propios del estudio durante este periodo.**
- 67) Aclarar si se realizara anonimizarían de la información del paciente, en qué consistirá esta acción y como brinda garantías a los sujetos de investigación**
- 68) Documentar que es obligatorio contar con la firma de los testigos para sujetos letrados e iletrados (que saben leer y que no) como lo reglamenta la norma nacional aplicable**

OTROS DOCUMENTOS

- 69) Presentar el denominado Manual del Usuario en idioma castellano ya que se indica que se trata de un “manual de implante” no obstante hasta la pagina 43 se trata de un documento en inglés.**
- 70) Aportar el procedimiento para la gestión de desviaciones, y el plan de monitoria**
- 71) Justificar en el cronograma de actividades por qué razón algunas actividades son opcionales como la realización de ultrasonografías**
- 72) Presentar evidencia de que todos los cuestionarios a utilizar se encuentran validados y cuáles serán las medidas para garantizar calidad de la información y control de riesgos y errores de sesgos en el diligenciamiento de las mismas**

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

73) Aportar el Manual del Investigador toda vez que el patrocinador se hace exigibles las ICH como lo manifiesta en el ítem 9.1 y es un documento que se considera relevante de cara sobre todo a documentar la información de seguridad del producto, misma que se va actualizando. No obstante, tal información no se evidencia ni aun en otros documentos

74) presentar lineamientos claros y suficientes para suspensión del estudio o finalización anticipada conforme al artículo 12 de la resolución 8430 de 1993

75) Establecer si en otro país se encuentra en curso o en fase de aprobación el presente estudio clínico, si es así informar cuales son y cuál es el número de muestra total

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.

Es pertinente tener presente 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. (...)"

3.7 Yoanna Parra Garzón en calidad de Representante Legal de LA RESEARCH S.A., mediante radicado **20231212015**, presenta la respuesta al numeral 3.6 del Acta #7 del 24 de mayo 2023 con relación al Estudio clínico piloto para evaluar la seguridad y la utilidad clínica del sistema Nectero EAST para la estabilización de los aneurismas aórticos abdominales.

CONCEPTO: Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, determina que se aceptan las respuestas a los requerimientos emitidos en el numeral 3.6 del

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acta #7 del 24 de mayo 2023 con relación al Estudio clínico piloto para evaluar la seguridad y la utilidad clínica del sistema Nectero EAST para la estabilización de los aneurismas aórticos abdominales, los cuales quedan subsanados.

3.8. Yoanna Parra Garzón en calidad de Representante Legal de LA RESEARCH S.A.S., mediante radicado **20231203369** notifica el fin de enrolamiento de los sujetos en el Estudio Primera vez en Humanos del Sistema de Imágenes SpectraWAVE™.

CONCEPTO: Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro, determina que se aceptan la justificación de finalización del enrolamiento de sujetos en el Estudio Primera vez en Humanos del Sistema de Imágenes SpectraWAVE™.

3.9. Gloria Garces López, en Representación de Medtronic mediante radicado **20231210775**, presenta el formato para seguimiento o cierre de estudios clínicos con dispositivos médicos con relación al Protocolo Clínico “GSR Define” Investigar la seguridad, la eficacia y la durabilidad de la denervación renal en el control de la presión arterial, los eventos cardiovasculares y la función renal en pacientes de diferentes áreas geográficas con hipertensión.

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 el informe de periódico de seguimiento del Protocolo Clínico “GSR Define” Investigar la seguridad, la eficacia y la durabilidad de la denervación renal en el control de la presión arterial, los eventos cardiovasculares y la función renal en pacientes de diferentes áreas geográficas con hipertensión.

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

3.10. Stephanie Chaki Strelec, en representación de la Fundación FAST Angelman Latam, mediante radicado **20231210501**, solicita la aprobación para importar los dispositivos Syde® como parte del Estudio observacional descriptivo de corte transversal del Síndrome de Angelman- FAST Latam.

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 aprobación para importar los dispositivos Syde® como parte del Estudio observacional descriptivo de corte transversal del Síndrome de Angelman- FAST Latam.*

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: 20231210501

“...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...”

3.11. Javier Cely, en representación de Baxter Healthcare Corporation, mediante radicado **20231210780**, Presenta el informe trimestral en relación al Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles para pacientes (PMA) versus un grupo de pacientes con el cuidado en salud estándar: un estudio piloto.

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 el informe trimestral en relación al Experimento clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan la aplicación para dispositivos móviles para pacientes (PMA) versus un grupo de pacientes con el cuidado en salud estándar: un estudio piloto.*

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:

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

“...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...”

Siendo las 18:00 horas del día 18 de julio de 2023, se da por terminada la sesión ordinaria y se firma el acta por quienes intervinieron en ella.

Dr. María Eugenia González Rodríguez
Miembro de SEDMRDI
Sesión Presencial

Ing. Carolina Salazar López
Miembro de SEDMRDI
Sesión Presencial

Dr. Anderson Bermón Angarita
Miembro de SEDMRDI
Sesión Presencial

Dra. Natividad Poveda Cabezas
Miembro de SEDMRDI
Sesión Presencial

Dr. Jaime Rodrigo Rivera Barrero
Miembro de SEDMRDI
Sesión Presencial

Dra. Inés Elvira Ordoñez Lega
Miembro de SEDMRDI
Sesión Presencial

Ing. Mukoil Ahmed Romanos Zapata
Secretario SEDMRDI
Sesión Presencial

Revisó Ing. Mabel Constanza Barbosa Romero
SEDMRDI de la Comisión Revisora
Directora Técnica (E) Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías