

Orientaciones de la Comisión para los paneles de expertos en productos sanitarios respecto de la interpretación coherente de los criterios de decisión en el procedimiento de consulta de la evaluación clínica

(Texto pertinente a efectos del EEE)

(2020/C 259/02)

Índice

	<i>Página</i>
1. Introducción	3
2. Criterio 1: Novedad y efectos clínicos o sanitarios	3
2.1. Evaluación de las dimensiones de la novedad	4
2.2. Evaluación de los efectos clínicos y sanitarios significativos	4
2.3. Incertidumbres	6
3. Criterio 2: Dudas sanitarias científicamente válidas	6
3.1. Indicaciones para las dudas sanitarias basadas en los conocimientos y la experiencia del panel de expertos	7
3.2. Indicaciones para las dudas sanitarias basadas en la información facilitada por la secretaría de la Comisión	7
4. Criterio 3: Aumento significativo de los incidentes graves	8
5. Cláusula de revisión	8

1. Introducción

El presente documento tiene por objeto proporcionar orientaciones de la Comisión a los paneles de expertos creados de conformidad con el artículo 106 del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios ⁽¹⁾ (en lo sucesivo, «RPS»). El objetivo de las presentes orientaciones es garantizar la interpretación coherente de los criterios que deben aplicarse a la hora de decidir si emitir o no un dictamen científico de conformidad con el anexo IX, punto 5.1 («Procedimiento de evaluación para determinados productos de las clases III y Ib»), letra c), y el anexo X, punto 6, de dicho Reglamento.

Con arreglo al artículo 54, apartado 1, del RPS, la consulta de la evaluación clínica de los paneles de expertos es obligatoria cuando se lleve a cabo la evaluación de la conformidad de:

- productos implantables de la clase III, y
- productos activos de la clase Ib destinados a administrar y/o retirar un medicamento.

No obstante, como se establece en el artículo 54, apartado 2, del RPS, dichos productos pueden estar exentos del procedimiento de consulta de la evaluación clínica en las siguientes circunstancias específicas:

- a) en caso de renovación de un certificado expedido de conformidad con el RPS;
- b) cuando los productos se hayan diseñado mediante la modificación de otros productos ya comercializados por el mismo fabricante con idéntica finalidad prevista, siempre que el fabricante haya podido demostrar a satisfacción del organismo notificado que las modificaciones no tienen efectos adversos en la relación beneficio/riesgo ⁽²⁾;
- c) cuando los principios de la evaluación clínica del tipo o categoría del producto se hayan abordado en especificaciones comunes y el organismo notificado confirme que la evaluación clínica del fabricante para ese producto cumple las especificaciones comunes pertinentes para la evaluación clínica de ese tipo de producto.

De acuerdo con el anexo IX, punto 5.1, letras c) y d), del RPS, los paneles de expertos decidirán en un plazo de 21 días, bajo la supervisión de la Comisión, si emitir un dictamen científico sobre el informe de examen de la evaluación clínica del organismo notificado, con arreglo a las pruebas clínicas aportadas por el fabricante, en particular por lo que respecta a la determinación de la relación beneficio/riesgo, la coherencia de esas pruebas con la indicación o las indicaciones médicas y el plan de seguimiento clínico poscomercialización. La decisión se tomará teniendo en cuenta los criterios siguientes:

- i) la novedad del producto o del procedimiento clínico implicado y sus posibles efectos clínicos o sanitarios significativos,
- ii) el empeoramiento significativo del perfil beneficio/riesgo de una categoría o grupo específico de productos, por haber surgido dudas sanitarias científicamente válidas en cuanto a sus componentes o material de base, o a las repercusiones sanitarias en caso de fallo del producto,
- iii) el aumento significativo de los incidentes graves notificados con arreglo al artículo 87 del RPS en relación con una categoría o grupo específico de productos.

2. Criterio 1: Novedad y efectos clínicos o sanitarios

El presente apartado proporciona orientaciones para evaluar la novedad de un producto o su procedimiento clínico conexo, así como para valorar los posibles efectos clínicos o sanitarios significativos de dicha novedad.

El criterio referente a la novedad está directamente ligado al producto o el procedimiento clínico conexo objeto de evaluación, por lo que puede evaluarse sobre la base de los documentos disponibles, es decir, el informe de examen de la evaluación clínica del organismo notificado y los documentos que lo acompañan, en particular el informe de evaluación clínica del fabricante.

La novedad suele implicar que se carece de experiencia por lo que respecta a la seguridad y el funcionamiento del producto o de características específicas del producto o el procedimiento clínico conexo, y que no existen productos similares o que la experiencia con ellos es insuficiente para realizar una valoración clara de su seguridad y funcionamiento futuros en el mundo real. No obstante, en el caso de la innovación basada en modificaciones de variantes anteriores del producto, el seguimiento poscomercialización puede haber generado información pertinente que es preciso tener en cuenta. A tal fin, el panel de expertos debe valorar los efectos clínicos o sanitarios conjuntamente con la novedad. Esta por sí sola no basta para dar lugar a un dictamen científico. En su lugar, el panel debe considerar cualquier posible efecto clínico y/o sanitario significativo que se derive de dicha novedad.

⁽¹⁾ DO L 117 de 5.5.2017, p. 1.

⁽²⁾ MDCG 2019-3 Interpretación del artículo 54, apartado 2, letra b), rev. 1; disponible en <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40661>.

Por el contrario, los posibles efectos clínicos o sanitarios que no estén vinculados a un nuevo producto (o a características novedosas de un producto) o procedimiento clínico no darán lugar a un dictamen científico.

2.1. Evaluación de las dimensiones de la novedad

Cuando se evalúa la novedad, entre las dimensiones pertinentes de un producto que pueden ser objeto de novedad e innovación se incluyen las que se indican a continuación, sin que esta lista sea exhaustiva. En aras de la coherencia, los expertos deben tener debida y sistemáticamente en cuenta estas dimensiones cuando evalúen la posible novedad de un producto:

A) Dimensiones asociadas al procedimiento

- Un procedimiento clínico o quirúrgico novedoso en relación, entre otras cosas, con una novedad o un cambio en:
 - el modo de empleo o la opción de tratamiento,
 - la interfaz producto-paciente (incluidos su mantenimiento y configuración),
 - la interacción y el control (tecnologías existentes con una nueva interfaz o contexto de uso, nuevo modo de aplicación del producto),
 - los métodos de implantación.

B) Dimensiones asociadas al producto

- Una finalidad médica novedosa, incluida una nueva finalidad prevista para el producto por lo que respecta al contexto clínico, la gravedad y la fase de la enfermedad, la parte del organismo, la población objetivo (edad, anatomía, fisiología, sexo), prestando especial atención a los productos usados en pediatría. Por ejemplo, los productos novedosos pueden tener el objetivo de satisfacer necesidades médicas previamente no atendidas, ya sea en relación con una enfermedad en su conjunto o con indicaciones o poblaciones de pacientes específicas, en el marco de una finalidad prevista más amplia.
- Un diseño novedoso, incluidas especificaciones y propiedades nuevas o modificadas, como las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, propiedades mecánicas, viscosidad, características de superficie, longitud de onda, tipo e intensidad de energía), la forma, el tamaño y los algoritmos de programación, cuando estos constituyan una parte integral del funcionamiento del producto.
- Un mecanismo de acción novedoso, también debido a las propiedades físicas o químicas nuevas o modificadas. En el caso de los productos combinados, es preciso tener en cuenta las nuevas propiedades farmacológicas, inmunológicas o metabólicas de la sustancia medicinal.
- Materiales novedosos, incluidos en particular materiales o sustancias nuevos o modificados en contacto con tejidos humanos o fluidos corporales, cambios en la duración del contacto o en las características de liberación de las sustancias, con inclusión de lixiviables y productos de degradación. Los materiales incluyen asimismo las características de la superficie del producto, como recubrimientos y tratamientos de superficie específicos.
- Nuevo punto de aplicación para un material consolidado que conduce a un contacto nuevo o modificado con los mismos tejidos u otros distintos y/o a una carga mecánica nueva o modificada de estos.
- Componentes novedosos, como partes, piezas o programas informáticos que constituyen una parte integral necesaria para el funcionamiento del producto.
- Un proceso de fabricación novedoso, como, por ejemplo, la fabricación aditiva, la bioimpresión o los procesos de esterilización, en relación con el estado de la técnica.

Se espera que, en determinados casos, la información que el organismo notificado transmita a los paneles de expertos permita principalmente estimar las dimensiones de la novedad asociadas a la finalidad médica y el procedimiento clínico implicado.

Normalmente no es necesario un dictamen científico cuando el nivel de novedad no es elevado y los posibles efectos clínicos o sanitarios negativos no son significativos. No obstante, sí se requiere un dictamen científico cuando se prevé un efecto clínico o sanitario negativo significativo, con independencia del nivel estimado de novedad.

2.2. Evaluación de los efectos clínicos y sanitarios significativos

Una vez que el panel de expertos ha evaluado el nivel de novedad, es preciso evaluar los efectos clínicos o sanitarios que podrían derivarse de esa novedad.

A) Efectos clínicos: impacto a nivel individual

Habida cuenta de la definición del término «beneficio clínico» que figura en el artículo 2, punto 53, del RPS, a saber, «el efecto positivo de un producto sobre la salud de una persona, expresado en términos de resultados clínicos significativos y mensurables pertinentes para el paciente, incluidos los resultados relacionados con el diagnóstico o con un efecto positivo en la gestión de pacientes o en la salud pública», los efectos clínicos en este contexto se entienden como la totalidad de los beneficios, peligros y riesgos conexos a nivel individual. En el caso de los productos completamente nuevos, la información pertinente para estimar los efectos clínicos procederá generalmente de la información de la evaluación clínica que se obtenga durante la fase previa a la comercialización. En cuanto a las modificaciones de productos existentes, la evaluación de los efectos clínicos puede basarse también en la información poscomercialización disponible, sobre todo en el informe de seguimiento clínico poscomercialización.

Los «efectos clínicos» se refieren a:

- los resultados clínicos que conllevan alteraciones en la mortalidad, la morbilidad, la calidad de vida relacionada con la salud, la carga del tratamiento, la duración de la hospitalización, el modo de administración, la gravedad, la intensidad, la duración de los efectos y el momento en que se producen, la necesidad de una nueva intervención médica o quirúrgica, y la valoración de las preferencias, la aceptabilidad y la manejabilidad, así como el cumplimiento por parte del paciente, cuando corresponda;
- los beneficios clínicos o las contribuciones significativas al cuidado de pacientes concretos o grupos específicos de pacientes, es decir, los cambios en el rendimiento clínico y/o el perfil de seguridad que supongan una ventaja clínica frente a los métodos de última generación existentes;
- los resultados clínicos negativos, los peligros clínicos y los riesgos conexos;
- los riesgos relacionados con la gravedad potencial, los tipos, el número y las tasas de acontecimientos adversos, los incidentes, la probabilidad de que se produzcan acontecimientos adversos e incidentes graves y la duración de estos (artículo 2, puntos 57, 58, 64 y 65 del RPS);
- los riesgos relacionados con la incompatibilidad con el uso de otros productos médicos;
- los riesgos relacionados con grupos específicos de pacientes, prestando especial atención a los grupos de pacientes vulnerables (por ejemplo, niños, personas de edad avanzada, mujeres embarazadas, etc.);
- los riesgos relacionados con la disfunción del producto médico debida a condiciones inadecuadas razonablemente previsibles de uso y uso indebido.

B) Efectos sanitarios: impacto en la población

En este contexto, se entiende por efectos sanitarios los posibles beneficios y riesgos netos resultantes de los efectos clínicos a nivel de la población y, fundamentalmente, en relación con el uso poscomercialización del producto en condiciones reales. En concreto:

- los efectos a escala individual expresados de forma acumulativa a nivel de la población, es decir, evaluando el alcance de los efectos, su duración y la población potencialmente expuesta;
- la probabilidad de que se produzcan amenazas graves para la salud pública (artículo 2, punto 66, del RPS);
- la previsión justificada de una penetración fuerte en el mercado debido a su carácter novedoso, lo que conllevará una mayor implantación del producto y un mayor número de pacientes expuestos a él y, en consecuencia, una mayor probabilidad general de que se produzcan daños que redunden en un riesgo neto más elevado.

El artículo 2, punto 23, del RPS define «riesgo» como la combinación de la probabilidad de que se produzca un daño y la gravedad de dicho daño.

C) Evaluación de los efectos clínicos o sanitarios

Al evaluar los **posibles efectos clínicos o sanitarios significativos derivados de la novedad** en el contexto de los elementos de orientación mencionados anteriormente, el panel debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- **Concentración en los peligros, los daños y los riesgos:** el término «efecto» es, *a priori*, neutro y puede englobar efectos positivos (beneficios) y negativos (peligros y riesgos conexos). Por lo tanto, la evaluación de los efectos debe centrar su atención en la valoración y estimación de los efectos o resultados negativos, incluida la probabilidad de que ocurran y la gravedad de daños concretos. El informe de examen de la evaluación clínica debe disponer de suficiente información relativa a los riesgos clínicos; de lo contrario, se podría solicitar al organismo notificado que presente sus conclusiones acerca de la determinación de la relación beneficio/riesgo.

- **Consideración de posibles efectos:** de conformidad con el anexo IX, punto 5.1, letra c), del RPS, la evaluación de los efectos clínicos o sanitarios también debe tener en cuenta los posibles resultados, esto es, aquellos efectos para los que no existen pruebas directas (por ejemplo, de datos clínicos), pero que de manera realista podrían ocurrir, bajo condiciones reales, con una frecuencia lo suficientemente elevada como para ocasionar un efecto clínico y sanitario significativo. El concepto de riesgo incorpora asimismo la probabilidad de que se produzca un resultado (negativo), por lo que dicha probabilidad debe tenerse en cuenta. Por último, los expertos deben analizar detenidamente las incertidumbres en lo que se refiere a las estimaciones de la gravedad de los daños y la magnitud de los riesgos.
- **Estimación de la gravedad de los efectos:** el anexo IX, punto 5.1, letra c), del RPS exige que se tengan en cuenta los posibles efectos clínicos o sanitarios significativos. Por consiguiente, los paneles de expertos deben estimar la gravedad de los efectos a partir de su experiencia clínica y de sus conocimientos basándose en publicaciones sobre casos comparables. Asimismo, cuando esté disponible y resulte útil, debe tenerse en cuenta la información proporcionada en el contexto de los criterios establecidos en los incisos ii) y iii), relativos a las dudas sanitarias y al aumento de los incidentes graves de grupos o categorías pertinentes de productos.

Para valorar la gravedad, es preciso tener en cuenta los siguientes aspectos:

- ¿Existe un posible riesgo significativo para la salud pública vinculado a la morbilidad y la mortalidad?
- ¿Cuál es la gravedad estimada de los posibles efectos secundarios indeseables y sus repercusiones para la mortalidad, la morbilidad y la calidad de vida relacionada con la salud?
- ¿Existen efectos que puedan provocar enfermedades y condiciones potencialmente mortales?
- ¿En qué medida repercuten los efectos en la seguridad y en la prestación de servicios de sanidad pública o de cuidado de los pacientes?

2.3. Incertidumbre

La evaluación de la novedad y de los efectos clínicos o sanitarios resultantes puede generar incertidumbre. Si bien todos los productos médicos deben contar con pruebas clínicas en una cantidad y de una calidad suficientes para respaldar una conclusión positiva sobre la relación beneficio/riesgo, es posible que con respecto a los productos novedosos se disponga de pocos datos reales. Por este motivo, la conclusión relativa a la relación beneficio/riesgo podría cambiar a partir del momento en que una mayor cantidad de pacientes tengan acceso a estos productos.

Se anima al panel a registrar la posible incertidumbre de cara a la adopción de una decisión definitiva respecto de la necesidad de un dictamen científico.

Cuando haya un elevado nivel de incertidumbre relacionado con la novedad o los efectos clínicos o sanitarios, la necesidad de un dictamen científico deberá determinarse caso por caso. Por ejemplo, un nivel elevado de incertidumbre podría justificar la decisión de solicitar un dictamen científico aun cuando la novedad y los efectos clínicos o sanitarios negativos resultantes no se consideren significativos. En caso de que el panel de expertos estime necesario emitir un dictamen científico debido al elevado nivel de incertidumbre, debe proporcionar una breve explicación en la que señale, en particular, la incertidumbre que persiste y por qué se considera que está asociada a riesgos.

Aunque utilice plenamente sus conocimientos especializados, no se espera que el panel de expertos realice una evaluación de los riesgos del producto, sino que base su decisión en la información que le facilite el organismo notificado.

3. Criterio 2: Dudas sanitarias científicamente válidas

Los productos médicos pueden estar asociados a dudas sanitarias debido a múltiples razones. Entre ellas, el RPS menciona, en el contexto del segundo criterio de decisión establecido en el anexo IX, punto 5.1, letra c), el empeoramiento significativo del perfil beneficio/riesgo de una categoría o grupo específico de productos, por haber surgido dudas sanitarias científicamente válidas en cuanto a sus componentes o material de base, o a las repercusiones sanitarias en caso de fallo del producto.

Con frecuencia, solo se tiene conocimiento de las dudas sanitarias una vez que los productos están en el mercado y se usan en condiciones reales. La información acerca de dichas dudas puede ser pertinente para el producto objeto de evaluación, en particular si utiliza componentes o materiales de base que se hayan asociado a niveles inaceptables de efectos secundarios indeseables o que puedan presentar los mismos fallos que productos que se sabe que han tenido niveles inaceptables de

efectos secundarios indeseables. La información referente a un producto específico de un solo fabricante, cuando otros fabricantes también usan los mismos componentes o materiales de base, o a un solo caso no suele ser motivo suficiente para dar lugar a un dictamen científico. La información disponible debe ser lo suficientemente fiable y válida como para dar lugar a un dictamen científico.

3.1. *Indicaciones para las dudas sanitarias basadas en los conocimientos y la experiencia del panel de expertos*

En casos específicos, es posible que los expertos de los paneles dispongan de información sobre las dudas sanitarias relativas a grupos o categorías de productos porque dichas dudas se expongan y/o analicen en las publicaciones científicas y clínicas pertinentes, incluyendo estudios observacionales y los datos de registros correspondientes. Tanto el informe de evaluación clínica como el informe de examen de la evaluación clínica, que sentarán las bases de la evaluación, pueden incluir también referencias a las publicaciones que corresponda.

Cuando los expertos consideren que existen pruebas que apuntan a la existencia de dudas sanitarias válidas, deben tenerse en cuenta la fiabilidad de dichas pruebas y la pertinencia para el producto objeto de evaluación.

Por lo que respecta a la fiabilidad, conviene tener en cuenta:

- la calidad de los datos que llevaron a albergar dudas sanitarias concretas;
- el número de casos documentados y, en concreto, si se han observado sistemáticamente a lo largo del tiempo;
- la verosimilitud científica de los supuestos vínculos causales entre el uso del producto y las respectivas dudas sanitarias;
- la solidez de dichos vínculos causales.

Por lo que respecta a la pertinencia, conviene tener en cuenta:

- si el producto utiliza los mismos materiales de base o componentes u otros similares a los del grupo o la categoría de productos;
- si el fallo del producto comunicado en relación con el grupo o la categoría de productos es aplicable también al producto objeto de evaluación;
- si el producto se emplea en un procedimiento clínico similar a un procedimiento clínico sobre el que se hayan comunicado incidentes respecto del grupo o la categoría de productos.

En caso de que el panel quede convencido de que la información disponible es suficientemente fiable y pertinente para dar lugar a un dictamen científico, deberá justificar su decisión como corresponda.

3.2. *Indicaciones para las dudas sanitarias basadas en la información facilitada por la secretaría de la Comisión*

De forma alternativa, la secretaría de la Comisión del panel de expertos puede proporcionar información pertinente a este último. Esta información procedería por lo general de las siguientes fuentes:

- a) Actividades de seguimiento y de vigilancia poscomercialización, en especial la comunicación de incidentes graves a título individual o el recurso a informes resumidos periódicos y acciones correctivas de seguridad. Ambos deben notificarse a través de la Base de Datos Europea sobre Productos Sanitarios (Eudamed), una vez que esté operativa, y estar a disposición de los Estados miembros y la Comisión (artículo 87 del RPS). Con dicha información, el panel de expertos puede extraer conclusiones sobre las dudas sanitarias pertinentes, en particular cuando se refiera a grupos o categorías de productos y se presente de un modo que permita detectar vínculos causales verosímiles.
- b) Dependiendo de la clase, los fabricantes deben presentar informes resumidos periódicos actualizados en relación con los productos. Estos informes exponen las conclusiones derivadas de los datos del seguimiento poscomercialización durante todo el ciclo de vida del producto. Deben incluir información actualizada sobre la determinación de la relación beneficio/riesgo, las principales conclusiones de los estudios de los informes de seguimiento clínico poscomercialización e indicaciones relativas a los volúmenes de ventas a fin de permitir, entre otros, la consideración de riesgos específicos a nivel de la población. Por este motivo, en el caso de los productos implantables de la clase III, pueden constituir una fuente de información pertinente para los paneles de expertos.
- c) Los informes de tendencias (artículo 88 del RPS) constituyen otra fuente de información. Los fabricantes deben presentar informes de tendencias si se produce un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia o la gravedad de incidentes *no graves* o de los efectos secundarios indeseables previstos que:
 - a) puedan tener repercusiones significativas en la determinación de la relación beneficio/riesgo, y
 - b) hayan generado o puedan generar riesgos significativos inaceptables frente a los beneficios previstos para la salud o la seguridad de los pacientes, los usuarios u otras personas.

Por lo tanto, los informes de tendencias pueden señalar dudas sanitarias específicas pertinentes en el presente contexto.

- d) Los fabricantes deben elaborar un resumen sobre seguridad y funcionamiento clínico respecto de los productos implantables y los productos de la clase III. Este resumen debe describir la evaluación clínica y los estudios de seguimiento clínico poscomercialización e incluir información sobre generaciones y variantes anteriores del producto. Esta información puede resultar pertinente para posibles dudas sanitarias en relación con los productos implantables de la clase III [véase el artículo 54, apartado 2, letra b), del RPS].

4. Criterio 3: Aumento significativo de los incidentes graves

La secretaría de la Comisión puede proporcionar información sobre el aumento significativo de los incidentes graves comunicados en cumplimiento de las obligaciones jurídicas de los fabricantes (artículo 87 del RPS), siempre que esté disponible y en caso de que se considere pertinente para las actividades del panel de expertos.

El panel de expertos debe determinar, caso por caso, si un conjunto de información sobre un incidente grave es pertinente respecto del producto objeto de evaluación. El panel debe justificar su razonamiento en caso de que el conjunto de datos sobre el incidente que facilite la secretaría se considere suficiente para generar un dictamen científico.

5. Cláusula de revisión

Sobre la base de la experiencia adquirida durante el primer mandato del panel de expertos, la Comisión podrá plantearse la revisión de las presentes orientaciones.
