



MSD tiene el placer de invitarle a

**Programas de
optimización
del diagnóstico
microbiológico
(PRODIM) 2019 :
Foro Debate**

**Ensayos clínicos de productos
sanitarios para diagnóstico *in vitro***

Sergio García Fernández

Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid

segarciafe@hotmail.com

Madrid, 11 de Junio de 2019



CONTENIDO

- Definición Producto Sanitario y Producto Sanitario para Diagnóstico in vitro

- Evaluación de un PSDIV
 - Necesidad
 - Normativa (Nueva Normativa Europea)
 - Autorización

- ¿Cómo evaluar un PSDIV o test diagnóstico?
 - **Fase 1:** Discriminar entre 2 grupos (Enfermo vs Sano)
 - **Fase 2:** Rendimiento analítico
 - **Fase 3:** Validez clínica y precisión en situación clínica relevante
 - **Fase 4:** Efecto de los resultados en el paciente o en el sistema



¿A qué nos referimos con Producto Sanitario?

Producto sanitario (PS)

Cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, incluidos los programas informáticos necesarios para su buen funcionamiento, **destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:**

- Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad.
- Diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia.
- Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- Regulación de la concepción.

Y que **no ejerza la acción principal** que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por **medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos**, pero a cuya función puedan contribuir tales mecanismos.

¿A qué nos referimos con Producto Sanitario?

Hay **gran variedad de PS** y se clasifican en función del riesgo o la vulnerabilidad del cuerpo ante un fallo o uso incorrecto.

- **Clases de riesgo**

- I) Bajo riesgo: No invasivos (Esparadrapos...)

- IIa) Riesgo medio: Invasivo a corto plazo sin efecto sobre organismo (Ecógrafo...)

- IIb) Riesgo medio/alto: Invasivo a largo plazo con efecto sobre organismo (Rayos X...)

- III) Riesgo alto: Pueden comprometer la vida (Sutura absorbible...)

- Implantes activos, con fuente de energía incorporada.

- Del máximo riesgo (Marcapasos...)

- **Productos sanitarios para diagnóstico *in vitro***

¿A qué nos referimos con Producto Sanitario para diagnóstico *in vitro*?

Producto sanitario para diagnóstico *in vitro* (PSDIV)

- Cualquier producto sanitario que se utiliza para **analizar muestras procedentes del cuerpo humano sin entrar en contacto con él** con el fin de proporcionar información:
 - Proceso fisiológico o patológico
 - Deficiencias físicas o mentales congénitas
 - Predisposición a una dolencia o enfermedad
 - Determinar la seguridad y compatibilidad con posibles receptores
 - Predecir la respuesta o reacción al tratamiento
 - Supervisar las medidas terapéuticas.
- Los **recipientes para muestras** se considerarán **también PSDIV**.

¿A qué nos referimos con Producto Sanitario para diagnóstico *in vitro*?

Clasificación PSDIV

- **Riesgos derivados de un diagnóstico equivocado.**
- Posibilidad de **uso incorrecto**, que conduzca a un resultado erróneo.



Clase D

- Detección **patógeno transmisible en la sangre** y sus componentes: evaluar su aptitud para transfusiones, trasplantes o suministros de células.
- Determinación de **grupos sanguíneos**

Clase C

- Detección de **agentes de transmisión sexual**, diagnóstico de cáncer, test genéticos, monitorización de medicamentos.
- Productos de autodiagnóstico (algunos).

Clase B: Pruebas de embarazo, analitos en orina

Clase A: Productos para uso general en laboratorio

Producto Sanitario para diagnóstico *in vitro*



PSDIV

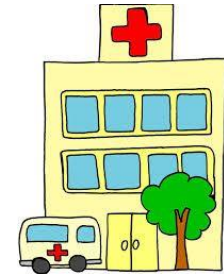
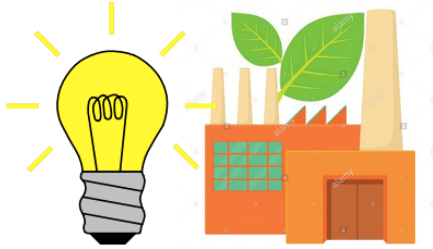
Parte fundamental en el manejo de los pacientes

Necesidad de innovación y desarrollo de nuevos instrumentos de diagnóstico

Necesidad de evidencia clínica de correcto funcionamiento



Necesidad de evaluación de un PSDIV



Previo a la comercialización: es necesario llevar a cabo investigaciones clínicas

Aportar **evidencia:**

- PS ejercerá la **función para la que está concebido.**
 - Con plenas **garantías de seguridad.**

Siendo esto una parte para su obtención del **mercado CE**

Normativa evaluación de un PSDIV


Normativas

Europeas: EU...

Nacionales: RD1662/2000. LEY 14/2007.

Legislación actual de PS, son excluidos los PSDIV. Al considerar que las investigaciones clínicas, son **estudios de evaluación del funcionamiento**.

- Sin riesgo para los pacientes.
- Sin emplearse los datos obtenidos para dar diagnóstico.

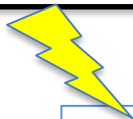


Nueva normativa Europea: (EU) 2017/746. 5 abril 2017. En periodo de transición Obligatoria en 2022, para los PSDIV

Considera que en la evaluación de funcionamiento de determinados PSDIV, **si hay pacientes directamente implicados**, pueden determinar el tratamiento.

Ejemplo: Evaluación Panel GI FilmArray en Pediatría

Normativa evaluación de un PSDIV



Nueva normativa Europea: (EU) 2017/746. 5 abril 2017. En periodo de transición Obligatoria en 2022, para los PSDIV

Evaluación exhaustiva
de los PSDIV

Mayor complejidad
para la industria

Mayor seguridad
para el paciente

- Mayores estándares de calidad y seguridad para los PSDIV.
- Mayor control de los datos. Fiables y robustos.
- Mayor transparencia y responsabilidad.
- Protección de los sujetos del estudio.
- Aprobación por Organismo Notificador (AEMPS) cada vez más frecuente.
- El fabricante deberá establecer un plan de evaluación del rendimiento
 - Validez científica
 - Rendimiento analítico
 - Rendimiento clínico

**Evidencia clínica del
PSDIV**

¿Cómo proceder a realizar una evaluación de un PSDIV?

- Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación
- Aprobación de la dirección del centro
- Autorización o notificación a la AEMPS (No siempre)



Autorización de evaluación de un PSDIV

CEIm

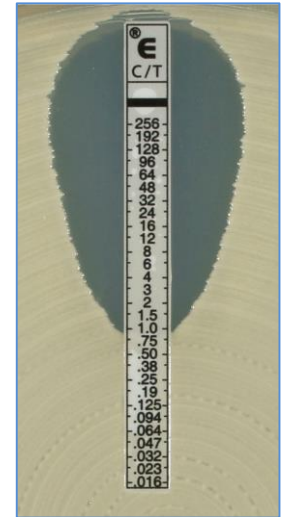
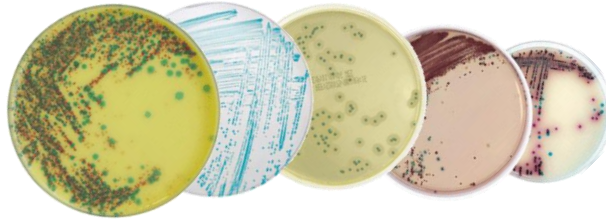
Salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes en un proyecto de investigación biomédica.

- **Aspectos metodológicos:** Dar respuesta a la cuestión planteada.
Validez científica, diseño, grupo control, tamaño de la muestra, variables evaluación...
- **Evaluación ética y legal:** Evaluación beneficio/riesgo, revisión CI, confidencialidad y protección de datos, seguro, idoneidad investigadores e instalaciones.
«Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos», recogidos en la **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial.
Norma internacional **ISO 14155:2011**, «Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas»

Autorización de evaluación de un PSDIV

La normativa dice de pasar CEI, cuando se usen **muestras de origen humano**.

¿Y si lo que usamos son las **bacterias aisladas** en esas muestras?



Lo ideal es que lo evalúe el CEI igualmente.

- Garantizar que se respetan los principios éticos y normativos.
- Confidencialidad.

El CEI debe valorar que las muestras están anonimizadas, que no se accede a la HC para revisar más datos, y que los datos asociados a la muestra son solo los necesarios para llevar a cabo la investigación.

Editoriales médicas: Cada vez más a favor de pasar CEI

Autorización de evaluación de un PSDIV

AEMPS

Necesitan la **autorización previa** por parte de la AEMPS:

- PS que **NO ostentan el mercado CE**:
 - Verificar que las prestaciones de los productos son las atribuidas por el fabricante.
 - Determinar los posibles efectos secundarios indeseables.
- PS **CON mercado CE**:
 - Utilización de los productos en una **indicación diferente**.

Deben ser **notificadas** a la AEMPS:

- PS **CON mercado CE** utilizados en la **finalidad prevista** pero que provoque una **intervención diferente al de la práctica clínica habitual**.

Evaluación de un PSDIV en nuestros hospitales



- CEI
- Unidad Ensayos clínicos

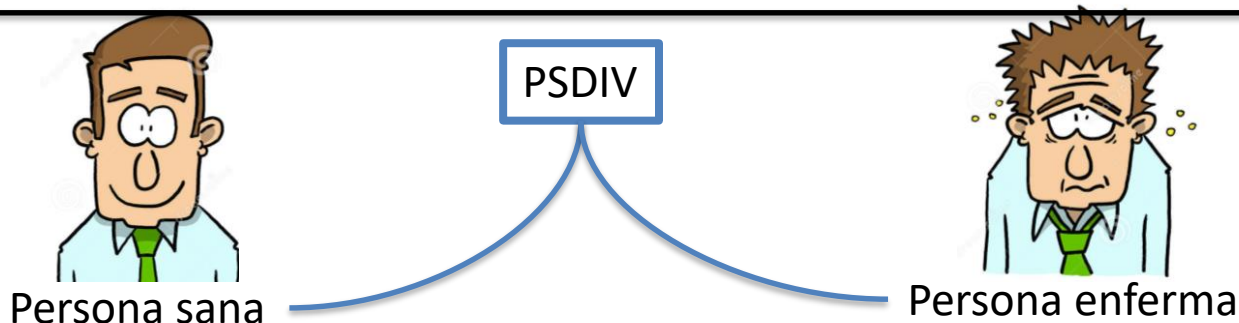


Ayuda y soporte a los Servicios



Industria la que notifica al organismo competente

¿Cómo evaluar un PSDIV?



Muchos estudios solo evalúan la S/E de una prueba.

Es necesario evidencia adicional para determinar el verdadero valor clínico de una prueba

test diagnóstico

beneficio para el paciente

Idealmente:
Conducir a una mejora del estado de salud

No se trata de testar por testar

- Resultados contradictorios, confusos
- Sobrediagnóstico
- Mayores costes y cargas de trabajo

¿Cómo evaluar un PSDIV?

¿Qué nos tenemos que preguntar sobre un test diagnóstico?

¿Qué estudio es necesario para contestar esas preguntas?

Clinical Microbiology and Infection 25 (2019) 54–59



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Review

How to: evaluate a diagnostic test

M.M.G. Leeflang^{1,*}, F. Allerberger²

¹ Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

² Division of Public Health, Austrian Agency for Health and Food Safety, Vienna, Austria

- **Fase 1:** Discriminar entre 2 grupos (Enfermo vs Sano)
- **Fase 2:** Rendimiento analítico
- **Fase 3:** Validez clínica y precisión en situación clínica relevante
- **Fase 4:** Efecto de los resultados en el paciente o en el sistema



Nueva normativa Europea: (EU) 2017/746.

Validez científica de un analito: Asociación de un analito (test diagnóstico) con una condición clínica o estado fisiológico.



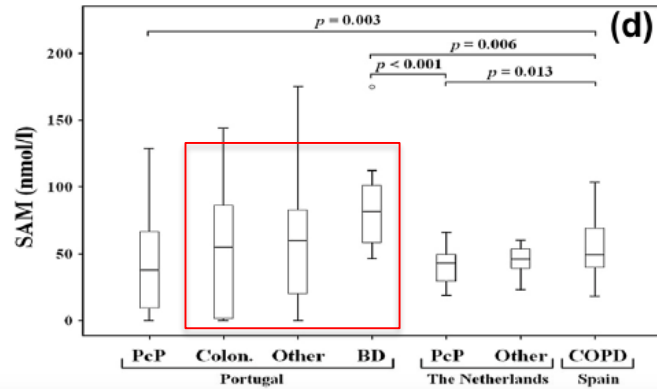
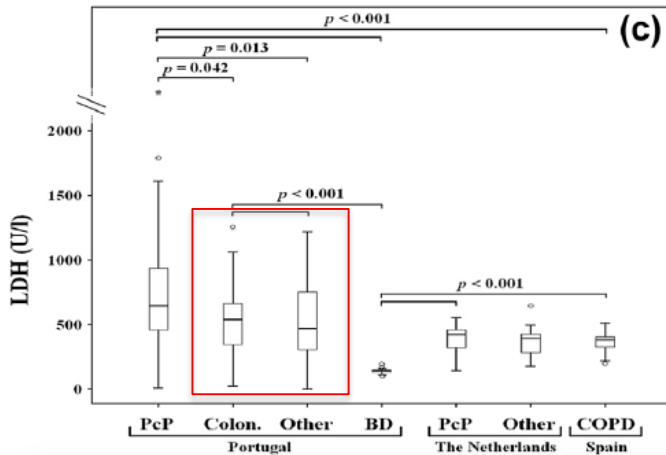
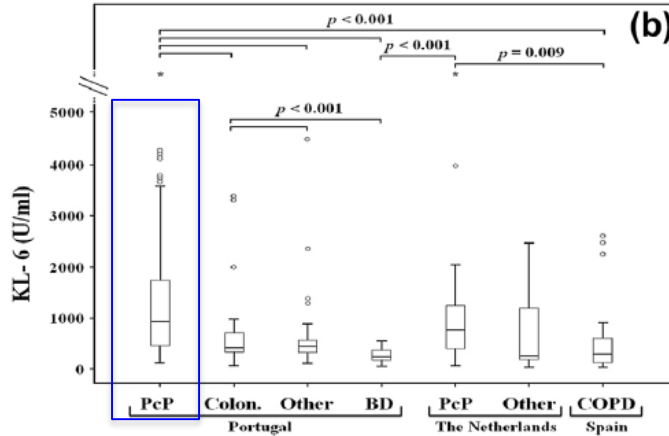
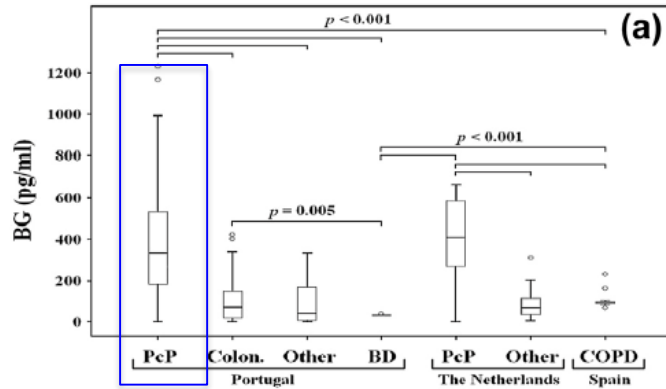
- Test continuo: Diferente valor medio del test en pacientes de 2 grupos.
- Test categóricos o dicotómicos: % de resultados +/-, diferente en 2 grupos.



Esta información se puede obtener de literatura científica, opinión de experto o **estudios de prueba de concepto**.

Ejemplo: Prueba concepto

Relación biomarcadores serológicos \longrightarrow Neumonía por *Pneumocystis*



Marcadores fiables

- (1-3)- β -D-glucano
- Antígeno KL-6

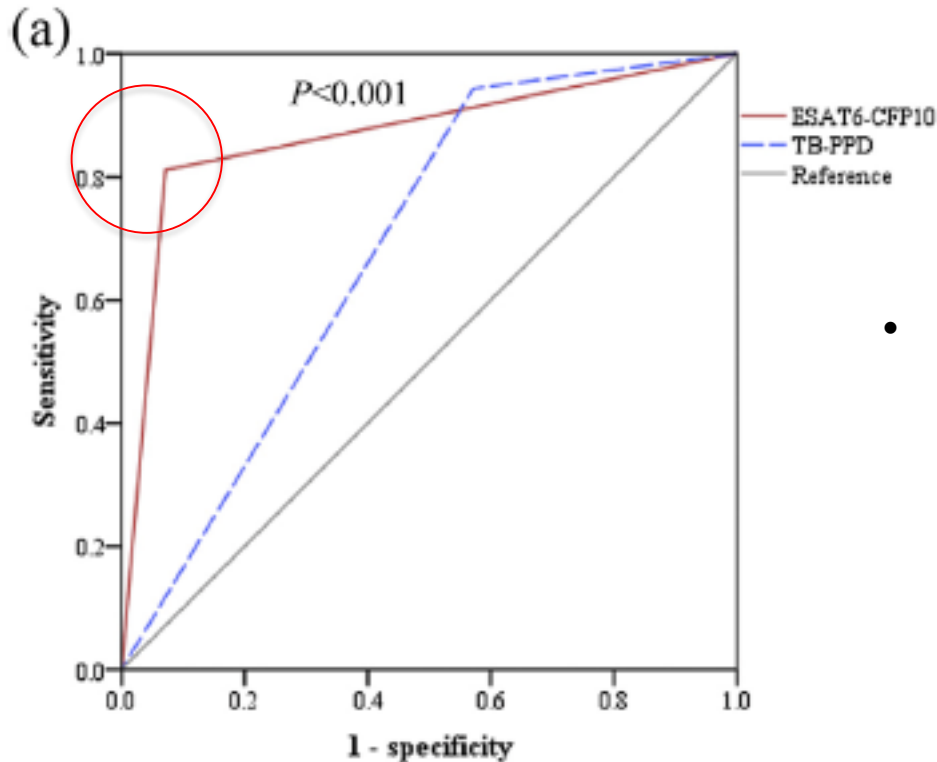
Fallo de asociación

- LDH
- SAM

Ejemplo: Rendimiento, test intradermorreacción



Tuberculosis



Prueba concepto

- ESAT6-CFP10: diagnóstico de TB activa.
 - Valores p significativos
 - **↑AUC:**

Buena capacidad de discriminación

	AUC (95%CI)	P
ESAT6-CFP10	0.870 (0.796-0.944)	<0.001
TB-PPD	0.686 (0.585-0.786)	0.001



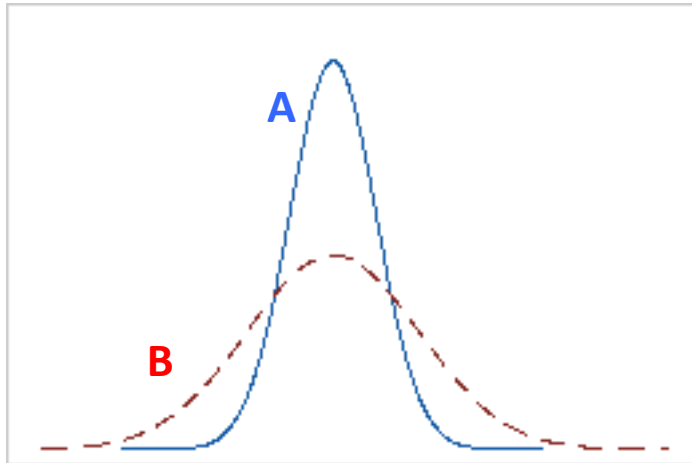
Nueva normativa Europea: (EU) 2017/746.

“Analytical performance”

- Sensibilidad y especificidad analítica
- Reproducibilidad y repetibilidad
- Precisión
- Límites de detección y cuantificación
- Rango de medidas
- Linealidad de los parámetros
- Determinar recogida apropiada de la muestra
- Determinar factores exógenos o endógenos que puedan afectar al rendimiento



Repetibilidad: Se debe realizar sobre la misma muestra



El test A presenta menos variación, Indicando que es más repetible que el test B.

Reproducible: Misma determinación en distintos laboratorios

TABLE 1 Reproducibility of C/T Etest

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				DD ^a from the median/mode						
	Site A	Site B	Site C	Mode/median	Off-scale	-2	-1	0	1	2	Off-scale
<i>E. cloacae</i>	16	16	32	16				2	1		
<i>E. coli</i>	1	1	2	1				2	1		
	1	2	8	2 ^b		1	1	2	1	1	
	0.5	0.5	1	0.5				2	1		
	0.5	0.5	1	0.5				2	1		
	0.125	0.125	0.125	0.125				3			
	2	2	2	2				3			
	0.125	0.125	0.125	0.125				3			

Límite de detección: Cantidad mínima de analito que puede ser detectado

Table 1
LOD for the 7 clinical strains with characterized carbapenemase-resistance mechanisms.

Microorganism (Reference)	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^{a,b}			Carbapenemase(+ESBL)	LOD (CFU/mL) ^c
	IMP	ETP	MEM		
<i>E. coli</i> (Ruiz-Garbajosa et al., 2013)	1	0.38	0.38	KPC-3	1×10^1
<i>K. pneumoniae</i> (Ruiz-Garbajosa et al., 2013)	0.5	1.5	1	KPC-3	1.5×10^1
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (Gijón et al., 2012)	1	1	0.75	VIM-1	2×10^1
<i>E. coli</i> (Gijón et al., 2012)	0.5	1	0.75	VIM-1	3×10^2
<i>K. pneumoniae</i> (Nordmann et al., 2012)	>32	>32	>32	NDM-1	3.5×10^1
<i>K. pneumoniae</i> (Gijón et al., 2014)	>32	>32	>32	OXA-48	1.5×10^1
<i>K. pneumoniae</i> (Gijón et al., 2014)	0.25	0.8	0.12	OXA-48 (+ CTX-M-15)	1×10^6

^a IMP = imipenem, ETP = ertapenem, MEM = meropenem.

^b MICs performed by MicroScan system and by gradiente strips.

^c LOD = Limit of Detection.

Agar cromogénico: Mínima cantidad UFC/mL que es capaz de detectar

Ya hemos comprobado que:

- 1º El test distingue pacientes que tienen o no la diana
- 2º El test es robusto
- 3º El tercer paso ahora, **es evaluar en vida real**, de manera prospectiva



Nueva normativa Europea: (EU) 2017/746.

“Clinical performance of the device”

- Sensibilidad diagnóstica
- Especificidad diagnóstica
- Valor predictivo positivo
- Valor predictivo negativo
- Razón de verosimilitud (Likelihood ratio)



La evaluación de un DIV, puede variar en diferentes situaciones o escenarios.
Necesario aportar información precisa para interpretar los resultados.

¿Sobre que población se ha evaluado el test?

- Modo selección pacientes
- Donde se ha realizado el test (Hospital, CS, prevalencia enfermedad...)
- Manejo tras resultado +/-

Información sobre el test diagnóstico

- Solo datos de S/ES pueden no ser suficiente para tomar decisiones clínicas
 - Test nuevo vs test actual en uso: ¿Es más preciso?
 - Si rendimientos parecidos, ¿Es más fácil de usar? ¿Más barato?
- Subjetividad de los resultados.
 - Ej: Técnicas microscopía. FP/FN dependientes del observador.

¿Qué se está diagnosticando?

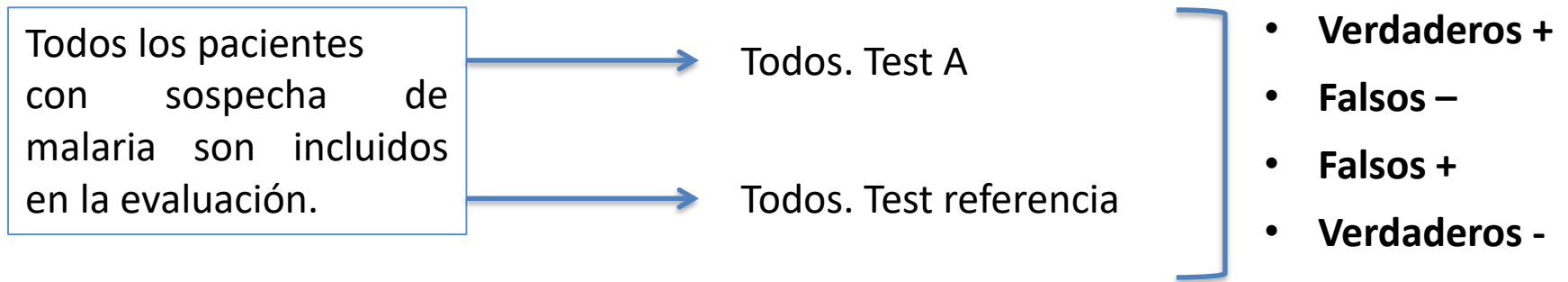
- Definir el objetivo de uso del test, para establecer el método diagnóstico de referencia
 - **“gold standard”** : Clasificar el verdadero estado de los pacientes.

Diseño del estudio

- Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión deben ser incluidos consecutivamente.
 - Sin juzgar en relación a la probabilidad de ser +/-
 - No evitar incluir pacientes en los que se esperen FP/FN con el fin de obtener mejores resultados de evaluación.

Diseño del estudio

Ejemplo: Comparación de dos test (A y de referencia) para el diagnóstico rápido de malaria



- La evaluación debe hacerse sin conocer el resultados de la prueba de referencia.
- Puede ocurrir que la prevalencia de la diana del test sea muy baja, o que el diagnóstico de referencia sea costoso
 - Se puede hacer una selección aleatoria de test + o -

Nueva normativa Europea: (EU) 2017/746.

“Clinical performance of the device”

- Presentación de los resultados: **Tabla 2x2** en la que se estime S, ES, VPP, VPN, LR

Two-by-two table and definitions for measures of test accuracy [2]

	Reference standard positive (Disease present)	Reference standard negative (Disease absent)	
Index test positive	a	b	a+b
Index test negative	c	d	c+d
	a+c	b+d	
Diagnostic sensitivity	The ability of a device to identify the presence of a target marker associated with a particular condition, expressed as the percentage of persons with the target condition who test positive ($a/(a+c)$).		
Diagnostic specificity	The ability of a device to recognize the absence of a target marker associated with a particular condition, expressed as the percentage of persons without the target condition who test negative ($d/(b+d)$).		
Positive predictive value	The ability of a device to separate true-positive results from false-positive results for a given attribute in a given population, expressed as the percentage of persons with a positive test result who indeed have the disease ($a/(a+b)$).		
Negative predictive value	The ability of a device to separate true-negative results from false-negative results for a given attribute in a given population, expressed as the percentage of persons with a negative test result who do not have the disease ($d/(c+d)$).		
Likelihood ratio	The likelihood of a given result arising in an individual with the target clinical condition compared with the likelihood of the same result arising in an individual without that clinical condition.		



- Tenemos un test preciso, robusto...
- Con buenas S y ES analíticas y diagnósticas...



No sabemos si los pacientes en los que se empleó el test evaluado evolucionaron mejor, respecto a los que no.



- ¿Mejóro el paciente tras la realización de la prueba?
En que medida el resultado de la prueba cambió el juicio clínico o las decisiones.
- Efectos en el sistema de salud: Costes, tiempos...

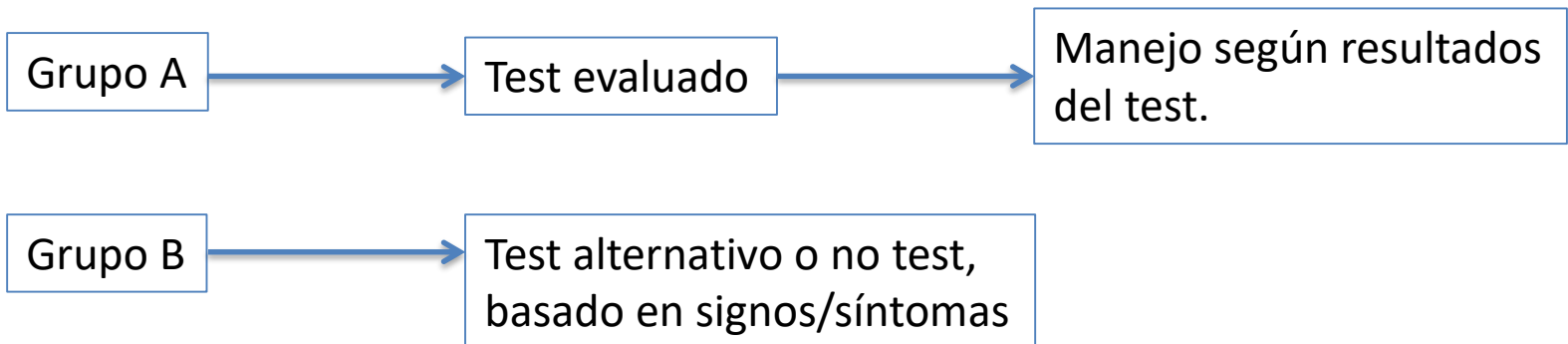
- El resultado de una prueba diagnóstica:
 - Cambiar la toma de decisiones.
 - Cambiar la elección de un tratamiento.
 - Dar confianza para tratar o no tratar.

Solo es relevante si el paciente se beneficia de esa prueba.



Riesgo de enfermedad
Riesgo de muerte
Calidad de vida

- El último estudio para evaluar un PSDIV: **Ensayo controlado y aleatorizado**



Ejemplo: Diagnóstico rápido de malaria en zonas con o sin microscopía. Ghana

PRESCRIBING OF ANTIMALARIALS AND ANTIBIOTICS				
	Health centre with microscopy		Health facilities with no microscopy	
	Rapid diagnostic test arm	Microscopy arm	Rapid diagnostic test arm	Clinical diagnosis arm
Patients treated with antimalarials				
Positive research slide	462/496 (93.2%)	458/511 (89.6%)	626/647 (96.8%)	616/633 (97.3%)
Negative research slide	722/1400 (51.6%)	764/1389 (55.0%)	578/1072 (53.9%)	982/1090 (90.1%)
Patients treated with antibiotics				
Positive research slide	67/496 (13.5%)	67/511 (13.1%)	87/647 (13.4%)	102/633 (16.1%)
Negative research slide	374/1400 (26.7%)	383/1389 (27.6%)	370/1072 (34.5%)	282/1090 (25.9%)
Correct treatment of malaria	1140/1896 (60.1%)	1085/1900 (57.1%)	1123/1719 (65.3%)	724/1723 (42.0%)

- En zonas sin microscopía, el test rápido redujo el sobretratamiento con antipalúdicos.
- Impacto limitado del test rápido en zonas con microscopía.

- Por último, se puede evaluar el efecto que tiene el test en la sociedad o sistema de salud
 - **Análisis de costo-efectividad.**



Nueva normativa Europea: (EU) 2017/746.

- Los fabricantes deberán producir informes periódicos de seguridad de sus test diagnósticos en la práctica clínica.
- Responsables de la vigilancia tras la comercialización.
- Tomar medidas correctivas en caso de que se hayan producido incidentes graves.

Para finalizar

Test diagnóstico

Objetivo

Beneficio clínico

- Proporcionar información clínica sobre un paciente
- No es diferente al concepto de beneficio que se obtiene:
 - Tratamientos farmacológicos
 - Intervenciones quirúrgicas o médicas
- Todo lo que se aplica a los pacientes, se ha de traducir en un beneficio para ellos.
 - Sin que suponga un daño o perjuicio.
 - O que conduzca a costes o cargas de trabajo innecesarias.

Necesarias diferentes fases de evaluación que avalen su valor clínico

No debemos olvidar...

- Por sí solo, el rendimiento analítico de un test puede no ser información suficiente sobre si su uso será beneficioso para el paciente.
- Usuarios de los test diagnósticos o evaluadores o investigadores, deben de ser conscientes de las limitaciones de cada producto.
- Y de la posibilidad de variación en situaciones especiales.

Gracias por vuestra atención



MSD tiene el placer de invitarle a

**Programas de
optimización
del diagnóstico
microbiológico
(PRODIM) 2019 :
Foro Debate**

**Ensayos clínicos de productos
sanitarios para diagnóstico *in vitro***

Sergio García Fernández

Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid

segarciafe@hotmail.com

Madrid, 11 de Junio de 2019

