

Documento de consenso ASEBIO sobre la nueva legislación europea para productos de diagnóstico *in vitro*

Febrero 2016

Coordinación: Isabel Portero Sánchez (IMMPULSO, BIOHOPE)

Grupo de trabajo:

Hugo Leis (Sistemas Genómicos)
Arturo López (Genera Biotech)
Javier Campión (Making Genetics)
María Moreno (Making Genetics)
Beatriz López (Secugen)
Carlos Rubió (Laboratorios Rubio)
Anne Perron (Laboratorios Rubio)
Juan Carlos Tercero (Inbiomotion)
Rocio Arroyo (Amadix)
Miquel Taron (Amadix)
M^a Jose Rodriguez (Ingenasa)
Ana Ranz (Ingenasa)
Carlos Ramírez (Neuronbio)
Rebeca Miñambres (Sistemas Genómicos)
Cristina Pérez (Althia)
Beatriz Palomo (ASEBIO)

Introducción: ¿por qué este documento de consenso ASEBIO?

El sector biotecnológico, que se dedica al desarrollo de nuevos métodos clasificados desde el punto de vista regulatorio como “*in vitro medical device*”, enfrenta un cambio de legislación europea de enorme alcance que redefinirá las reglas del juego para el desarrollo de este tipo de métodos y sistemas.

En la nueva legislación, como se explicará más adelante, se abarca un contenido muy amplio y heterogéneo de productos, incluyendo cualquier dispositivo médico que sea un reactivo, producto reactivo, calibrador, material de control, equipo, instrumento, aparato, equipo, *software* o sistema, utilizado solo o en combinación, previsto por el fabricante a ser utilizado *in vitro* para el estudio de muestras biológicas humanas. Esto incluye tal variedad de productos que prácticamente todos los desarrollos no terapéuticos podrían eventualmente ser incluidos en esta nueva regulación, que sustituye (no simplemente modifica) la previa en vigor. La nueva norma tiene además un espíritu muy “Farma”, en tanto que toma y aplica conceptos, estándares y requerimientos muy conocidos en el mundo del desarrollo de nuevos medicamentos pero que hasta ahora no se habían aplicado de este modo en el mundo del *mercado CE* para productos sanitarios. La legislación aún no está en vigor aunque ya tiene un borrador definitivo público y accesible a través de Eudralex, tendrá forma de reglamento, no necesitará ser transpuesto a Directivas y Leyes nacionales; y entrando en vigor suponemos que en breve.

Desde ASEBIO, como Asociación de empresas de Biotecnología, comprobamos que muchas de nuestras empresas se van a ver afectadas por la nueva legislación, más si cabe el enorme esfuerzo que en el campo de la innovación en “*medical devices*” se está realizando en nuestro país a través de varios agentes, sobre todo en el sector privado, tanto desde la Biotecnología como las TICs. Por ello, nos parece fundamental ofrecer a las Autoridades Regulatorias, tanto españolas como europeas, nuestra visión de esta legislación, que si bien clarifica cuestiones que no estaban reguladas de forma directa (como el *software* médico, etc..), en otros temas es demasiado imprecisa. Incluso, en algunos casos pensamos que puede dar lugar a interpretaciones alarmistas que *de facto* comprometan la innovación y el desarrollo en este campo; al precisar en muchas ocasiones de elevadas inversiones económicas (como en el mundo Farma) para acometer todos los requerimientos que parecen solicitarse para estos productos, cuando puede que no siempre estén justificados en su totalidad.

Por todo ello nos hemos permitido redactar este documento con un doble objetivo:

1. Exponer las implicaciones prácticas que tendrá esta nueva legislación para las empresas que desarrollan “*in vitro medical devices*”, en caso de lanzarse esta normativa tal y como está redactada.
2. Realizar unas propuestas de mejora en dos líneas:
 - a. Cambios en la redacción de algún punto concreto de la legislación, en caso de que llegemos a tiempo de intervenir.
 - b. Propuesta de interpretación de la legislación a nivel nacional, para evitar lo que la propia ley pretende, la no confusión y el arbitrio en los requerimientos para el desarrollo de estos productos.

Legislación aplicable

La legislación española, según la AEMPS¹, indica que para la obtención del marcado CE se precisa de:

- 1) los productos deben reunir los requisitos esenciales que les resultan de aplicación y haber realizado los procedimientos de evaluación de la conformidad que corresponden según la clasificación del producto.
- 2) las empresas españolas que los fabrican, importan, comercializan o distribuyen deben haber satisfecho los procedimientos de autorización, comunicación o registro que corresponden en función de su actividad.

Esta legislación es una trasposición de la directiva europea “DIRECTIVA 98/79/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de octubre de 1998 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*”

A diferencia de los medicamentos, actualmente los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* no están sujetos a ningún tipo de autorización por una autoridad reguladora antes de su comercialización, pero sí a una evaluación de la conformidad que, la mayoría de las veces, realiza el fabricante bajo su exclusiva responsabilidad. Los productos de riesgo alto enumerados en el anexo II y los de autodiagnóstico requieren, para la evaluación de su conformidad, la participación de un tercero independiente, conocido como «organismo notificado» (ON). Los organismos notificados son designados y supervisados por los Estados miembros, y actúan bajo el control de las autoridades nacionales. Una vez certificados, los productos llevan el marcado CE, lo que les permite circular libremente en los países de la UE, la AELC y en Turquía.

Para la UE, el vigente marco regulador de los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* ha demostrado sus ventajas, pero también ha sido criticado en estos últimos años por haber surgido “importantes divergencias” en la interpretación y aplicación de las normas, y esto compromete los principales objetivos de la Directiva, a saber, la seguridad y eficacia de los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* y su libre circulación.

Debido a los problemas de interpretación que daba lugar a sustanciales divergencias entre países y casos; y por otra parte el vacío legal para algunos productos, se ha motivado desde la UE un cambio en la legislación cuyos borradores finales ya son públicos.

En concreto, la nueva legislación europea que sustituirá la Directiva 98/79/CE y que se prevé de gran impacto para el desarrollo de nuevos tests de diagnóstico *in vitro* en el marco UE, se titula “**Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on *in vitro* diagnostic medical devices /* COM/2012/0541 final - 2012/0267 (COD)**”. Circula un borrador con fecha 26/09/2012 de esta legislación, disponible online en varios idiomas, así como borradores posteriores de modificaciones a este texto.

Esta nueva legislación aborda los siguientes cambios relevantes:

¹ <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2010/NI-cumplimiento-legislacion-PS.htm>

1. Incluir en la legislación los siguientes productos, de forma explícita:
 - a. productos sanitarios de alto riesgo fabricados y utilizados en un único centro sanitario, que están sometidos a la mayor parte de las exigencias establecidas en la propuesta.
 - b. pruebas para estudiar la predisposición a una dolencia o enfermedad (como las pruebas genéticas) o predecir la respuesta o reacción al tratamiento (pruebas diagnósticas con fines terapéuticos), que se consideran productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.
 - c. programas informáticos médicos, mencionados en la definición de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.
2. Realizar una clasificación de los productos en base al “riesgo”, en cuatro categorías denominadas de la A a la D. Para definir el riesgo se tomará como base la intencionalidad del producto.
3. Se introduce el requisito de que en la organización del fabricante haya una «persona cualificada» responsable del cumplimiento de la normativa.
4. Se desarrollará la Base de Datos Europea sobre Productos Sanitarios (Eudamed), establecida por la Decisión 2010/227/UE de la Comisión², que integrará diversos sistemas electrónicos sobre la identificación única de productos europea, el registro de productos, los agentes económicos pertinentes y los certificados expedidos por organismos notificados, así como sobre los estudios del rendimiento clínico, la vigilancia de los productos sanitarios y la vigilancia del mercado.
5. Los fabricantes tendrán que dotar sus productos de una identificación única que permita su trazabilidad. El sistema de identificación única de productos se aplicará de modo progresivo y proporcionado a la clase de riesgo de los mismos.
6. Los fabricantes de productos de alto riesgo tendrán que hacer público un resumen de la seguridad y del rendimiento que contenga los elementos fundamentales de los datos clínicos justificativos.
7. Se reforzará considerablemente la posición de los organismos notificados con respecto a los fabricantes, incluidos su derecho y su deber de llevar a cabo inspecciones en las fábricas sin previo aviso y de realizar pruebas físicas o análisis de laboratorio sobre los productos.
8. Además, la propuesta introduce la obligación de que los organismos notificados comuniquen a un comité de expertos las nuevas solicitudes de evaluación de la conformidad de productos de alto riesgo.
9. La propuesta especifica requisitos de indicios clínicos para productos sanitarios de diagnóstico *in vitro* proporcionados a la clase de riesgo. En el capítulo VI se establecen las obligaciones fundamentales, y en el anexo XII disposiciones detalladas.

² DO L 102 de 23.4.2010, p. 45.

Nueva clasificación de los productos de diagnóstico *in vitro*

La definición propuesta de “*in vitro medical device*” (artículo 2, punto 2) abarca un contenido muy amplio y heterogéneo de productos, incluyendo:

Cualquier dispositivo médico que sea un reactivo, producto reactivo, calibrador, material de control, equipo, instrumento, aparato, equipo, software o sistema, utilizado solo o en combinación, previsto por el fabricante a ser utilizado *in vitro* para el estudio de muestras, incluida la sangre y las donaciones de tejidos, procedentes del cuerpo humano, exclusiva o principalmente, con el objetivo de proporcionar información:

- relativa a un estado fisiológico o patológico;
- relativa a una anomalía congénita;
- relativa a la predisposición a una condición médica o enfermedad;
- para determinar la seguridad y compatibilidad con receptores potenciales;
- para predecir la respuesta al tratamiento o reacciones;
- para definir o supervisar las medidas terapéuticas.

Además, los recipientes para muestras se consideran productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.

En el artículo 39, punto 1, de la propuesta de regulación sobre los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, se propone una clasificación en 4 clases (A, B, C, D) teniendo en cuenta el uso previsto y el riesgo inherente (siendo el grupo A el de menor riesgo y el D el de mayor).

EL “RIESGO” COMO SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE PRODUCTOS

En el nuevo sistema de clasificación, los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* se desglosarán en cuatro clases de riesgo: A (riesgo más bajo), B, C y D (riesgo más alto).

El riesgo estará fundamentalmente determinado por la intencionalidad del producto

Se citan ahora las distintas categorías, de mayor a menor riesgo:

1) Pertenecen a la clase D los productos destinados a los fines siguientes:

- detectar la presencia de, o la exposición a, un patógeno transmisible en la sangre y sus componentes, células, tejidos u órganos, o en sus derivados, para evaluar su aptitud para transfusiones o trasplantes;
- detectar la presencia de, o la exposición a, un patógeno transmisible causante de una enfermedad potencialmente mortal y con un riesgo elevado o todavía indeterminado de propagación.
- Los productos que determinen lo siguiente:
 - sistema ABO: [A (AB01), B (AB02), AB (AB03)],

- sistema Rhesus: [Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e)],
- sistema Kell: [Kel1 (K)],
- sistema Kidd [JK1 (Jka), JK2 (Jkb)],
- sistema Duffy [FY1 (Fya), FY2 (Fyb)],

2) Pertenecen a la **clase C** los productos destinados a la determinación del grupo sanguíneo o a histotipado para garantizar la compatibilidad de la sangre y sus componentes, células, tejidos u órganos destinados a transfusiones o trasplantes, EXCEPTO LOS CITADOS EN LA CLASE D.

También pertenecen a la clase C los siguientes productos:

- a) detectar la presencia de, o la exposición a, un patógeno de transmisión sexual;
- b) detectar en el líquido cefalorraquídeo o la sangre la presencia de un patógeno con un riesgo de propagación limitada;
- c) detectar la presencia de un patógeno, si existe un riesgo importante de que un resultado erróneo cause la muerte o invalidez grave del feto o la persona sometida a ensayo, o de su descendencia;
- d) cribado prenatal de las embarazadas, para determinar su estado inmunitario frente a patógenos transmisibles;
- e) determinar el estado inmunitario o de infección, si existe un riesgo de que un resultado erróneo induzca a tomar una decisión que pueda poner en peligro inminente la vida del paciente o de su descendencia;
- f) seleccionar a los pacientes, es decir,
- i) productos para pruebas diagnósticas con fines terapéuticos, o
- ii) productos para la estratificación de la enfermedad, o
- iii) productos para el cribado o el diagnóstico del cáncer;
- g) pruebas genéticas humanas;
- h) control del nivel de medicamentos, sustancias o componentes biológicos, si existe un riesgo de que un resultado erróneo induzca a tomar una decisión que pueda poner en peligro inminente la vida del paciente o de su descendencia;
- i) gestión de los pacientes con una enfermedad infecciosa potencialmente mortal;
- j) detectar enfermedades congénitas en el feto;
- kk) Pertenecen a la clase C los productos para autodiagnóstico, excepto aquellos que no determinan un estado médico crítico, o dan resultados preliminares que requieren un seguimiento analítico, que pertenecen a la clase B;

II) Pertenecen a la clase C los productos para el análisis de cabecera de gases sanguíneos y de glucemia. Los demás productos para el análisis de cabecera se clasificarán por derecho propio.

3) Pertenecen a la **clase B** los productos que no puedan clasificarse como clase A, C o

4) Pertenecen a la **clase A** los productos

a) reactivos y demás artículos de características específicas, destinados por el fabricante a procedimientos de diagnóstico *in vitro* para un examen específico;

b) instrumentos específicamente destinados por el fabricante a procedimientos de diagnóstico *in vitro*;

c) recipientes para muestras.

EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD SEGÚN LAS CATEGORÍAS DE RIESGO

Los procedimientos de evaluación de la conformidad se han adaptado a cada una de estas cuatro clases, mediante los actuales módulos establecidos en el «nuevo enfoque».

La evaluación de la conformidad de los productos de clase A se llevará a cabo, generalmente, bajo la exclusiva responsabilidad de los fabricantes, dado el bajo grado de vulnerabilidad asociado a estos productos. Sin embargo, si los productos de clase A están destinados a análisis de cabecera, cumplen una función de medición o se venden estériles, el organismo notificado verificará los aspectos de diseño, la función de medición o el proceso de esterilización, respectivamente.

En el caso de los productos de clases B, C o D tiene que intervenir un organismo notificado de modo proporcionado a la clase de riesgo: para los de clase D se exige la autorización explícita del diseño o del tipo de producto y del sistema de gestión de la calidad previa a su introducción en el mercado.

En el caso de los productos de clases B o C, el organismo notificado comprobará el sistema de gestión de la calidad; en los de clase C, también la documentación técnica de muestras representativas. Tras la certificación inicial, los organismos notificados realizarán periódicamente controles postcomercialización.

Sistema de pasos que se interpretan de la nueva legislación, para la obtención del Mercado CE atendiendo a la clasificación del producto de diagnóstico *in vitro*

CLASES A Y B

1. **Primer paso**, verificar si el producto no cumple ninguna de las cláusulas de exclusión descritas en el Capítulo 1, Artículo 1, y si cae dentro de la definición de producto sanitario para diagnóstico *in vitro* de acuerdo con el Capítulo 1, Artículo 2
2. **Segundo paso**, definir la clase que le corresponde al producto y descritas en el Anexo VII. Esta clasificación tiene en cuenta cuatro niveles de riesgo, siendo D el mayor riesgo y A el menor riesgo.

En este punto la definición de clase A queda muy clara,

- a. clase A: productos de instrumentación general para IVD, como reactivos, instrumentos o viales para almacenar muestras.

Pero encontramos la definición de la clase B bastante ambigua definiéndose por la exclusión de aquellos que no caen ni en la clase A ni en la clase C,

- b. clase B: no pertenecen a la clase A y se excluyen de la clase C.

Basándonos en la definición redactada para los clase A y C, y por definición en espejo los clase B incluirían un producto fruto de la combinación de [i + (ii-xiv)]:

- i. NO son reactivos, instrumentos o viales para almacenar muestras (clase A),
- ii. NO detectan la presencia o exposición a un agente de transmisión sexual,
- iii. Detectan la presencia de un agente infeccioso SIN riesgo de propagación en fluido cerebroespinal o sangre,
- iv. Detectan la presencia de un agente infeccioso, DONDE un resultado erróneo de la misma NO produciría un riesgo alto de muerte o incapacidad severa al individuo o feto evaluado, así como a su descendencia,
- v. NO sirven para screening prenatal en mujeres para determinar el estado inmunitario de agentes de transmisión,
- vi. Determina el estado infeccioso o inmunitario de una enfermedad DONDE NO HAY OPORTUNIDAD de que un resultado erróneo del diagnóstico desemboque en una situación inminente de riesgo para la vida para el paciente o su descendencia,

- vii. NO selecciona pacientes a nivel de diagnóstico, clasificación de la fase de una enfermedad, y NO sirve para screening para o en el diagnóstico de cáncer,
- viii. NO sirven para la evaluación genética en humanos,
- ix. Sirve para la monitorización de niveles de productos medicinales, o componentes y sustancias biológicas, CUANDO NO haya un riesgo de que un resultado erróneo desemboque en una gestión para el paciente (o descendencia) que resulte en una situación de inminente riesgo para su vida,
- x. Gestiona a pacientes que sufren enfermedades infecciosas SIN riesgo para su vida,
- xi. NO sirven para screening de desórdenes congénitos en el feto,
- xii. Es un aparato para autodiagnóstico, aquellos en el que el resultado que proporcionan NO establece un estatus médico crítico o requiere un seguimiento con el test de laboratorio apropiado,
- xiii. NO es un aparato definido para la determinación inmediata de gases o glucosa en sangre,
- xiv. Controles sin valor cuantitativo/cualitativo asignado

A pesar de la ambigüedad y aunque en la nueva legislación no se aclara de forma expresa, pensamos que las grandes diferencias entre las clases B y C en esta legislación se están definiendo en base a:

1) La naturaleza del test (genómico, etc..)

2) La naturaleza de la enfermedad/condición a diagnosticar para ciertos casos especiales (algunas enfermedades infecciosas, cáncer etc..)

3) Autodiagnóstico

4) La posibilidad de riesgo inminente para la vida ante un diagnóstico erróneo, que clasifica directamente como C independientemente de lo previo

Ejemplos de clase C podrían ser los test genómicos, el diagnóstico y estratificación del cáncer, el diagnóstico de meningitis o sepsis, detección de gases en sangre o glucosa para una intervención médica inmediata.

Ejemplos de clase B podrían ser (en principio) enfermedades crónicas en las que el test no se utiliza para tomar una decisión con consecuencias INMEDIATAS para la vida del paciente. Por ejemplo estratificación de pacientes con artritis reumatoide para ajuste de medicación de base (*disease-modifying agents*), no para ajuste del tratamiento de un brote agudo, que sería clase C.

3. **Tercer paso**, evaluación de la seguridad y rendimiento clínico del producto (Anexos I y XII). La evaluación/implicación a este nivel de un Organismo Notificado:
 - a. clase A: puede no ser requerida
 - b. clase B: requerida

La información científica del producto incluye dos conceptos fundamentales:

- **Indicios clínicos:** todos los datos sobre la validez científica, eficacia analítica y rendimiento clínico del producto
- **Rendimiento clínico:** establecer o confirmar aspectos de dicho rendimiento que no se puedan determinar mediante estudios de eficacia analítica, publicaciones o experiencia adquirida con los análisis habituales. En concreto, la realización de estudios de investigación clínica de “eficacia y seguridad” del producto. El rendimiento clínico es parte de los indicios clínicos

1) El **informe sobre los indicios clínicos** contendrá datos sobre la validez científica, la eficacia analítica y, en su caso, el rendimiento clínico.

Si los datos de eficacia analítica se consideran suficientes para demostrar la conformidad con los requisitos generales de seguridad y rendimiento establecidos en el anexo I sin necesidad de los de rendimiento clínico, se adjuntará al informe una justificación documentada al respecto.

El informe sobre los indicios clínicos resaltarán, en particular:

- la justificación del planteamiento adoptado para recoger los indicios;
- la tecnología subyacente al producto, su uso previsto y las declaraciones de rendimiento o seguridad que se hagan sobre él;
- la naturaleza y la amplitud de los datos de validez científica y de rendimiento que se hayan evaluado;
- de qué modo la información referenciada demuestra el rendimiento clínico y la seguridad del producto;
- la metodología de búsqueda bibliográfica, si para recoger los indicios clínicos se optó por una revisión de las publicaciones.

2) El **rendimiento clínico** de un producto se demostrará mediante una o varias de las siguientes fuentes:

1. estudios del rendimiento clínico;
2. publicaciones;
3. experiencia adquirida con los análisis habituales.

Se realizarán estudios del rendimiento clínico salvo que esté debidamente justificado basarse en otras fuentes.

El objetivo de los estudios del rendimiento clínico es establecer o confirmar aspectos de dicho rendimiento que no se puedan determinar mediante estudios de eficacia analítica, publicaciones o experiencia adquirida con los análisis habituales. Esta información se utiliza para demostrar que se cumplen los correspondientes requisitos generales de seguridad y rendimiento.

Cuando la evaluación del rendimiento clínico contenga un estudio del mismo, el nivel de detalle del informe sobre el rendimiento clínico mencionado en el punto 2.3.3 del

presente anexo variará en función de la clase de riesgo del producto, determinado con arreglo a las normas establecidas en el anexo VII:

- ***para los productos de clase B según las normas establecidas en el anexo VII, el informe del estudio del rendimiento clínico podrá limitarse a un resumen del protocolo, los resultados y las conclusiones del estudio***
- para los productos de clase C según las normas establecidas en el anexo VII, el informe del estudio del rendimiento clínico indicará el método de análisis de datos, las conclusiones del estudio y los detalles pertinentes del protocolo de estudio;
- para los productos de clase D según las normas establecidas en el anexo VII, el informe del estudio del rendimiento clínico indicará el método de análisis de datos, las conclusiones del estudio, los detalles pertinentes del protocolo de estudio y los puntos concretos de los datos;

Diseño del estudio del rendimiento clínico

Los estudios del rendimiento clínico estarán diseñados de tal modo que se aprovechen al máximo los datos y se minimicen los posibles sesgos. El diseño del estudio facilitará los datos necesarios para comprender el rendimiento clínico del producto.

Los estudios del rendimiento clínico se realizarán sobre la base del correspondiente «protocolo del estudio del rendimiento clínico».

El protocolo del estudio del rendimiento clínico establecerá cómo se pretende realizar el estudio. Contendrá la siguiente información sobre el diseño del estudio: finalidad, objetivos, población estudiada, método de ensayo e interpretación de resultados, formación y seguimiento sobre el terreno, tipo y recogida de muestras, preparación, tratamiento y almacenamiento, criterios de inclusión y exclusión, limitaciones, alerta y precauciones, recopilación, gestión y análisis de datos, material necesario, número de centros de estudio y, en su caso, criterios de valoración o resultados clínicos, y requisitos de seguimiento de los pacientes.

Además, el protocolo del estudio del rendimiento clínico indicará los principales factores que pueden influir en la exhaustividad y la significación de los resultados, como los procedimientos de seguimiento de los sujetos, los algoritmos de decisión, el proceso de resolución de discrepancias, el enmascaramiento y desenmascaramiento, el enfoque de análisis estadísticos y los métodos de registro de criterios de valoración o resultados y, en su caso, la comunicación de los resultados de los ensayos.

4. **Cuarto paso**, redacción de la documentación técnica (Anexo II)
5. **Quinto paso**, redacción de la declaración de conformidad (a través de Organismo Notificado):
 - a. clase A: declaración de conformidad referida en Artículo 15 y Anexo III. Este procedimiento será llevado solo bajo la responsabilidad del fabricante. PERO,

si el dispositivo es utilizado para evaluación inmediata (POC) del paciente (Sección 6.1, Anexo VIII) o si se lleva al mercado en condiciones estériles o tienen una función de medición (aspectos relacionados con la seguridad y mantenimiento de las condiciones estériles), el fabricante debe aplicar los procedimientos del Anexo VIII o X e involucración del Organismo Notificado. En este caso este organismo deberá verificar los aspectos relacionados al diseño, la función de medición o el proceso de esterilización,

- b. clase B: declaración de conformidad basado especificada en Anexo VIII (*full quality assurance*: aprobado para el diseño, fabricación e inspección final del aparato, Sección 3). El Organismo Notificado deberá inspeccionar el sistema de calidad de los procedimientos del aparato. Si el dispositivo va a servir para autodiagnóstico o diagnóstico inmediato (POC) habrá que rellenar requerimientos suplementarios de la Sección 6.1 del Anexo VIII.

6. **Sexto paso**, obtención del Marcado CE (Artículo 16, Anexo IV)

CLASE C

Los productos genómicos para diagnóstico *in vitro* entran por definición en la clase C de la nueva propuesta de regulación (Anexo VII B, regla 3)

Según el Artículo 39, las disputas entre los Organismos Notificados y los fabricantes sobre la clasificación, las resolverá la autoridad. La comisión podrá decidir sobre la solicitud de clasificación de un dispositivo o grupo de dispositivos. Pueden cambiar los criterios y la clasificación según el estado del arte.

Se deben cumplir los requisitos de seguridad y funcionamiento que le apliquen según su uso previsto (Requerimientos generales en Anexo I) y demostrar conformidad con evidencia clínica (Artículo 47)

1. **Primer paso**, verificar si el producto no cumple ninguna de las cláusulas de exclusión descritas en el Capítulo 1, Artículo 1, y si cae dentro de la definición de producto sanitario para diagnóstico *in vitro* de acuerdo con el Capítulo 1, Artículo 2

2. **Segundo paso**, definir la clase que le corresponde al producto y descritas en el Anexo VII. Esta clasificación tiene en cuenta cuatro niveles de riesgo, siendo D el mayor riesgo y A el menor riesgo. **Los productos “clase C” quedan recogidos en el apartado “Nueva clasificación de los productos de diagnóstico *in vitro*” en este documento.**

3. **Tercer paso**, evaluación de la conformidad. En el Artículo 40 se establecen los procedimientos de evaluación de la conformidad. Para la clase C, existen dos opciones

EVALUACION DE LA CONFORMIDAD OPCIÓN 1: Aseguramiento de la calidad según Anexo VIII y evaluación del diseño que está en la documentación técnica

EVALUACION DE LA CONFORMIDAD OPCIÓN 2: examen tipo según Anexo IX junto con aseguramiento de la calidad en la producción según Anexo X

OTROS ASPECTOS A TENER EN CUENTA:

Al final del Artículo 40, en el punto 9 dice: La comisión podrá especificar: frecuencia y base de la evaluación de la documentación del diseño que especifica el Anexo VIII para la clase C; la frecuencia de las auditorías sorpresa; las pruebas y exámenes documentales que harán los ON

Sin embargo, el Artículo 42 establece un mecanismo de escrutinio de algunas evaluaciones de conformidad. Los puntos 1 a 4 son para la clase D. Pero en el punto 5 dice que la comisión podrá hacer que los puntos 1 a 4 apliquen para otros dispositivos que no sean clase D, justificado por: nueva tecnología, cambios en riesgo/beneficio, alto número de incidencias en su grupo, no conformidades en productos similares o preocupación por la salud pública

4. **Cuarto paso**, evaluación de la seguridad y rendimiento clínico del dispositivo (Anexos I y XII). La evaluación/implicación a este nivel de un Organismo Notificado es obligatoria.

La evaluación del rendimiento clínico se rige por los mismos criterios que los ya descritos para los dispositivos de la clase B.

En resumen, en el Artículo 47 se establecen los requerimientos generales respecto a la evidencia clínica. Éste debe incluir el soporte científico para: la validez del analito, el funcionamiento analítico y si aplica, el funcionamiento clínico según el ANEXO XII-A Sec 1.

Si no aplica demostrar el funcionamiento clínico, hay que justificarlo en base al análisis de riesgos y las características de uso del producto. En ese caso, la conformidad debe demostrarse únicamente por el funcionamiento analítico que debe ser fuertemente apoyado por la documentación técnica referida en el ANEXO II

El **informe de evidencia clínica** al que se refiere el ANEXO XII-A Sec 3 debe reflejar: datos de la validez científica, datos del funcionamiento analítico y si aplica, datos de funcionamiento clínico. Debe ser incluido con la documentación técnica del ANEXO II. Hay que actualizar el informe con los datos de la vigilancia *post market*. Hay que guardarlo 5 años tras terminar la evaluación del funcionamiento.

El Artículo 48 detalla los requerimientos generales de los estudios de funcionamiento clínico: hay que realizarlos según las indicaciones del ANEXO XII Sec 2. Si son estudios intervencionales, invasivos o de riesgo, aplicarán además los requerimientos de los Artículos 49 al 58 y del ANEXO XIII

5. **Quinto paso**, redacción de la documentación técnica (Anexo II) para demostrar la conformidad

El resumen de seguridad y funcionamiento hay que elaborarlo según el Artículo 24 para los productos de las clases C y D. Debe estar claro su uso previsto. El borrador del resumen es parte de la documentación que debe enviarse al ON, que lo debe validar. La comisión podrá establecer un formato.

Según el riesgo, hay que tener un procedimiento de ida y vuelta de recogida y revisión de la experiencia ganada con los productos (Plan de vigilancia tras puesta en mercado): recogida e investigación de quejas, etc. El plan debe ser parte del “seguimiento *post-market*” de acuerdo con el Anexo XII-B. Si el seguimiento no fuera necesario, habría que justificarlo.

La información que debe acompañar al producto (Etiqueta e instrucciones, requerimientos en Anexo I Sección 17) estará en un idioma oficial de la UE, determinado por la ley de cada estado.

6. **Sexto paso**, Declaración EU de conformidad (Artículo 15): Debe exponer el cumplimiento de los requisitos. Debe estar actualizada. El contenido mínimo figura en el Anexo III. Debe traducirse en los idiomas que requieran los estados donde se comercialice.
7. **Séptimo paso**, obtención del Marcado CE de conformidad (Artículo 16): Modelo en el Anexo IV.

Productos de diagnóstico *in vitro* “Clases B y C”: propuestas de clarificación y mejora

CLASE B

El principal problema encontrado en la nueva legislación para los productos de menor riesgo (clases A y B) está precisamente en su definición, sobre todo para los de la clase B. **La clase B está definida en la nueva legislación en “negativo” con respecto a las clases A y C, lo cual da lugar a confusión y muchas incertidumbres. Consideramos éste un punto crítico a mejorar porque las implicaciones para las empresas que desarrollan estos productos, pasando de una calificación como producto clase B a producto clase C, pueden ser significativamente diferentes en términos de inversión y tiempos de desarrollo.**

Manteniendo el espíritu de la “definición en negativo”, se propone la siguiente traducción al español manteniendo la condición de “definición en espejo” con respecto a las clases A y C pero aclarando mejor el sentido de cada una, que permitiría una mayor claridad en los conceptos mostrados. No obstante, queremos expresar que este sistema de clasificación “en negativo” no nos parece el más adecuado para garantizar una correcta aplicación de la legislación y una armonización de criterios

DEFINICIONES EN “NEGATIVO” DE LOS PRODUCTOS CLASE B

- A. **NO** son reactivos, instrumentos o viales para almacenar muestras (clase A) **NO** detectan la presencia o exposición a un agente de transmisión sexual,
- B. Detectan la presencia de un agente infeccioso **SIN** riesgo de propagación en fluido cerebroespinal o sangre,
- C. Detectan la presencia de un agente infeccioso, **DONDE** un resultado erróneo de la misma **NO** produciría un riesgo alto de muerte o incapacidad severa al individuo o feto evaluado, así como a su descendencia,
- D. **NO** sirven para screening prenatal en mujeres para determinar el estado inmunitario de agentes de transmisión,
- E. Determina el estado infeccioso o inmunitario de una enfermedad **DONDE NO HAY OPORTUNIDAD** de que un resultado erróneo del diagnóstico desemboque en una situación inminente de riesgo para la vida para el paciente o su descendencia,
- F. **NO** selecciona pacientes a nivel de diagnóstico, clasificación de la fase de una enfermedad, y **NO** sirve para screening para o en el diagnóstico de cáncer,
- G. **NO** sirven para la evaluación genética en humanos,
- H. Sirve para la monitorización de niveles de productos medicinales, o componentes y sustancias biológicas, **CUANDO NO** haya un riesgo de que un resultado erróneo desemboque en una gestión para el paciente (o descendencia) que resulte en una situación de inminente riesgo para su vida,
- I. Gestiona a pacientes que sufren enfermedades infecciosas **SIN** riesgo para su vida,
- J. **NO** sirven para screening de desórdenes congénitos en el feto,

- K. Es un aparato para autodiagnóstico, aquellos en el que el resultado que proporcionan **NO** establece un estatus médico crítico o requiere un seguimiento con el test de laboratorio apropiado,
- L. **NO** es un aparato definido para la determinación inmediata de gases o glucosa en sangre,
- M. Controles sin valor cuantitativo/cualitativo asignado.

Una vez revisado el Anexo VII de la nueva normativa, que está dedicado a la clasificación de los productos, encontramos **que la ambigüedad en la clasificación está principalmente recogida en los siguientes dos puntos definidos para la clase C** (mantenemos la redacción original en inglés para no que planteen problemas por la traducción libre). Se adjuntan dos tablas, una para cada concepto, que incluye la redacción original y nuestra propuesta de interpretación de la ley.

REGLA 3, PUNTO H: "MONITORING LEVELS OF MEDICINAL PRODUCTS, SUBSTANCES OR BIOLOGICAL COMPONENTS"

REDACCIÓN ORIGINAL	PROPUESTA
<p><i>"Life threatening situation"</i>. No queda nada claro a qué se refiere este concepto, si se trata de riesgo de fallecimiento, riesgo de complicación grave (y cómo se define grave) etc... Se deja a la total interpretación del fabricante y la autoridad local, con la posibilidad de inconsistencias entre países e interpretaciones.</p>	<p>Utilizar la definición acuñada en el campo de la investigación clínica (GCP) de "Acontecimiento adverso grave", como nota aclaratoria del concepto <i>"Life threatening situation"</i>.</p>
<p><i>"IMMINENT life threatening situation"</i>. La palabra imminent NO da una idea de la importancia del tiempo en la aparición del problema clínico derivado de un mal diagnóstico, no quedando claro si se refiere a un problema inmediatamente tras el uso del producto o puede suceder con un decalaje temporal.</p>	<p>Si el tiempo es una derivada importante, con intención de señalar la causalidad entre el uso del producto y la aparición de la complicación, debería utilizarse un término más preciso como IMMEDIATE.</p> <p>Si el tiempo no es un factor a considerar, es mejor no utilizar ninguna palabra por delante del concepto <i>"life threatening situation"</i> y evaluar la causalidad por otros medios.</p>

REGLA 4 PUNTO A: "SELF TESTING PRODUCTS"

REDACCIÓN ORIGINAL	PROPUESTA
<p>Con la redacción actual, entendemos que todos los productos de autodiagnóstico son de clase C excepto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se utilizarán para determinar un estado clínico "crítico". -Su información es preliminar y necesita ser confirmada con otros test. 	<p>Ningún producto de autodiagnóstico se utiliza para determinar estados clínicos críticos (por lógica).</p> <p>Todo resultado de un test de autodiagnóstico tiene que ser necesariamente contrastado/confirmado con otras pruebas en los centros sanitarios y todos requieren de un "follow-up".</p> <p>En resumen, aunque la intención del legislador parece ser clarificar todo producto de autodiagnóstico como "clase C" encontramos que pocos lo serían, siendo la mayoría de "clase B".</p>

CLASE C

En el artículo 39, punto 1, de la propuesta de regulación sobre los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, se propone una clasificación en 4 clases (A, B, C, D) teniendo en cuenta el uso previsto y el riesgo inherente (siendo el grupo A el de menor riesgo y el D el de mayor).

No obstante, en las reglas de clasificación descritas en el anexo VII de la citada propuesta, en el punto 2.3, regla 3 (g) se incluye por defecto a los test genéticos en la clase C, sin atender en ningún momento al riesgo asociado.

Si bien, muchos de los dispositivos para diagnóstico genético podrían entrar en la clase C, en ocasiones el uso previsto y el riesgo asociado al producto bien podrían clasificarse en otra categoría. Así por ejemplo, para los sistemas para el diagnóstico de anomalías cromosómicas, entre las que se encuentran las trisomías del par 21 (actualmente incluidos en la lista b del anexo II del RD1662/2000), entendemos claramente su inclusión dentro de la categoría C. **No obstante, los dispositivos para el estudio de un número limitado de genes con una función bien conocida e implicaciones leves sobre el paciente, podrían clasificarse como grupo A o B. Por lo tanto, no todos los test diagnósticos que empleen la tecnología genómica deberían clasificarse por defecto dentro del grupo C.**

Entre los obstáculos más importantes para la asignación de los productos para diagnóstico genético, es que no existen estándares de clasificación internacionales para este tipo de dispositivos diagnósticos atendiendo al riesgo asociado, siendo lo más parecido las clasificaciones de enfermedades, como por ejemplo la del ministerio de sanidad y AETSA, aunque no siguen unos criterios uniformes:

- la clasificación internacional de enfermedades, ministerio de sanidad, política social e igualdad (2012) se basa en los sistemas afectados, pero sin atender al riesgo.
- la clasificación empleada en el mapa de análisis genéticos que se realizan en España en el marco del sistema nacional de salud (informes de evaluación de tecnologías sanitarias (AETSA)) 2013 por una parte, considera la heredabilidad o no de los trastornos genéticos y por otra, si son patologías asociadas al sistema inmune y, por un tercer lugar, hace referencia a la farmacogenómica.

No obstante, debido a la propia naturaleza de los test genéticos, que actualmente tienden a incluir un número creciente de genes en los paneles diagnósticos, las posibilidades de encontrar un cambio que apoye el diagnóstico de una patología de alto riesgo se multiplica.

Para los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* de la clase C, la propuesta de regulación establece dos posibles vías de evaluación de la conformidad dejando a cada fabricante la libertad de elegir la ruta:

- Aseguramiento de la calidad según Anexo VIII y evaluación del diseño
- Examen tipo según Anexo IX junto con aseguramiento de la calidad en la producción según Anexo X

Según la clasificación del dispositivo, la documentación técnica que hay que elaborar (Anexo II) puede variar en número y extensión. **Si bien los Organismos Notificados tienen la responsabilidad de guiar a las organizaciones durante el proceso de conformidad, la falta de uniformidad en los criterios podría suponer un hándicap importante en ésta labor. Por ello, entendemos que no todos los test genómicos deben clasificarse por defecto dentro de la clase C debido a su naturaleza y solicitamos que se elaboren unas directrices de clasificación para los test genéticos claras, atendiendo principalmente a su uso previsto, y con la documentación técnica y los mecanismos para la demostración de la conformidad claramente definidos para cada uno de ellos.**

Consideraciones finales

Como se expone en este documento, el sector biotecnológico, que se dedica al desarrollo de nuevos métodos clasificados desde el punto de vista regulatorio como “*in vitro medical device*”, enfrenta un cambio de legislación europea de enorme alcance que redefinirá las reglas del juego para el desarrollo de este tipo de métodos y sistemas.

Desde ASEBIO, como Asociación de empresas de Biotecnología, comprobamos que muchas de nuestras empresas se van a ver afectadas por la nueva legislación. Por ello, nos parece fundamental ofrecer a las Autoridades Regulatorias, tanto españolas como europeas, nuestra visión.

La revisión de los borradores disponibles nos ha llevado a comprobar que el nuevo “sistema de riesgos”, que en su espíritu nos parece positivo, en la práctica resulta demasiado impreciso a veces con lo cual no queda claro qué camino se debe tomar, alarmista otras (con lo cual se plantean exigencias tal vez poco razonables) y en resumen pensamos que no es suficientemente claro.

Desde ASEBIO entendemos que la intención de esta legislación es armonizar criterios entre países, hasta ahora laxos y que daba lugar a una heterogeneidad importante, pero pensamos que *de facto*, esta legislación puede no cumplir con este loable objetivo al mantener demasiadas áreas grises en su redacción. Esa imprecisión puede llevar a una interpretación muy laxa o en exceso exigente, en cualquier caso comprometerían la innovación y el desarrollo en este campo.

Esperamos sinceramente que este documento pueda ser útil tanto para los coordinadores de la redacción de la mencionada legislación a nivel europeo como para las Autoridades Españolas, en su interpretación y aplicación de la ley, de modo que pueda convertirse en una buena herramienta para garantizar la salud de los pacientes **sin por ello convertir el desarrollo de “*in vitro medical devices*” en un imposible**, al aplicar criterios propios del desarrollo de nuevos medicamentos a productos que (por ejemplo) no solo no entran en contacto directo con los pacientes sino que ni siquiera interfieren con la toma de decisiones que afecten de forma directa a la seguridad de los pacientes y al restablecimiento de problemas de salud fundamentales.

ANEXO 1

RESUMEN DE LOS ANEXOS MÁS IMPORTANTES DE LA LEGISLACIÓN EUROPEA

RESUMEN ANEXO II

- descripción del dispositivo y especificaciones (variantes y accesorios):
 - qué mide, tipo, uso que se le va a dar, tipo de espécimen, patología para la que está diseñado,... principio del ensayo, descripción de los componentes, software
 - Referencia a dispositivos previos o generaciones similares
- Información proporcionada por el fabricante: etiquetas, instrucciones de uso, países en los que se va a comercializar (idiomas)
- Diseño e información sobre la fabricación:
- Requerimientos de seguridad general y de uso
- Análisis de riesgo/beneficio
- Resultados de test de Verificación y validación de producto demostrando la conformidad con los requerimientos
 - Información del funcionamiento analítico (tipo de espécimen, sensibilidad, especificidad...)
 - Información uso clínico.
 - Estabilidad.
 - Verificación de software

RESUMEN ANEXO VIII

- a) Sistema completo de garantía de calidad:
- a. El fabricante deberá garantizar la aplicación del sistema de gestión de calidad
 - b. Elaboración y mantenimiento de la conformidad
 - c. Sistema de gestión de la calidad:
 - i. El fabricante presentará una solicitud de evaluación de su sistema de gestión de calidad (información que debe incluir).
 - iii. La aplicación del sistema de gestión de la calidad garantizará que los dispositivos se ajustan a las disposiciones del reglamento. Todo debe estar registrado: programas de calidad, planes, manuales y registros de calidad (qué información debe incluir)
 - iii. Auditoría
 1. El ON auditara el sistema de calidad para comprobar si cumple los requerimientos
 2. Para clase C, el procedimiento de auditoría incluirá una evaluación, sobre una base representativa de la documentación de diseño dentro de la documentación técnica (ON justificara la muestra tomada)
 - iv. El fabricante informará al organismo notificado que haya aprobado el sistema de gestión de la calidad de cualquier proyecto de modificación importante de dicho o de la gama de productos incluidos.
 - dd. Evaluación de control aplicable a dispositivos clase C y D. garantizar que el fabricante cumple debidamente las obligaciones impuesta por el sistema de gestión de calidad aprobado.
 - i. El fabricante autorizara al ON para la realización de auditorías y le proporcionara la documentación necesaria (especifica el qué).
 - ii. El ON realizara de firma periódica auditorias (cada 12 meses, al menos).
 - iii. El ON realizara inspecciones al azar.
 - iv. Para la clase C, la evaluación de control incluirá también la evaluación de la documentación de diseño dentro de la documentación técnica del dispositivo

RESUMEN ANEXO IX

- Examen de tipo UE (definición) es el procedimiento mediante el que un ON comprueba y certifica que una muestra representativa de la producción cumple las disposiciones del presente Reglamento.
- Solicitud (datos que debe incluir) documentación técnica, declaración de que ninguna aplicación se ha presentado a otro ON para el mismo tipo
- Evaluación: (funciones del ON) comprobar y evaluar la documentación técnica, planificación de las evaluaciones, acuerdo con el solicitante sobre el lugar en el que se realizaran las evaluaciones y los ensayos necesarios...
- Certificado: Si el tipo se ajusta a lo dispuesto en el Reglamento, el ON expedirá un certificado de examen
- Cambios: El solicitante debe informar al ON que haya expedido el certificado de cualquier cambio planificado, los cambios también deben ser aprobados por el ON.
- Disposiciones administrativas: El fabricante deberá mantener a disposición de las autoridades la documentación (al menos durante 5 años después de que el último dispositivo se haya puesto en el mercado)

RESUMEN ANEXO X

-El fabricante debe asegurar la aplicación de un Sistema de gestión de la calidad

-El fabricante que cumpla con las obligaciones impuestas por la Sección 1, establecerá y mantendrá la declaración UE de conformidad según el artículo 15 y en el anexo III para el modelo de productos objeto del procedimiento de evaluación de la conformidad.

Gestión del sistema de calidad:

- a) El fabricante presentará una solicitud de evaluación de su calidad sistema de gestión a un organismo notificado. (Información que debe contener la solicitud)
- b) La aplicación del sistema de gestión de la calidad garantizará que los dispositivos se ajustan con el tipo descrito en el certificado de examen UE. Sistema de gestión de calidad, debe documentarse todo los programas de calidad, planes de calidad, manuales de calidad y registros de calidad

RESUMEN ANEXO XII

- a) Evidencia clínica: necesarios para la demostración de cumplimiento de los requerimientos descritos en el anexo 1:
 - Validez científica y evaluación del funcionamiento
 - i. Determinación de la validez científica: debe basarse en literatura, paneles de expertos, pruebas de concepto, estudios clínicos. Ensayos Analíticos (debe demostrarse en la base de estudios analíticos; para “dispositivos nuevos” quizá esto no sea posible porque no haya otro dispositivo con el que comparar, por lo que debe aplicarse otra metodología) y clínicos (este último no necesario para dispositivos de la clase A)
 - ii. Evaluación del funcionamiento
 - iii. Funcionamiento analítico
 - iv. Funcionamiento clínico
 - Estudios clínicos: propósito, consideraciones éticas, metodología
 - Informe de evidencia clínica
- b) Seguimiento postventa: el fabricante debe poner a disposición los procedimientos y estudios analíticos y clínicos del dispositivo. Deberá justificarse cualquier nuevo uso del dispositivo mediante un informe de evidencias clínicas