



DOCUMENTACIÓN TÉCNICA DE PRODUCTOS IVD BAJO LA REGULACIÓN EUROPEA 2017/746. ¿CUÁLES SON LAS DEFICIENCIAS COMUNES?

En mayo 2017 se publicó la “nueva” regulación europea de Productos Sanitarios de Diagnóstico In Vitro EU 2017/746 (IVDR). El principal objetivo es disponer de un marco regulador adecuado, sólido, transparente y sostenible que permita disponer de productos sanitarios de diagnóstico In vitro, seguros, eficaces e innovadores. Los nuevos requisitos regulatorios están enfocados en reforzar la seguridad de los pacientes y los usuarios, corregir deficiencias de las directivas anteriores y potenciar la innovación y la competitividad europea.

Núria de la Fuente i Oliva – Responsable Área Medical Devices en TDV SL | **Laia París Coderch** – MD Regulatory and Quality Technician TDV SL | **Aitor Rius Calabuig** - MD Regulatory and Quality Technician TDV SL

En mayo de 2022 entró en vigor la regulación IVDR. Durante los 5 años entre la publicación de la regulación y la fecha de obligado cumplimiento, tanto empresas como Organismos Notificados (ON) han trabajado para cumplir con los nuevos requerimientos. Sin duda, el cambio en la clasificación y la necesidad de

certificar alrededor del 90% de los IVDs comercializados en Europa han presionado a todos los actores del sector. Tanto que, a finales de 2021, la Comisión Europea publicó el *roll-out* progresivo de certificación de los IVD *legacy* con el principal objetivo de prevenir un probable desabastecimiento del mercado debido a la falta

de Organismos Notificados acreditados para certificar bajo la IVDR y el gran número de productos que, con la nueva clasificación, requieren la certificación por parte de un ON.

Los IVD que ya están en el mercado bajo la Directiva 98/79/EC sin certificado de ON (autocertificación) pero que sí lo necesitan bajo el nuevo Reglamento disponen de tiempo adicional para obtener la certificación por parte del ON según su clasificación:

- Los productos IVD clasificados como **Clase D** disponen hasta **mayo 2025** para obtener la certificación bajo la nueva regulación.
- Los productos IVD que son clasificados como **Clase C** requerirán ser certificados antes de **mayo 2026**.
- Los productos de **Clase B** y de **Clase A estériles** tienen tiempo hasta **mayo 2027** para obtener la certificación bajo la nueva regulación.
- NO podrán beneficiarse de este aplazamiento los IVD que ya estaban en el mercado bajo la Directiva 98/79/CE y eran considerados de autocertificación y lo siguen siendo bajo la nueva IVDR (son clasificados como **Clase A** y no requieren de evaluación por Organismo Notificado). Es necesario disponer de la Declaración de Conformidad bajo la IVDR antes de **mayo 2022**.

Los nuevos productos que vayan a salir al mercado por primera vez, deberán ser certificados bajo IVDR a partir de mayo de 2022.

Además, los requisitos relacionados con el seguimiento y vigilancia del mercado y el registro en EUDAMED sí que son de obligada aplicación a partir de mayo 2022, por lo que los fabricantes deben actualizar sus procedimientos y planes acorde a los requisitos del Reglamento. Los nuevos requisitos de la IVDR relacionados con el *Post-Market Surveillance* obligan a definir acciones proactivas por parte de los fabricantes, así como un seguimiento de las evidencias clínicas que hasta ahora no era requerido.

PRINCIPALES GAPS ENCONTRADOS EN DOCUMENTACIÓN TÉCNICA PARA CUMPLIR CON LA IVDR

El presente artículo no pretende exponer las principales diferencias entre directiva y regulación y los nuevos requerimientos regulatorios, sino exponer las principales deficiencias detectadas en la entrega de la documentación técnica para certificar un IVD. Con las primeras revisiones por parte de Organismos

Notificados, ya disponemos de las deficiencias más comunes y podemos resumir los consejos a tener en cuenta para facilitar la revisión de la documentación técnica y agilizar la certificación de los productos IVDs.

- En primer lugar, y aunque pueda parecer sorprendente, expresar de forma adecuada el **razonamiento bajo el cual un fabricante considera que su producto es un IVD, y clasificarlo correctamente**, es uno de los principales rompecabezas del fabricante y causa de conflicto con el ON. El ejercicio de justificar minuciosamente el razonamiento por el cual un producto es clasificado como IVD bajo una u otra norma de la regulación, más la categorización rigurosa del IVD bajo los códigos de designación por tipología de producto, permitirán tanto al fabricante como al ON trabajar en un entorno de claridad y comprensión mutua sobre el alcance de las evaluaciones a realizar para la certificación del IVD candidato.

Se trata de un primer paso esencial, en el cual sería deseable invertir todo el tiempo y dedicación necesarios para asegurar que los siguientes pasos de evaluación de la conformidad sean lo más fluidos posible, y acabe al final revertiendo en una compensación de las horas dedicadas.

- En línea de lo comentado, es de vital importancia tener en cuenta el detalle de los requisitos que deben quedar especificados en el *Intended Purpose* sobre el diseño y finalidad del producto, que a la vez serán esenciales para la correcta clasificación y categorización. **Conseguir una definición sólida del Intended Purpose** - que incluye la descripción del *Intended User e Intended Population* -, es básico para empezar a trabajar en la preparación de un dossier técnico, y tendrá que incorporarse en su totalidad en las Instrucciones para el Usuario (*IFU*).
- Para garantizar un alto nivel de seguridad y de funcionamiento, la nueva regulación 2017/746 demanda la **compilación y registro de todas aquellas evidencias clínicas que permitan cubrir exhaustivamente y verificar los requisitos planteados en el Anexo de "Requisitos Generales de Seguridad y Funcionamiento"**. Las evidencias clínicas se basan en datos sobre la validez científica y el funcionamiento analítico y clínico. Estas pruebas deben ir claramente enfocadas a soportar el cumplimiento del *Intended Purpose* y de los Requisitos Esenciales. En el caso que el fabricante considere que alguno de los requerimientos no le es aplicable, deberá justificarse el por qué.

- La demostración de la **validez científica** suele justificarse mediante bibliografía científica generada por la propia organización que ha desarrollado el producto IVD, o bien mediante publicaciones científicas de referencia. Toda la documentación presentada deberá ser seleccionada según un plan de revisión de literatura científica que incluya la preferencia por referencias relevantes actualizadas, y obligue a registrar todas aquellas publicaciones que finalmente se descartaron para establecer la validez científica. La falta de los artículos, literatura, etc. excluidos junto con la justificación, es una deficiencia común que suelen reclamar los ON.
- En lo que respecta a la demostración de la **validez analítica y clínica** bajo los requisitos solicitados por la IVDR, el fabricante se ve compelido a conducir una serie de pruebas de verificación y evaluación del funcionamiento de su producto, cuyas conclusiones deberán quedar trazadas en la IFU para garantizar el correcto funcionamiento del IVD y la seguridad tanto para el paciente como para el usuario final. La recopilación y registro de toda esta información analítica y clínica que respalda las declaraciones de la IFU constituye una parte fundamental del dossier técnico que el fabricante legal debe presentar al ON.

Para conseguir la aprobación de dichas secciones de la documentación técnica, consideramos importante recalcar que el fabricante debe estar atento al registro de detalles tales como los lotes, tamaño muestral, clase de *predicate devices*, datos sin procesar, etc. usados u obtenidos para cada uno de los estudios de funcionamiento analítico o clínico. Y de nuevo, cualquier modificación u omisión de los datos generados durante su traslado a la IFU, tendrá que quedar bien argumentado.

No quisiéramos terminar este apunte sin remarcar que la regulación 2017/746 considera de suma



obligatoriedad demostrar la validez del rendimiento clínico del IVD según el *Intended Purpose* declarado (provisión de cálculos de sensibilidad/especificidad, PPV/PPN, etc.) bajo la supervisión de un médico o responsable autorizado; tarea que hasta la fecha no estaba considerada como requerimiento indispensable bajo la anterior directiva.

Aunque la nueva regulación reitera la necesidad de disponer de estudios de evaluación clínica propios, muchos productos *legacy* carecen de ellos, y fundamentan su compromiso con los requisitos mediante bibliografía. En este caso, debe considerarse igualmente la necesidad de presentar el plan de revisión de literatura científica junto con los resultados obtenidos, el listado de publicaciones consideradas válidas y el listado de publicaciones excluidas junto con la justificación de la exclusión.

Evidentemente, las referencias y estándares seleccionados para argumentar la validez científica, realizar las pruebas analíticas y clínicas, exponer el *State of the Art*, etc., tendrán que estar alineadas al largo de la documentación y comprometerse con el protocolo de búsqueda bibliográfica diseñado.

Aunque suele ser una observación detectada en la revisión/certificación del sistema de calidad bajo la ISO 13485, aprovechamos también esta sección para subrayar la importancia de disponer de las **versiones vigentes y actualizadas de todas aquellas guías, estándares y normas ISO declaradas.**

- Otro grupo de deficiencias reiteradas son las relacionadas con la **solidez de la información de las IFU**. Puede parecer una obviedad, pero en lo que respecta a alinear y homogenizar la información,

suele pasar que cuando se “rediseña” una *IFU* para el registro IVDR, se “descuide” de dejar trazados todos los cambios que, según constata la nueva regulación, son esenciales para el uso del IVD por parte del usuario final. En base a nuestra experiencia, merece la pena mencionar que las pruebas de funcionamiento analítico tales como las condiciones de estabilidad del producto IVD previstas según su uso habitual (caducidad real, caducidad una vez abierto o reconstituido, condiciones de transporte, etc.), condiciones de estabilidad de las muestras, los requisitos de preparación de reactivos y especímenes, limitaciones del ensayo, accesorios necesarios, etc., deben ser declarados en las *IFU* como parte de las evaluaciones que demuestren la conformidad con la regulación 2017/746, y garanticen un uso seguro y veraz del IVD.

- Otro aspecto de la regulación que suele quedar desatendido es la obligación del fabricante de exponer en la **sección de Diseño y Fabricación del dossier técnico la localización de todas las fases de ambos procesos**. Se requerirá esclarecer si alguna de ellas es subcontratada, y, en ese caso, identificar las compañías responsables de cada etapa. También debe quedar trazado cualquier cambio de diseño juntamente con el análisis de riesgos específico.

Además, bajo el marco de cumplimiento con la IVDR, el ON puede solicitar la aportación de aquellas evidencias que garanticen que el fabricante legal aplica todos los controles y herramientas del *Quality Management System (QMS)* necesarios para asegurar la calidad de los materiales críticos y/o de las fases de producción subcontratadas. A entender: contratos con proveedores, acuerdos de calidad, certificados de conformidad de los proveedores con los estándares y normativa exigible, procedimientos de control de entrada de materiales, etc.

Asimismo, el entorno más restrictivo de la nueva regulación también requerirá que para todos aquellos materiales usados en la producción del IVD que se consideren críticos o entrañen un riesgo biológico, se facilite al ON los indicadores de calidad que certifiquen que están libres de agentes infecciosos o transmisibles, como *CoAs* y documentación relacionada con la política interna de selección de recursos, los procedimientos de preservación, manipulación y control para las sustancias de dicho origen, etc.

Este conjunto de directrices mucho más estrictas que lo demandado por la anterior directiva para certificar un IVD, trascienden uno de los principales objetivos de la regulación 2017/746: garantizar con pruebas fehacientes un entorno seguro para el fabricante, paciente y usuario final; y cerciorar la indiscutible validez clínica de los *devices* en el mercado a lo largo de su ciclo vital. La nueva regulación no solamente espera disponer de un sistema de vigilancia, si no que reivindica la actualización de las pruebas clínicas de los productos y reconfirmación de su validez mientras los instrumentos estén en el mercado.

Esta actualización requiere al fabricante implementar un sistema de seguimiento pautado de los avances científicos y posibles cambios en la práctica médica, además de un plan de evaluación continuada de la validez científica, analítica y clínica del IVD. Cualquier novedad del *State of the Art*, o indicio encontrado en las pruebas de seguimiento, requerirá la reevaluación del análisis de riesgo del producto para avalar que se siga garantizando la seguridad y funcionamiento del producto según su *Intended Purpose*.

La falta de disposición de un Plan de *Post-Market Surveillance (PMS)* adecuado, y/o no definir un plan de *Post-Market Performance Follow-up (PMPF)* es un déficit común en la presentación de dossiers técnicos al ON. Esta particularidad de la IVDR, aplicable desde Mayo 2022, es de imperativo cumplimiento para alcanzar la certificación acorde con los elevados objetivos de seguridad y validez clínica de la regulación 2017/746, de tal manera que aunque los fabricantes de productos *legacy* puedan demostrar una larga trayectoria del IVD en el mercado sin detección de eventos ni incidentes de seguridad para el paciente ni el usuario, seguirá siendo necesario aportar un plan y un calendario para llevar a cabo el *PMS*, y *PMPF*, así como la estructura de los futuros informes dónde se enunciaran las conclusiones.

De todo lo anteriormente comentado, se puede deducir que la implantación de la nueva regulación no es un camino fácil para nadie, ni para los ON, por la baja disponibilidad de entidades y por el gran aumento de productos certificables; ni para los fabricantes de IVDs, ya sea por el aumento de los requisitos en la documentación a aportar (validez científica, analítica y clínica), reclasificación de los dispositivos o incluso por la necesidad de establecer planes de vigilancia del producto en el mercado. Pero todo este proceso tiene un sentido, que siempre será asegurar la eficacia del producto y la seguridad del paciente y del usuario final ●