



## Anexo I del IVD-R: Requisitos generales de seguridad y funcionamiento (GSPR). Un nuevo conjunto de requisitos para laboratorios clínicos que ejecutan pruebas desarrolladas en laboratorio

B. Ezzouaouy | Responsable de producto senior | Beckman Coulter Life Sciences

### LEA ESTE ARTÍCULO PARA

Comprender la importancia del Anexo I GSPR para los laboratorios clínicos que realizan pruebas desarrolladas en laboratorio para citometría de flujo en el contexto del nuevo Reglamento de la UE IVD-R 2017/746

Conocer más información sobre los requisitos incluidos en el Anexo I GSP

Conocer más información sobre las implicaciones de estos requisitos para los laboratorios clínicos

### Introducción

El nuevo Reglamento Europeo sobre diagnóstico in vitro (IVD) 2017/746 (IVD-R) sustituye a la Directiva sobre diagnóstico in vitro (98/79/CE) (IVD-D) que ha regulado los productos de IVD desde su primera publicación en 1993. El IVD-R entró en vigor en mayo de 2017 y las distintas partes interesadas tienen hasta mayo de 2022 para cumplir con la normativa, un periodo de transición de 5 años. En comparación con la IVD-D, el IVD-R eleva significativamente el listón de los requisitos de cumplimiento para los fabricantes de IVD, con requisitos adicionales que incluyen, entre otros, la participación de organismos notificados, la implementación de procesos de vigilancia poscomercialización proactiva y los requisitos adicionales de demostración de funcionamiento y evidencia clínica.

Pero el IVD-R no solo sube el listón a los fabricantes, sino también a todo el ecosistema de IVD, incluidos los laboratorios clínicos que no se vieron afectados por la IVD-D pero que sí que están dentro del alcance del IVD-R. De hecho, los laboratorios clínicos necesitan cumplir el IVD-R para los ensayos IVD que desarrollan y fabrican en sus laboratorios, las denominadas pruebas desarrolladas en laboratorio (LDT). Mientras que el IVD-R reconoce la necesidad de las LDT para diagnosticar patologías específicas, puesto que no existen ensayos con marcado CE y disponibles comercialmente para todas las enfermedades, también asume el riesgo asociado a las LDT poco controladas y de alto riesgo. El objetivo del IVD-R de mejorar aun más la calidad, la seguridad y la fiabilidad de los productos IVD no se conseguiría si los requisitos hubiesen aumentado solo para los fabricantes, mientras que los laboratorios individuales hubieran seguido teniendo la flexibilidad para desarrollar sus propios ensayos caseros con un nivel de requisitos significativamente menor.

El IVD-R ofrece para las LDT una excepción parcial de los requisitos del reglamento siempre que los laboratorios cumplan las condiciones especificadas en el artículo 5.5.

Tabla 1: requisitos del artículo 5.5 del IVD-R

|  |
|--|
| a. Que los productos no se cedan a otras personas jurídicas;   |
| b. Que la fabricación y uso de los productos tengan lugar en el marco de sistemas de gestión de calidad apropiados;  |
| c. Que el laboratorio del centro sanitario sea conforme a la norma ISO 15189 o, en su caso, a las disposiciones nacionales aplicables, incluidas las relativas a la acreditación;  |
| d. Que el centro sanitario justifique en su documentación que no pueden satisfacerse las necesidades específicas del grupo de pacientes al que se destinan los productos, o no pueden satisfacerse con el nivel de funcionamiento adecuado, mediante otro producto equivalente comercializado;   |
| e. Que el centro sanitario facilite a su autoridad competente, previa solicitud, información sobre el uso de dichos productos, en la que se incluirá una justificación de su fabricación, modificación y uso;  |
| f. Que el centro sanitario formule una declaración, que hará pública, en la que consten:<br>(i) El nombre y la dirección del centro sanitario fabricante,<br>(ii) Los datos necesarios para identificar los productos,<br>(iii) Una declaración de que los productos cumplen los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del presente Reglamento y, en su caso, información sobre los requisitos que no se satisfacen plenamente, junto con una justificación motivada al respecto;  |
| g. En cuanto a los productos de la clase D de conformidad con las reglas establecidas en el anexo VIII, que el centro sanitario elabore una documentación que permita comprender la instalación de fabricación, el proceso de fabricación, el diseño y los datos de funcionamiento de los productos, incluida la finalidad prevista, de manera suficientemente detallada para que la autoridad competente pueda determinar si se satisfacen los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del presente Reglamento. Los Estados miembros podrán aplicar la presente disposición también a los productos de las clases A, B o C de conformidad con las reglas establecidas en el anexo VIII; |
| h. Que el centro sanitario adopte todas las medidas necesarias para garantizar que todos los productos se fabrican de conformidad con la documentación indicada en la letra g), y  |
| i. Que el centro sanitario examine la experiencia adquirida con el uso clínico de los productos y emprenda todas las acciones correctivas necesarias.  |

Las LDT que satisfacen estas condiciones solo deben cumplir el Anexo I: Requisitos generales de seguridad y funcionamiento (GSPR). Por lo tanto, los GSPR indicados en el Anexo I del IVD-R serán, junto con los requisitos del artículo 5.5, la piedra angular para que los laboratorios clínicos cumplan el IVD-R en sus pruebas desarrolladas en el laboratorio. El cumplimiento de los GSPR no es tan sencillo como parece y todo laboratorio que tenga previsto realizar LDT después de mayo de 2022 debería analizar detenidamente los requisitos del GSPR y planificar con bastante antelación su implementación para asegurarse de que estén listos para la fecha límite. Debe tenerse en cuenta que no se contemplarán derechos adquiridos para las LDT con el IVD-R. Incluso las LDT que se hayan utilizado durante años deben satisfacer las condiciones del artículo 5.5, incluidas las GSPR del Anexo I, para continuar su uso después de mayo de 2022.

## Resumen del Anexo I, Requisitos generales de seguridad y funcionamiento (GSPR)

Antes de ser considerados como aceptables para el uso según los requisitos del IVD-R, los productos IVD, incluidas las LDT, deben ser seguros y cumplir con su objetivo previsto en términos de requisitos de funcionamiento. Existen 20 requisitos generales de seguridad y funcionamiento para los productos de diagnóstico in vitro enumerados en el Anexo I del IVD-R. Estos requisitos constituyen la base del reglamento. Los fabricantes de IVD, y los laboratorios clínicos que realizan LDT, deberían demostrar su conformidad con estos GSPR haciendo referencia a normas armonizadas o procedimientos internos. Los GSPR se dividen en 3 capítulos:

- Capítulo I – Requisitos generales
- Capítulo II – Requisitos relativos al funcionamiento, diseño y fabricación
- Capítulo III – Requisitos relativos a la información proporcionada con el producto

Este documento ofrece un resumen de primer nivel de los GSPR incluidos en estos 3 capítulos.

### Capítulo I – Requisitos generales

Este capítulo versa principalmente sobre la gestión de riesgos y la relación beneficio-riesgo. Aunque se trata de un área de atención y experiencia para los fabricantes de IVD, la mayoría de los laboratorios clínicos poseen menos experiencia con tales requisitos y tendrán que profundizar en su experiencia y establecer nuevos procesos. El Capítulo I incluye 8 GSPR aplicables a todos los IVD que cubren los aspectos siguientes:

1. Adecuación del funcionamiento del producto a su finalidad prevista, sin poner en riesgo la salud y la seguridad de los usuarios o, en su caso, de otras personas
2. Identificación y reducción, en la medida de lo posible, de los riesgos asociados al uso del producto, sin que la relación beneficio-riesgo se vea negativamente afectada
3. Definición, implementación y documentación de un sistema de gestión de riesgos actualizado de forma continuada a lo largo del ciclo de vida del producto
4. Las medidas de control de riesgos adoptadas para el diseño y la fabricación de los productos con el fin de reducir los riesgos residuales generales así como los riesgos residuales asociados a cada peligro. Los fabricantes informarán a los usuarios de cualquier riesgo residual.
5. Consideraciones relacionadas con la eliminación o reducción de los riesgos relacionados con errores de utilización
6. Garantizar que cuando se utilicen y se mantengan según lo previsto, las características y el funcionamiento del producto no se ven afectados negativamente
7. El diseño, la fabricación y el embalaje de los productos para garantizar que no se ven afectados negativamente durante el transporte y el almacenamiento
8. Consideraciones de los beneficios frente a los riesgos del producto

## Capítulo II – Requisitos relativos al funcionamiento, diseño y fabricación

El segundo capítulo contiene los requisitos con los que probablemente estarán más familiarizados los laboratorios clínicos, en particular los laboratorios con procesos de validación de ensayos consolidados, como los laboratorios con la acreditación ISO 15189. Define 11 requisitos que cubren las áreas siguientes:

1. Características de funcionamiento, incluidas las de funcionamiento analítico (sensibilidad y especificidad analítica, repetibilidad, reproducibilidad, veracidad/sesgo, exactitud, linealidad, límite de detección y cuantificación...) y las de funcionamiento clínico (sensibilidad y especificidad diagnósticas, valores previstos, valores predictivos positivo y negativo...) que deben mantenerse durante la vida útil del producto
2. Propiedades químicas, físicas y biológicas
3. Infección y contaminación microbiana
4. Consideraciones específicas para productos que lleven incorporados materiales de origen biológico
5. Fabricación e interacción con el entorno, incluido los requisitos de los productos destinados a utilizarse en combinación con otros productos (p. ej. anticuerpos conjugados mezclados en paneles para análisis de citometría de flujo)
6. Consideraciones específicas para productos con función de medición
7. Protección contra las radiaciones
8. Consideraciones específicas para productos que lleven incorporados sistemas electrónicos programables y programas informáticos que constituyan productos por sí mismos. Estos requisitos pueden aplicarse a laboratorios que utilicen algoritmos "caseros" para el análisis de datos o programas informáticos que no han sido validados por el fabricante para su uso con LDT
9. Consideraciones específicas para productos conectados a una fuente de energía o equipados con ella
10. Protección contra riesgos mecánicos y térmicos
11. Protección frente a los riesgos de los productos para autodiagnóstico o pruebas diagnósticas en el lugar de asistencia al paciente

## Capítulo III – Requisitos relativos a la información proporcionada con el producto

El tercer y último capítulo del Anexo I del IVD-R se centra principalmente en las etiquetas e instrucciones de uso, con unos GSPR divididos en 4 partes:

1. Etiquetas e instrucciones de uso:
  - 1.1. Requisitos generales en relación con la información suministrada por el fabricante, incluida, entre otra, información relacionada con el etiquetado, instrucciones de uso y comunicación de riesgos residuales
  - 1.2. Información de la etiqueta: lista completa de la información que ha de aparecer en el etiquetado de los productos, dividida en 20 categorías distintas
  - 1.3. Información específica sobre el envase de los productos estériles
  - 1.4. Información de las instrucciones de uso (34 elementos especificados)

Cada laboratorio que realice LDT será responsable de identificar todos los GSPR relevantes para su LDT y de justificar la no aplicación de algunos requisitos. El sistema de gestión de calidad (QMS) del laboratorio debe garantizar adecuadamente que la evidencia que respalda cada GSPR se actualiza según sea necesario, como en el caso de un cambio de diseño (p. ej., un nuevo anticuerpo conjugado incluido en un panel, cambio de la formulación) o tras las observaciones realizadas durante la vigilancia poscomercialización o la opinión actual de los expertos. Aunque la implementación inicial y el cumplimiento de los GSPR del IVD-R consumirá tiempo y recursos de los laboratorios clínicos que realizan LDT, los esfuerzos requeridos para el mantenimiento también serán significativos y no deben subestimarse.

## Discusión

Sin duda, el IVD-R ha aumentado la complejidad para la conformidad de los productos IVD, incluidas las LDT. El nivel de complejidad es probablemente comparable al de los requisitos para IVD de la FDA estadounidense. El cumplimiento del IVD-R será un verdadero reto para los fabricantes de IVD pero aunque las compañías más pequeñas no tengan los recursos y las capacidades para subir el listón de sus sistemas de gestión de calidad, la mayoría de los fabricantes pueden tener la experiencia para satisfacer estos requisitos, aunque esto requiera un trabajo adicional significativo. Por otro lado, la experiencia básica de los laboratorios clínicos es producir resultados diagnósticos, no ensayos diagnósticos, y la amplia mayoría no tendrá la experiencia ni los recursos necesarios para cumplir todo el IVD-R. El artículo 5.5 ofrece una alternativa si se cumplen sus requisitos, aunque estos implican igualmente esfuerzos significativos y el cumplimiento de los GSPR del Anexo I del IVD-R será un obstáculo considerable. Todo ello desincentivará el uso de las LDT cuando no sea absolutamente necesario, dados los esfuerzos adicionales necesarios para implementar y mantener el sistema de gestión de calidad requerido. Asimismo, el uso de las LDT disminuirá significativamente ya que el IVD-R también restringe su uso a pruebas utilizadas para necesidades específicas de grupos de pacientes que no pueden satisfacerse en el nivel adecuado de funcionamiento por parte de un producto equivalente existente en el mercado, tal como se especifica en el artículo 5.5 d) del IVD-R.

Se trata de una revolución para la mayoría de los laboratorios clínicos, puesto que las LDT suelen desempeñar un papel clave especialmente en disciplinas de IVD como la citometría de flujo. Por ejemplo, un caso práctico publicado recientemente por un laboratorio clínico de Bélgica<sup>1</sup> demostró que solo el 41,8 % de las pruebas de laboratorio de su centro eran CE-IVD actualmente y que no había alternativa en el mercado para el 71,5 % de las 537 LDT que realizaban. El cumplimiento del IVD-R requerirá una mayor inversión de tiempo y trabajo para estos laboratorios.

Además de la inversión inicial en términos de tiempo y recursos para actualizar sus sistemas de gestión de calidad, los laboratorios deberían planificarse para asegurarse de que tienen las capacidades para mantener el cumplimiento, ya que todos los documentos y procesos deberán actualizarse durante la vida útil del producto. En general, esta tarea no se ve facilitada por la falta de información y asistencia disponibles y las escasas secciones dedicadas a las LDT en el IVD-R.

Aunque el IVD-R está en vigor desde mayo de 2017, muchos laboratorios clínicos no son conscientes de las implicaciones para sus operaciones o carecen de información clara y documentos de apoyo para ajustar su sistema de gestión de calidad a los nuevos requisitos. Se trata de un hecho preocupante debido a que el cumplimiento del IVD-R es un viaje que requiere una planificación inicial importante y la fecha límite para su cumplimiento se acerca rápidamente. La industria de IVD, a través de MedTech, cree también que faltan algunos elementos clave para que la aplicación del Reglamento IVD sea viable y ha mostrado sus preocupaciones a las autoridades de la UE<sup>2</sup>. Asimismo, las LDT suelen utilizarse para mejorar los flujos de trabajo y/o reducir los costes, una justificación no aceptable de acuerdo con el IVD-R para no utilizar una solución con marcado CE disponible comercialmente.

Aunque la transición de la IVD-D al IVD-R supondrá un viaje importante para el ecosistema IVD, finalmente resultará en el uso de productos IVD de mayor calidad para el diagnóstico, ya sean productos disponibles en el mercado o LDT, y reducirá considerablemente los riesgos para los pacientes.

## Referencias

1. El nuevo Reglamento para IVD 2017/746: un caso práctico en el laboratorio de un gran hospital universitario de Bélgica demuestra la necesidad de aclarar los grados de libertad que tienen los laboratorios para utilizar pruebas desarrolladas en laboratorio para mejorar la atención al cliente. Vermeersch et al. Clin Chem Lab Med, julio de 2020
2. MedTech Europe insta a las autoridades de la UE a hacer viable la implementación del Reglamento sobre IVD. Julio de 2020. Nota de prensa. <https://www.medtecheurope.org/news-and-events/press/medtech-europe-urges-eu-authorities-to-make-ivd-regulation-implementation-workable/>



© 2020 Beckman Coulter, Inc. Reservados todos los derechos. Beckman Coulter, el logotipo estilizado y las marcas de productos y servicios de Beckman Coulter mencionados en el documento son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Beckman Coulter, Inc. en Estados Unidos y en otros países.

Para conocer las diferentes ubicaciones y números de teléfono de Beckman Coulter en el mundo, visite la sección "Contact Us" de nuestra página web [beckman.com](https://www.beckman.com)

FLOW-7861WP09.20