

## Actes-resums

# Resum de la cinquena sessió del II Curs de Benchmarking sobre la Gestió dels Laboratoris Clínics: “Directiva Europea sobre productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*”

Javier Gella Tomás

Director de l'Àrea de Reactius de Biosystems S.A., Barcelona

El dia 21 de març de 2012 va tenir lloc, a la seu del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, la cinquena sessió del II Curs de Benchmarking sobre la Gestió dels Laboratoris Clínics: “Directiva Europea sobre productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*” impartida per Javier Gella Tomás, Director de l'Àrea de Reactius de Biosystems S.A., Barcelona.

### Introducció

Un dels objectius més importants de la Unió Europea ha estat garantir el bon funcionament de l'anomenat *mercat interior*, un espai sense fronteres on està garantida la lliure circulació de mercaderies, persones, serveis i capitals.

Degut a què les disposicions legals, reglamentàries i administratives que existeixen en els estats membres són molt diferents, i que, freqüentment,

constitueixen obstacles al lliure comerç, ha estat necessari harmonitzar les legislacions nacionals mitjançant l'establiment de directrius europees.

El 27 d'octubre de 1998 es va publicar la Directiva 98/79/CE sobre productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro* que obliga a tots els fabricants que comercialitzen aquest tipus de productes a Europa. La directiva va ser transposada a la legislació espanyola l'any 2000 i és plenament vigent per a tots els productes del mercat des de l'any 2005.

## Les directrius europees

En l'elaboració de la legislació de la Unió Europea participen tres institucions: el Parlament Europeu, el Consell (de ministres) i la Comissió Europea. Les tres institucions plegades elaboren, mitjançant el *procediment legislatiu ordinari* les polítiques i les lleis de la Unió Europea. En principi, la Comissió proposa les noves lleis i el Parlament i el Consell les adopten. A continuació, la Comissió i els estats membres apliquen aquesta legislació i la Comissió vigila que les lleis es compleixin adequadament.

Les principals disposicions legislatives de la Unió Europea són:

- El reglament, equivalent a les lleis nacionals, excepte que s'aplica a tots els països membres.
- La directiva, que proclama els principis bàsics però deixa en mans dels governs l'aplicació pràctica mitjançant les normatives nacionals respectives.
- La decisió, que regula qüestions concretes i només s'aplica a la persona o organització a la qual fa referència.

Les directives europees són documents legislatius, emesos pel Parlament Europeu i el Consell de la Unió Europea, que estableixen els requisits essencials per als productes amb l'objecte de garantir la seguretat i el benestar dels ciutadans europeus. Els estats que pertanyen a la Unió Europea han d'adaptar la seva legislació nacional a les directives, i així es facilita el lliure comerç en el mercat únic, existeix un reconeixement mutu de la capacitat tècnica entre els estats i s'harmonitzen els criteris i les especificacions.

Des de l'anomenat *nou enfocament* ("new approach"), l'harmonització legislativa sobre els productes a la Unió Europea es fonamenta en l'establiment d'una sèrie de requisits que es consideren essencials. La conformitat dels productes amb els requisits essencials s'aconsegueix mitjançant el compliment d'una sèrie de normes harmonitzades o unes especificacions tècniques comunes.

L'avaluació de la conformitat es realitza ("global approach") mitjançant un procediment modular i comú basat en el disseny del producte i en la implantació pel fabricant d'un sistema de gestió de la qualitat. En alguns casos, cal també un examen, verificació o homologació per part d'un tercer (Organisme Notificat).

Els Organismes Notificats són designats per cada estat i tenen la missió de realitzar les tasques d'avaluació de la conformitat requerides per una o varies directrius europees. Aquests organismes han d'estar acreditats per a la realització d'aquestes tasques per la Norma EN 45000. Els Organismes Notificats dels diferents països de la Unió Europea han d'estar coordinats i cooperar entre ells.

Els fabricants dels productes dels quals compleixen els requisits essencials establerts per la directiva que els afecta i que han estat objecte d'un procediment d'avaluació de la conformitat, poden emetre una *declaració de conformitat* i posar la marca CE en els seus productes. Els productes marcats CE es poden vendre lliurement en qualsevol país de la Unió Europea.

Actualment hi ha publicades vint-i-una directives europees que afecten diversos productes: joguets, compatibilitat electromagnètica, productes sanitaris implantables actius, calderes d'aigua calenta,

embarcacions d'esbarjo, productes sanitaris, ascensors, productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*, etc. És interessant destacar que existeixen tres directives relatives a productes sanitaris, una general i dues específiques per a productes implantables actius i per al diagnòstic *in vitro*.

L'adopció d'una directiva per part de la legislació nacional s'anomena *transposició*. No és una simple traducció de la directiva a l'idioma nacional perquè es permet la introducció de petites modificacions i el desenvolupament de disposicions complementàries per al desenvolupament de la llei. A més cal anular o modificar tota la legislació nacional prèvia que pugui no estar d'acord en allò que està establert per la directiva europea. La transposició a Espanya de la directiva europea sobre productes per al diagnòstic *in vitro* és el Real Decret 1662/2000.

### **Els productes per al diagnòstic *in vitro***

S'anomenen *productes sanitaris* els utilitzats en l'assistència sanitària que no són medicaments. Poden establir-se els grups següents:

- aparells per a corregir deficiències (ulleres, audiòfons...)
- instruments per al diagnòstic (imatge i laboratori)
- productes implantables actius (marcapassos) o no actius (vàlvules cardíques)
- reactius per al diagnòstic
- programes informàtics emprats en l'assistència sanitària

Els *productes sanitaris per al diagnòstic in vitro* són qualsevol reactiu, calibrador, material de control, equips de reactius, instruments de mesura, o sistemes de mesura, destinats pel fabricant a ser emprats *in vitro* per a l'estudi de mostres procedents del cos humà, amb la finalitat de proporcionar informació

relativa a un estat fisiològic o patològic o a una anomalia congènita, o per a determinar la seguretat i compatibilitat amb receptors potencials, o per a supervisar mesures terapèutiques. El concepte inclou també els contenidors utilitzats per a la recollida o el mesurament de les mostres.

La directiva sobre productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro* estableix les categories següents en funció del risc per al pacient associat amb la seva utilització.

#### Risc alt (llista A, annex II)

- San—Antígens eritrocítics; tàxon({A; B; O; AB; Rh positiu; Rh negatiu}).
- San—Antígens eritrocítics; tàxon({Kell positiu; Kell negatiu}).
- Anticòs contra el virus de la immunodeficiència humana, virus limfotrópic T humà i virus de l'hepatitis.

#### Risc moderat (llista B, annex II)

- Tipificació del grup sanguini: Duffy, Kidd i sistema dels antígens leucocitaris humans (DR, A, B).
- Anticòs antieritrocítics irregulars.
- Anticòs contra el virus de la rubèola, anticòs contra *Toxoplasma gondii*, anticòs contra *Citomegalovirus*, anticòs contra *Chlamydia trachomatis*.
- Malalties genètiques com la fenilcetonúria i la trisomia 21.
- Marcadors tumorals com l'antigen específic de la pròstata.
- Autodiagnòstic: mesurament de la concentració de glucosa.

Productes per al autodiagnòstic, com qualsevol producte destinat pel fabricant per a ser utilitzat per no professionals en el domicili.

#### Risc baix: la resta de productes.

Queden exclosos de l'àmbit de la directiva els materials de referència certificats, els materials utilitzats en els programes per a l'avaluació externa de la qualitat i els productes preparats en el laboratori si no es comercialitzen.

#### **Requisits essencials**

La directiva estableix una sèrie de requisits essencials per als productes per al diagnòstic *in vitro*, uns generals i altres particulars relacionats amb el disseny i la fabricació.

Els requisits essencials generals estableixen, bàsicament, que els productes:

- han de ser dissenyats i fabricats de forma que la seva utilització no comprometi la salut o seguretat dels pacients ni dels usuaris. Cal eliminar o reduir a nivells tolerables els riscos associats amb el seu ús i informar i protegir dels riscos que no puguin ser eliminats.
- han d'oferir les prestacions declarades pel fabricant. Quan procedeix, cal especificar la sensibilitat i l'especificitat, l'exactitud, la repetibilitat i la reproductibilitat, les interferències (conegudes i rellevants), el límit de detecció, la sensibilitat i l'especificitat diagnòstica i la traçabilitat dels valors assignats als calibradors i controls.
- han de mantenir les prestacions declarades durant el període de validesa del producte i en les condicions normals d'utilització o emmagatzematge.

En els requisits de disseny i fabricació es desenvolupen els requisits generals per aspectes més concrets, establint els apartats següents:

- propietats físiques i químiques.
- infecció i contaminació microbianes.
- propietats relacionades amb la fabricació i el medi ambient.
- instruments de mesura.
- protecció contra les radiacions.
- productes connectats al corrent elèctric o amb una font d'energia.
- productes d'autodiagnòstic.
- informació facilitada pel fabricant.

#### **Avaluació de la conformitat. Normes i especificacions tècniques**

La directiva estableix que el fabricant ha de disposar de l'evidència documentada que demostrï que els seus productes s'han dissenyat i fabricat de conformitat amb els requisits essencials. Una part important de l'evidència de la conformitat és l'anomenada *documentació tècnica*. Aquesta evidència ha d'estar a disposició dels organismes que les autoritats competents anomenen a cada estat (Organismes Notificats).

Amb l'objecte de facilitar l'avaluació de la conformitat del producte i també d'establir unes bases comunes de la capacitat tècnica entre estats, la Comissió Europea va impulsar accions a dos nivells:

1. La creació d'un comitè d'experts que ha elaborat les *especificacions tècniques comunes*. Aquestes especificacions són aplicables tan sols als productes de la llista A i estableixen:
  - els criteris per a l'avaluació del funcionament dels productes.

- els criteris d'aprovació dels lots.
- els mètodes i materials de referència.

2. La sol·licitud al Comitè Europeu de Normalització (CEN) a fi que elabori unes normes harmonitzades. Aquestes normes són aplicables a tots els productes i poden ser utilitzades pels fabricants per assegurar la conformitat amb determinats requisits essencials.

Les normes harmonitzades són elaborades pel Comitè Europeu de Normalització amb la participació d'experts de la indústria i de l'administració. El Comitè Europeu de Normalització consta de diversos grups de treball, sent el TC 140 el que centra les seves activitats en els productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*. Sempre s'estableix un consens entre les parts interessades. Els documents se sotmeten a votació dels instituts de normalització de cada estat (AENOR a Espanya) per a la seva aprovació. Un cop aprovades, les normes harmonitzades del Comitè Europeu de Normalització (normes EN) són acceptades pels estats membres (normes UNE-EN a Espanya).

Per altra banda, s'ha formalitzat un acord (l'acord de Viena) entre el Comitè Europeu de Normalització i l'Organització Internacional de Normalització (ISO) per a evitar duplicar el treball d'ambdues organitzacions, de manera que properes normes harmonitzades estan sent desenvolupades per l'Organització Internacional de Normalització i després seran acceptades com normes EN-ISO i viceversa.

Actualment hi ha aprovades vint-i-set normes harmonitzades del Comitè Europeu de Normalització (i quatre normes del Comitè Europeu de Normalització Electrotècnica, CENELEC) que poden ser utilitzades per a demostrar la conformitat

amb alguns requisits essencials de la directiva sobre productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*. Alguns exemples d'aquestes normes harmonitzades són:

- EN 12322:1999 Mitjans de cultiu per a microbiologia. Criteris per a les característiques funcionals dels mitjans de cultiu.
- EN ISO 13485:2003 Productes sanitaris. Sistemes de gestió de la qualitat. Requisits per a fins reglamentaris.
- EN 13612:2002 Avaluació del funcionament dels productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*.
- EN 13640:2002 Estudis de l'estabilitat dels reactius per al diagnòstic *in vitro*.
- EN ISO 17511:2003 Mesurament de magnituds en les mostres d'origen biològic. Traçabilitat metrològica dels valors assignats als calibradors i als materials de control.
- EN ISO 18113:2009 Informació proporcionada pel fabricant (etiquetatge). Part 1: Termes, definicions i requisits generals.

La utilització de les normes harmonitzades no és obligatòria. El fabricant pot demostrar la conformitat amb els requisits essencials per altres mitjans. Malgrat això, la manera més pràctica i eficaç d'assegurar la conformitat és seguir les normes existents.

L'anomenada *documentació tècnica* del fabricant és la recopilació de tota la informació sobre el disseny, la fabricació i el funcionament dels productes que demostra la conformitat amb els requisits essencials. Aquesta documentació inclou:

1. La descripció general del producte incloent les variants previstes.
2. La documentació relativa al sistema de la qualitat.
3. La informació sobre el disseny: les característiques dels materials de base, les

característiques i limitacions del funcionament dels productes, els mètodes de fabricació, i, en el cas d'instruments, els plans del disseny, els diagrames dels components, els subconjunts, els circuits, etc.

4. En cas que els productes continguin teixits d'origen humà o substàncies derivades, la informació sobre l'origen i les condicions de recollida d'aquests materials.
5. La descripció i les explicacions necessàries per a la comprensió de les característiques, els plànols i els diagrames esmentats, així com del funcionament del producte.
6. El resultat de les anàlisis dels riscos, quan procedeixi, i la llista de les normes harmonitzades aplicades a la totalitat o una part, i la descripció de les solucions adoptades per a complir els requisits essencials si no s'han aplicat les normes harmonitzades.
7. En el cas de productes estèrils o de productes amb una particular característica microbiològica o de neteja especial, la descripció dels procediments emprats.
8. Els resultats dels càlculs del disseny i de les inspeccions realitzades, etc.
9. Quan s'hagi de connectar un producte a un o varis productes per a poder funcionar d'acord amb el seu ús previst, caldrà aportar la prova que el primer producte compleix els requisits essencials quan està connectat a qualsevol d'aquests productes que tingui les característiques indicades pel fabricant.
10. Els informes dels assaigs.
11. Les dades adients de l'avaluació del funcionament, que demostrin el funcionament al·legat pel fabricant i suportades per un sistema de mesures de referència (si se'n disposa)

juntament amb la informació sobre els mètodes de referència, els materials de referència, els valors de referència, l'exactitud i les unitats de mesura utilitzades, obtinguts a partir dels estudis en un entorn clínic o un altre entorn adequat o derivats de les referències bibliogràfiques pertinents.

12. Les etiquetes i les instruccions d'utilització.
13. Els resultats dels estudis d'estabilitat.

El procediment per a l'avaluació de la conformitat amb els requisits essencials dels productes per al diagnòstic *in vitro* és diferent segons la categoria del producte. En tots els casos és necessari que:

- el fabricant disposi de la documentació tècnica esmentada anteriorment.
- el procés de fabricació s'ajusti als principis de la garantia de la qualitat en funció dels productes fabricats.
- es disposi d'un procediment sistemàtic d'anàlisi de les reclamacions i aplicació de les mesures correctores necessàries.

S'estableixen bàsicament dues categories de productes en quant a l'avaluació de la conformitat.

- a) productes inclosos en l'Annex II (listes A i B) i productes per autodiagnòstic. Caldrà que un Organisme Notificat n'avaluï la conformitat.
- b) Per a la resta de productes, el fabricant avaluarà la conformitat segons la directiva.

Quan la documentació tècnica i el sistema de la qualitat del fabricant demostrin la conformitat amb els requisits essencials de la directiva, el fabricant pot enregistrar els seus productes en qualsevol dels estats membres de la Unió Europea (en un futur existirà

una base de dades comuna europea) i pot introduir la marca CE en els seus productes.

### **Autorització, registre i vigilància**

L'únic Organisme Notificat a Espanya amb competències relatives a la directiva sobre productes per al diagnòstic *in vitro* és l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS, ON 0318). El seu Departament de Productes Sanitaris s'encarrega de l'autorització, certificació CE de conformitat i registre de productes i de les empreses fabricants i importadores, així com també les tasques de vigilància i control del mercat.

La legislació espanyola estableix que les persones físiques o jurídiques que es dediquen a la fabricació, importació, agrupació o esterilització de productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*, i les instal·lacions on es fan aquestes activitats, requereixen la llicència prèvia de funcionament atorgada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Per a l'obtenció de la llicència de funcionament com fabricants o importadors, les empreses han de tenir un responsable tècnic, titulat universitari amb la qualificació adequada. El procediment d'autorització requereix la comprovació, per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que l'empresa sol·licitant té les instal·lacions, els mitjans, els procediments i el personal adient per a realitzar les activitats. Per a les comprovacions, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris revisa la documentació aportada i visita les instal·lacions de l'empresa.

El Sistema de Vigilància de Productes Sanitaris es refereix a la notificació dels incidents adversos ocorreguts amb els productes sanitaris, el seu registre i avaluació, l'adopció de les mesures oportunes per a protegir la salut, i la notificació d'aquestes mesures

als agents interessats. El Sistema de Vigilància de Productes Sanitaris s'ocupa de tot tipus de productes sanitaris.

S'entén per *incident advers* qualsevol funcionament defectuós, fallida o deteriorament de les característiques o del funcionament d'un producte, així com també qualsevol deficiència en l'etiquetatge o en les instruccions d'utilització que pugui o hagi pogut donar lloc a la mort o deteriorament greu de l'estat de salut d'un pacient o usuari.

El professional sanitari comunica els incidents adversos relacionats amb els productes sanitaris al responsable de vigilància del seu centre, o bé al punt de vigilància dels productes sanitaris de la seva comunitat autònoma. Cal conservar l'envàs i el producte involucrat en l'incident per a l'investigació posterior. En l'envàs s'hi troben dades com el nom i l'adreça del fabricant, la referència i el número de lot o de sèrie del producte.

Les comunicacions d'incidències rebudes en els punts de vigilància dels productes sanitaris de les comunitats autònomes es remeten a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que és el punt nacional de la xarxa de vigilància europea dels productes sanitaris i del Grup de Treball d'Harmonització Global ("Harmonization Task Force", GHTF), mitjançant el qual es reben i es trameten els fets i les mesures adoptades a la Comissió Europea i a la resta d'estats membres.

La investigació dels incidents s'efectua de forma coordinada entre la comunitat autònoma corresponent i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i, si és possible, també el fabricant.

Els fabricants estan obligats a investigar tots els incidents que es produeixen relacionats amb els seus

productes, i a comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris els incidents del país que hagin produït la mort, o un deteriorament greu de la salut, o bé, que puguin provocar-ho si es produeixen de nou..

### **Lectures addicionals**

- Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de octubre de 1998 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. DOCE 1998-12-7;(L 331):1.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. 17597 Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico "in vitro". BOE 2000-9-30;(235):33482.
- Decisión de la Comisión de 7 de Mayo de 2002, sobre especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. DOCE 2002-5-16;(L 131):17.
- Datí F. The new european directive on *in vitro* diagnostics. Clin Chem Lab Med 2003; 41:1289-98.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Productos Sanitarios. Directrices para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios. AEMPS/CTI-PS/Octubre 2010 <www.aemps.es> (accés 2012-04-05)