

Consideraciones sobre la IVD-R: regulación de los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*

M. Carmen Martín Alonso

Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León

Manuel Hernández González

Servicio de Inmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron

La IVD-R^[1] es la nueva normativa europea para los medios utilizados en el diagnóstico de enfermedades. El objetivo es garantizar que estos dispositivos sean seguros y efectivos, evitar que haya productos que no funcionen bien o que puedan ser peligrosos para las personas. Tanto los profesionales de la salud como los pacientes se beneficiarán de una mayor fiabilidad y precisión de estos dispositivos en los procedimientos de diagnóstico (Fig. 1). A fecha de mayo de

2023 esta normativa aún no ha sido transpuesta en la legislación española.

La IVD-R afecta a diferentes agentes como los fabricantes de productos para diagnóstico, los organismos notificados, los distribuidores y proveedores, los profesionales sanitarios involucrados en la realización e interpretación de las pruebas y en última instancia, a los pacientes. La Agencia del Medicamento sería el organismo notificado en España, designado para regis-



Figura 1. Aspectos principales de la IVD-R (elaboración propia).

trar las pruebas *in house* y sus modificaciones, una vez practicada la evaluación científica de los mismos. A la publicación de este artículo no se habría dotado de medios ni, lo que es más importante, de especialistas cualificados para este tipo de evaluaciones. Desde la Sociedad Española de Inmunología, nos hemos ofrecido a asesorar a las entidades pertinentes y a proporcionar evaluadores cualificados y experimentados siempre que sea requerido.

La IVD-R impone requisitos estrictos a los fabricantes en términos de diseño, fabricación y comercialización de los dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*. Deben cumplir con los estándares de calidad, realizar evaluaciones de riesgos y establecer sistemas de gestión de calidad adecuados. Los distribuidores que comercializan los dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* también se ven afectados por la IVD-R. Deben asegurarse de que los productos que ponen en el mercado cumplan con los requisitos y estén debidamente marcados y registrados.

La IVD-R también afecta a las pruebas *in house* desarrolladas y utilizadas para diagnóstico *in vitro*. Los laboratorios que desarrollan y utilizan pruebas *in house* deben también cumplir con los procedimientos de evaluación de la conformidad establecidos por la IVD-R. Esto implica demostrar (y documentar) que sus pruebas cumplen con los requisitos y estándares aplicables antes de utilizarlas en pacientes. El cumpli-

miento de la norma ISO 15189 por parte de los laboratorios de diagnóstico en la puesta a punto y aplicación de estas pruebas *in house* facilitará previsiblemente la demostración de estos aspectos. La IVD-R requiere además el registro de las pruebas *in house* y sus modificaciones. Esto permitirá una mejor trazabilidad de los dispositivos y contribuye al seguimiento de la seguridad y el rendimiento de las pruebas *in house*. Si los laboratorios utilizan componentes o reactivos fabricados por terceros en sus pruebas *in house* (LDTs, *laboratory developed tests*), la IVD-R establece que estos fabricantes deben cumplir con los requisitos del reglamento y estar debidamente autorizados. Los laboratorios que utilizan pruebas *in house* aún están sujetos a los requisitos y regulaciones generales de la IVD-R para garantizar la validez tanto técnica como clínica de sus pruebas. Pero, ¿qué engloba esta denominación de pruebas *in house*?

1. Pruebas desarrolladas y producidas en el laboratorio (IH-IVD).
2. Test o kits que están etiquetadas como "solo para uso en investigación (*research use only*, RUO)" y que se usen para diagnóstico.
3. Pruebas con marcado CE-IVD en la que hemos realizado modificaciones, aunque sean mínimas, sobre lo indicado por el fabricante, ya sea en el protocolo o en la finalidad prevista.

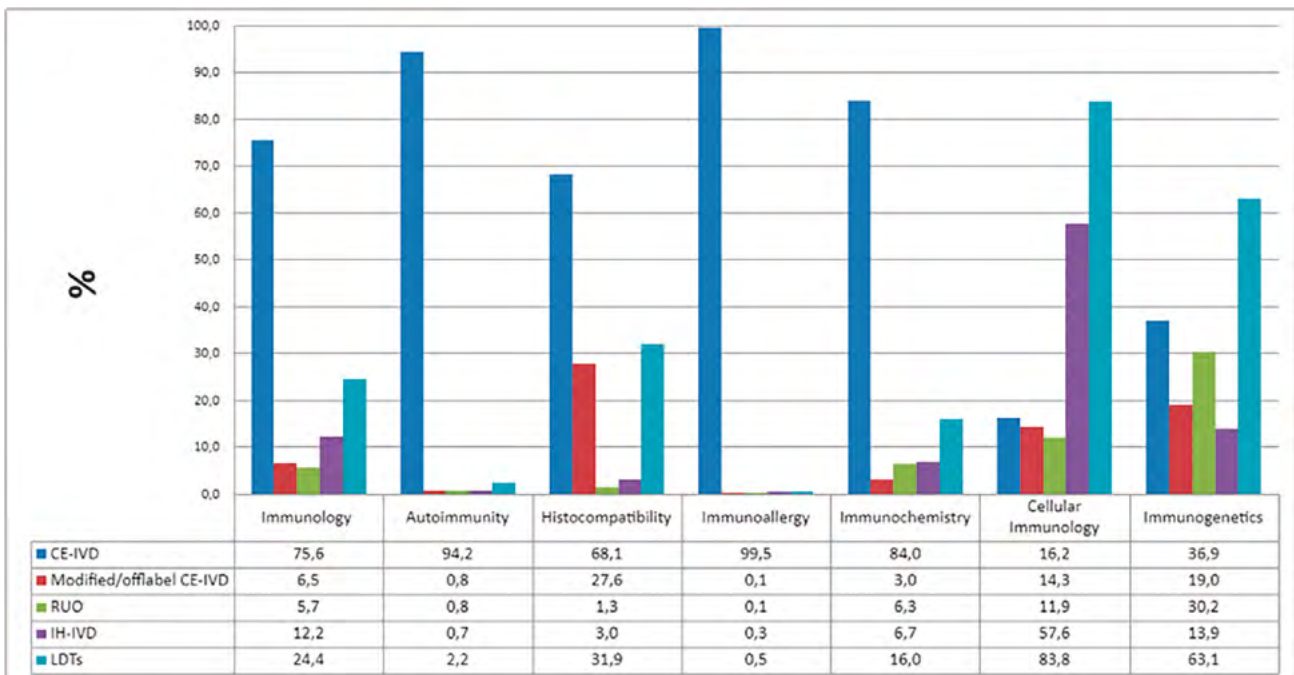


Figura 2. Distribución de pruebas CE-IVD e *in house* en los laboratorios de inmunología de España (agosto de 2022, elaboración propia).

Hay que recordar además que solamente se puede recurrir de acuerdo a la normativa a estas pruebas *in house* en el mismo laboratorio donde se han desarrollado, y únicamente en el caso de que no haya alternativas con marcado CE-IVD o que no las haya con el mismo nivel de desempeño. Esto es frecuente en pruebas dirigidas a la medicina personalizada, pensemos por ejemplo en el despistaje de inmunodeficiencias, o los seguimientos de neoplasias inmunohematológicas (inmunofenotipo, enfermedad mínima residual EMR) o de la inmunoterapia como en el caso de las CAR-T. Dentro de las pruebas de inmunología, aproximadamente un 24,6% son *in house*, este porcentaje llega hasta un 85,8 % en el caso de las pruebas de inmunidad celular y citometría de flujo, seguidas de las pruebas de histocompatibilidad e inmunogenética, donde un 63,1% de las pruebas serían *in house* de acuerdo a la normativa, según la encuesta realizada en 2022 entre los servicios de inmunología españoles (Fig. 2).

Es importante tener en cuenta que la IVD-R incluye ciertas disposiciones específicas para las pruebas *in-house*, reconociendo su naturaleza particular y la necesidad de flexibilidad en su desarrollo y uso. Estas características son de especial relevancia en los estudios de inmunidad celular y de histocompatibilidad, más aún considerando que en muchas ocasiones necesitan células vivas, usan como referencia valores del propio paciente y conllevan interpretaciones complejas. El abordaje de la evaluación de estas pruebas es muy diferente, por lo tanto, del de las clásicas pruebas de bioquímica o análisis, que son mayoritariamente automatizables en su ejecución y cuyas conclusiones analíticas se basan en valoraciones más simples.

Aunque los aspectos económicos están por concretar, tanto los registros de pruebas *in house*, como sus modificaciones y su tramitación requieren partidas económicas que no existen a día de hoy en los centros. En el caso de las entidades públicas, debería valorarse, a nuestro juicio, al menos, la exención de tasas, ya que entendemos la dificultad de dotarlos de más apoyo administrativo *ad hoc* para estas tareas.

Por último, pero no menos importante, un aspecto que no debemos perder de vista es que las pruebas a las que hace referencia la IVD-R son pruebas que, dentro de la inmunología, están muchas veces destinadas al manejo de enfermedades o variantes raras, lo cual hace que la validación clínica sea delicada tanto de ejecutar como de evaluar, con el agravante de que no hay alternativas comerciales habitualmente. La transposición de esta norma debería ser por ello especialmente cuidadosa para no complicar aún más el manejo de estas entidades clínicas minoritarias.

Podemos esperar que la transposición de la IVD-R a la legislación española redunde en una mayor seguridad para los pacientes, pero debe llevarse a la práctica de manera adecuada para no poner en riesgo el acceso de los pacientes a un diagnóstico personalizado

En conclusión, podemos esperar que la transposición de la IVD-R a la legislación española redunde en una mayor seguridad para los pacientes, pero debe llevarse a la práctica de manera adecuada para no poner en riesgo el acceso de los pacientes a un diagnóstico personalizado. Dentro de las pruebas de inmunología, las de inmunidad celular e histocompatibilidad son las áreas más delicadas por la naturaleza compleja de las pruebas, por el alto número de test tipo *in house* que implican, y por la gravedad de las decisiones que apoyan.