



núcleo de ingeniería biomédica
facultades de medicina e ingeniería



universidad de la república

Mercado CE para dispositivos médicos: Introducción y casos de estudio

Federico Davoine

XVII Seminario de Ingeniería Biomédica - Núcleo de Ingeniería Biomédica - Facultades de Medicina e Ingeniería - Universidad de la República, Uruguay
1 de julio de 2008

Email: federico.davoine@gmail.com;

Resumen

Fundamento. - El reducido tamaño del mercado interno del Uruguay, obliga a los desarrolladores de equipos biomédicos a tener que pensar en la exportación. Puesto que el mercado de los dispositivos biomédicos está muy regulado -dado que de ellos dependen, en muchas ocasiones, vidas humanas-, debemos conocer en qué consiste esta regulación, para poder adaptarnos a ella. En este documento nos centraremos en la certificación requerida por la Unión Europea para los dispositivos biomédicos (mercado CE).

Metodología. - Se partió de la presentación de Fernando Brum "Desarrollo e inserción de equipos biomédicos uruguayos en el mundo: algunas experiencias", buscándose luego material en Internet. Asimismo, se entrevistó a Cristina Cornes, Alicia Fiandra y a Patricia Spiller, quienes participaron en procesos de certificación CE de equipos médicos de origen nacional.

1. Introducción: Certificaciones de equipos médicos.

A diferencia de otros productos, los dispositivos médicos están fuertemente regulados, puesto que en muchas ocasiones de ellos dependen vidas humanas. Un aspecto crucial en el campo de las regulaciones, es que éstas constituyen obligaciones legales, es decir que son imperativas y que no pueden ser modificadas por los privados. Desde el punto de vista empresarial, el cumplimiento con las regulaciones contribuye a la mejora de la seguridad, imagen y del desempeño del producto y de la empresa, pero eleva el costo de diseño y de producción. Por lo tanto, este aspecto del negocio debe ser tenido en cuenta por las empresas desde el

inicio de sus actividades, puesto que adaptar los procesos de producción a las regulaciones puede resultar más caro que seguirlas desde el principio. [1] [2]

Por lo general, en cada país existe un organismo encargado de hacer cumplir la legislación nacional en el sector de equipos biomédicos. Por ejemplo, para poder ser vendidos en los países del Área Económica Europea (AEE, constituida por los países de la Unión Europea y del EFTA¹), los equipos médicos deben haber sido marcados CE. En los Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) es la encargada de la regulación, la cual consiste en la aplicación de la norma 510(k) o de la PMA (Pre-market Approval). Como se comentó en el párrafo anterior, el costo de estas certificaciones debe ser tenido en cuenta antes de desarrollar el producto, puesto que puede hacerlo inviable. A modo de ejemplo, el costo de la PMA ronda los US\$ 200.000. [1] [3]

2. Certificación CE de equipos biomédicos.

2.1. Autoridades.

Cada país de la AEE especifica “Autoridades Competentes” (en inglés: Competent Authorities (CA)), también llamados “Organismos Competentes”, que promulgan las directivas dentro de su territorio. Cada CA puede enumerar uno o más “Organismos Notificados” (Notified Bodies (NB)), para que actúen como terceros a la hora de certificar el acatamiento del fabricante. Un NB puede ser “Notificado” para acceder a todos los módulos de los productos regidos por una directiva particular o sólo a una parte de ellos. Por esa razón, es fundamental que el fabricante elija el más apropiado NB, de acuerdo a sus necesidades propias. [4]

2.2. Directivas.

A modo general, podemos decir que los equipos médicos están regulados en la AEE por tres directivas:

- (General) Medical Devices Directive (MDD) (93/42/EEC)
- In Vitro Devices Directive (IVDD) (98/79/EC)
- Active Implantable Medical Devices Directive (AIMDD) (90/385/EEC)

Además de éstas, existen otras que se pueden relacionar con los dispositivos médicos, como pueden ser:

- GPS-General Product Safety Directive (92/59/EEC)
- Machinery Directive (98/37/EC)
- Directive of Low Voltage Electrical Equipment (73/23/EEC)
- Directive of Electromagnetic Compability (EMC) (89/336/EEC)

A continuación, estudiaremos con detalle las tres primeras.

2.2.1. MDD

A pesar de que hoy (2008) está vigente la Directiva 93/42/EC, en esta sección expondremos sobre la Directiva 2007/47/EC, que regirá a partir del 21 de marzo de 2010, enmendando la anterior. Un MD es definido como cualquier instrumento, aparato, dispositivo, software, material u otro artículo, sea empleado sólo o en combinación con otros, incluyendo el software -propuesto por el fabricante- para ser usado específicamente para diagnóstico y/o propósito terapéutico, necesario para su uso adecuado -el cual también es definido por el fabricante-, con el fin de ser utilizado para seres humanos, con el propósito de:

¹European Free Trade Association

- diagnóstico, prevención, monitoreo, tratamiento o alivio de una enfermedad, herida o minusvalía,
- investigación, reemplazo o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico,
- control de concepción

y que no logra su principal acción pretendida en o sobre el cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que puede actuar asistido por estos medios. [4]

2.2.2. IVDD

Según la Directiva 98/79/EC un IVDD es cualquier dispositivo médico que es reagente, producto reagente, calibrador, material de control, kit, instrumento, aparato, equipo o sistema, sea empleado sólo o en combinación con otros, propuesto por el fabricante para ser usado in vitro para el examen de muestras, incluyendo donaciones de sangre o tejidos, provenientes del cuerpo humano, con el propósito único o principal de proveer información [4]:

- concerniente al estado fisiológico o patológico, o a una anomalía congénita, o
- para determinar la seguridad y compatibilidad de potenciales destinatarios, o
- para monitorear mediciones terapéuticas

2.2.3. AIMD

Se definen como cualquier dispositivo médico destinado a ser total o parcialmente introducido, quirúrgicamente o médicamente, dentro del cuerpo humano o por una intervención médica dentro de un orificio natural, y que se pretende que permanezca después del procedimiento.

De acuerdo a la Directiva, un dispositivo es “activo” si su funcionamiento depende de una fuente de energía (eléctrica o no) que no es directamente generada por el cuerpo humano o la gravedad. La definición implica que la función del dispositivo involucra el uso de una fuente de energía. La simple transmisión de calor, luz, presión o vibración no significa que el dispositivo sea activo. [4]

3. Dispositivos médicos (MD) e Implantables activos (AIMD).

3.1. Clasificación.

3.1.1. Propósito.

No es factible en la práctica someter a todos los dispositivos médicos a los más rigurosos controles de conformidad disponibles. Es más adecuado establecer un sistema de control con niveles. En tal sistema, el nivel de control corresponde al nivel de riesgo potencial inherente al tipo de dispositivo involucrado. Por lo tanto, se requiere de un sistema de clasificación de dispositivos médicos, de modo de canalizar a los mismos dentro del camino apropiado de control.

Una categorización basada en las características técnicas de los dispositivos existentes hoy y en el futuro, resulta imposible, dada la vasta cantidad y cambiante naturaleza de las variables implicadas. Sin embargo, el cuerpo humano es un elemento relativamente constante de la ecuación. La legislación europea establece, entonces, un concepto de clasificación basado en los potenciales daños relacionados al uso o posible falla de los dispositivos, teniendo en cuenta la tecnología utilizada y consideraciones de políticas de salud. [5]

Clasificación	Opción 1	Opción 2	Opción 3	Opción 4
Clase I (no-medida, no-estéril)	Anexo VII			
Clase I medida (Im) o estéril (Is)	Anexos VII + V			
Clase IIa	Anexo II	Anexos VII + V	Anexos VII + VI	Anexos VII + IV
Clase IIb	Anexo II	Anexos III + V	Anexos III + IV	Anexos III + VI
Clase III	Anexo II	Anexos III + V	Anexos III + IV	

Cuadro 1: Clasificación de equipos médicos y opciones (anexos de la Directiva 93/42/EEC) para lograr la conformidad. [6]

3.1.2. Clases.

En la tabla I, se muestran las diferentes categorías de MD, así como las diversas opciones que se pueden seguir para lograr la conformidad con la Directiva 93/42/EEC:

Para los equipos clase I (no-medida, no-estéril), los diseñados para investigación clínica y los “hechos a medida” (*custom made*) no es necesaria la intervención de un NB. Para los demás, siempre se necesita la participación de un NB, la cual depende del riesgo potencial (mientras más alta la clasificación, mayor el nivel de control requerido).

La clasificación de un MD dependerá de diversos factores, entre ellos:

- el propósito pretendido del mismo (*intended purpose*),
- cuánto tiempo se pretende que el dispositivo esté en uso continuo,
- si es invasivo o quirúrgicamente invasivo,
- si es implantable o activo,
- si contiene o no una sustancia que es considerada como una sustancia médica y que tiene una acción subordinada a la del equipo.

Los dispositivos clase I son de “bajo riesgo”, generalmente no-invasivos y reutilizables. Los clase IIa son de “riesgo medio”, tales como instrumentos de uso único, dispositivos activos de riesgo medio y monitores. Aquellos MD clase IIb se consideran de “riesgo medio-alto”, como son los implantes de largo plazo, las unidades de rayos X, algunos dispositivos contraceptivos, etc. Los de “riesgo alto” son clase III, como por ejemplo los dispositivos que están en contacto con el corazón o el cerebro, que tienen sustancias medicinales o materiales animales. Todos los AIMD son considerados como clase III. [7]

El fabricante debe especificar el uso esperado del MD, el cual determina su clasificación, independientemente de sus características técnicas y de la existencia de productos similares. [4]

A pesar de que existen múltiples rutas para lograr la certificación, las más comunes involucran la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad (Quality Management System (QMS) en inglés). Actualmente, el estándar ISO 13485:2003 es el utilizado por los NB como marco para realizar la evaluación del QMS. [6] Aunque basado en la norma ISO 9001, este estándar sustituye el énfasis en la mejora continua y la satisfacción del cliente, por un énfasis en alcanzar los requerimientos regulatorios y del cliente, gestión de riesgo (más específicamente tratado en la ISO 14971:2001) y el diseño, fabricación y distribución seguras del producto. [8]

3.2. Pasos a seguir para conseguir y mantener la certificación CE.

1. Decidir qué directiva se aplica al producto.
2. Encontrar la clasificación del mismo.

3. **Decidir qué ruta se debe seguir.** Dependiendo de la clasificación, es posible certificar cumpliendo con distintos anexos (ver tabla 1).
4. **Asegurarse que cumple con los requerimientos esenciales.** Es decir, el dispositivo debe hacer lo que dice hacer, ser seguro, tener hecho un análisis de riesgo y ser fabricado y embalado de forma tal, que su transporte y almacenamiento no afecten su uso esperado. Debe ser creada la documentación técnica del producto.
5. **Elección del Notified Body.** Como se dijo anteriormente, la elección del NB depende fuertemente de la naturaleza del dispositivo. La empresa debe tener representación en la Comunidad Europea.
6. **Comprobación de la conformidad por el NB.**
7. **Aprobación del mercado CE.** Luego de todo el proceso anterior y de recibir la aprobación, el producto es marcado CE y puede ser vendido en el mercado europeo. Sin embargo, el proceso de marcado no se detiene aquí. El fabricante debe continuar demostrando que el dispositivo cumple con los requerimientos de la Directiva correspondiente.
8. **Vigilancia post-venta.** El fabricante debe observar comportamiento del producto en el mercado, a través de personal calificado, de manera proactiva y sistemática: no se debe esperar a que sucedan incidentes. Cualquier cambio en el producto, el etiquetado o el embalado, debe ser informado al NB.
9. **Visita de vigilancia del QMS.** Si la ruta escogida para la certificación involucra que el NB acredite el sistema de gestión de calidad, entonces éste debe realizar visitas continuas para asegurar el cumplimiento y mantenimiento del QMS dentro de los requerimientos de la Directiva. [7] [9]

3.3. Documentación técnica.

El fabricante debe preparar la documentación técnica para realizar la declaración de conformidad y mantener la información disponible para la revisión por parte de la Autoridad Competente. Es esencial preparar documentación que cubra los siguientes aspectos [10] [11]:

1. Descripción del producto:

- **Descripción.** Descripción general del producto, incluyendo todas las variantes del mismo (i.e.: nombre, número y tamaño de los diversos modelos). Se debe presentar brevemente el uso esperado del producto.
- **Sustancias médicas o de origen animal.** Si el MD contiene sustancias médicas o materiales de origen animal, se debe fundamentar, a través de un análisis, los beneficios y riesgos adicionales por incorporarlas.
- **Métodos de fabricación.** Un resumen en términos generales acerca de los métodos de fabricación utilizados (por ejemplo, procesamiento químico, ensamblado, embalado y etiquetado). Se debe especificar claramente las tecnologías involucradas y los rendimientos de los dispositivos fabricados.
- **Accesorios, adaptadores y otros dispositivos a ser usados con el MD.** Se debe incluir una descripción de otros dispositivos que se pretende que funcionen en conjunto con el MD, las configuraciones y una verificación de la seguridad y compatibilidad de las mismas. Se debe adjuntar una breve descripción de los parámetros importantes y de las interfaces (por ejemplo, conectores, voltajes, frecuencia, etc).

2. Requerimientos técnicos:

- **Identificación de requerimientos técnicos.** El fabricante debe aclarar qué Directiva(s) cumple el MD, incluyendo aquellas que no sean específicamente médicas, explicando el por qué de la clasificación. Se debe plantear las soluciones adoptadas para cumplir con cada una de dichas Directivas. Donde el fabricante demuestre conformidad con los requerimientos esenciales, a través de la aplicación de un estándar, éste debe ser identificado.

3. Diseño:

- **Análisis de riesgo.** Se debe presentar los resultados del análisis de riesgo. Éste se dirigirá a todos los riesgos conocidos o razonablemente posibles para el MD y las tecnologías implicadas, junto con el comportamiento y consecuencias de su ocurrencia, así como las medidas adoptadas para disminuir dicho riesgo. El riesgo es una función de la probabilidad de ocurrencia de un problema y de sus consecuencias. Reducir el riesgo implica, o bien reducir la probabilidad de que el problema suceda, o de atenuar las consecuencias para el paciente o el operario en caso de que el problema se dé. En el caso de los dispositivos etiquetados para uso único (*single use*), el estudio tomará en cuenta los riesgos asociados a la reutilización de los mismos, como ejemplo de uso erróneo. Los resultados del análisis de riesgo deberán demostrar que el mismo fue bien realizado y concluir, con la evidencia adecuada, que los riesgos remanentes son aceptables, cuando son comparados con los beneficios esperados para el paciente.
- **Especificación de materiales y procesos especiales de fabricación.** Se debe especificar los materiales utilizados en la construcción del MD, junto con la seguridad biológica y biocompatibilidad de los materiales que se pretende que estén en contacto con el cuerpo.
- **Especificaciones, esquemas y diagramas de los circuitos para los componentes, sub-productos y para el producto final.**
- **Planos mecánicos.**
- **Especificación de requerimientos de componentes de software/firmware del producto.**
- **Descripción del diseño de las componentes de software/firmware.**
- **Especificación de los protocolos de comunicación.**
- **Etiquetado.** Toda la información visible, ya sea por medio de etiquetado, manual de usuario o pantallas electrónicas, se debe presentar en su versión final.
- **Vida útil del dispositivo.**
- **Protocolos de verificación.** Estos deben tener la descripción de los tests que permiten corroborar que, el sistema y sus componentes, cumplen con los requerimientos especificados.
- **Resultados de pruebas y datos clínicos.** Se deben adjuntar los resultados de los test realizados durante la producción y los obtenidos por experimentación in-vitro, con animales o a través de simulación numérica. Asimismo, se deben incluir datos clínicos provenientes de la experiencia en el mercado del dispositivo o de otros similares (son particularmente relevantes los dispositivos ya conocidos, cuya eficacia es públicamente conocida), investigaciones prospectivas clínicas e información de la literatura científica. En algunos casos, se requieren investigaciones clínicas especialmente diseñadas para demostrar su seguridad y rendimiento.

4. Detalles administrativos:

- **Declaración de Conformidad.** Finalmente, el fabricante debe firmar una Declaración escrita de conformidad del MD con la Directiva correspondiente, haya o no un NB.
- **Procedimientos del fabricante para revisar la experiencia de post-producción.**

[11]

4. Casos de estudio.

4.1. Balance Rehabilitation Unit (BRU) de Medicaa (clase I).

La empresa Medicaa (www.medicaa.com) contaba con una encargada de calidad (Patricia Spiller), quien se contactó con una consultora europea. Ésta los asesoró acerca de la clasificación del BRU, que resultó ser clase I. Como se ha dicho en secciones anteriores, la certificación de estos productos es mucho más sencilla, así que lo único que se necesitó es cumplir los requerimientos. Esto es demostrado a través de la documentación técnica del producto, la cual luego fue presentada a una Autoridad Competente. El proceso demoró unos 6 meses, dado que el producto estaba en la fase de diseño, y tuvieron que esperar a tenerlo terminado para poder presentarse.

Actualmente, la empresa cuenta con una persona que conoce bien los requisitos, y que monitorea los cambios en el producto, embalado, etiquetado, para asegurarse que siguen dentro de los especificados por la CE.

4.2. Marcapasos de CCC (clase III).

En el caso de CCC (www.ccc.com.uy), el producto a certificar era un marcapasos, considerado un AIMD. Por esa razón, el proceso fue algo más complejo que el del BRU. El NB elegido fue BSI (*British Standards Institution*), por lo cual la documentación fue redactada en inglés. Previamente a marcar CE al marcapasos, CCC ya tenía implementadas las normas de calidad ISO 9001 e ISO 13485, lo que simplificó el proceso. Además, la empresa ya había marcado CE un producto de un cliente, en el 2001. En ese proceso, adquirieron experiencia acerca del marcado (porque fueron auditados, por BSI justamente), que fue clave para el marcado de un producto propio. La gestión de este último proceso comenzó en mayo de 2004 y culminó en enero de 2006.

La norma ISO 13485 se basa fuertemente en la ISO 9001, a la que incorpora otros temas, como la trazabilidad del producto, la infraestructura, la validación de los procesos de producción y el análisis de riesgo. ¿En que consisten estos items? La trazabilidad del producto implica tener un registro histórico del mismo, con información que parte desde la compra de los componentes hasta la salida del producto de fábrica con el consiguiente implante del mismo. Todos estos datos son llevados para cada producto que se fabrica. CCC cuenta con un exigente sistema de evaluación continua de los proveedores, categorizándolos de acuerdo a la criticidad de los materiales que suministran, y llevando un historial de los mismos, por medio de fichas donde se registra toda la información relevante. El tema de la infraestructura concierne a aspectos tales como: las áreas controladas, las buenas prácticas del personal (vestimenta, procedimientos), etc. La validación de los procesos de producción, implica repetirlos y examinar los resultados. La validación de un proceso se logra comprobando que el resultado del mismo es siempre igual, es decir que el proceso es repetible.

Un aspecto importante es que, antes de certificar ISO, la documentación técnica existía y seguía el proceso de diseño desde el inicio, pero no se ajustaba perfectamente a la exigida por el NB. Por lo tanto, hubo que adaptar la documentación al formato requerido. Otro aspecto relevante es que, en el proceso de diseño del producto existen dos etapas distintas y consecutivas: la verificación y la validación, que son completamente distintas. La primera se refiere a verificar que los requerimientos iniciales se cumplen, y es tarea de los técnicos. La segunda es más compleja, puesto que se trata de comprobar que el dispositivo realmente sirve para lo que se pensó, es decir que es eficiente y que satisface el uso esperado. Esto se hace en conjunto de los médicos, puesto que sólo ellos pueden evaluar la efectividad médica del dispositivo, a través de experimentos (en animales y en personas). Pero, cuando existen dispositivos similares ya en el mercado (*well established*), la validación puede simplificarse, demostrando que el dispositivo a marcar es técnicamente igual a otros ya marcados (como el fue caso del marcapasos de CCC). De todas formas, CCC ya había registrado su producto en el Ministerio de Salud Pública, así como también había realizado la validación del mismo, con

pacientes, en Uruguay (alrededor de veinte), realizando un seguimiento del desempeño del marcapasos. Esta documentación también fue presentada para el proceso de marcado CE.

Para mantener la marca CE, la empresa es auditada todos los años por técnicos de BSI, notifica los cambios en el producto y mantiene un sistema de vigilancia de post-venta. CCC tiene un representante en Europa, que se encarga de recibir todos los reclamos que puedan surgir en el mercado europeo, monitoreando los incidentes que pueden aparecer. Los incidentes se clasifican en tres categorías, a saber: adversos graves, adversos y potenciales. Dependiendo de la categoría del incidente, existen plazos legales para notificarlos a la autoridad competente. En el proceso de marcado, se firma un acuerdo de notificación de cambios, por el cual la empresa se compromete a avisar sobre todos los cambios en el producto. Estos deben ser debidamente justificados, para que el NB los apruebe. BSI cobra por evaluar los cambios, por hora de análisis de la nota, así que conviene que ésta describa el cambio en forma completa, clara y concisa.

5. Conclusiones.

A lo largo de esta monografía, hemos presentado los distintos aspectos del proceso de marcado CE para un dispositivo médico. Se puede concluir que el proceso de marcado CE impone restricciones muy fuertes sobre todos los aspectos de un dispositivo médicos, durante todas sus etapas de desarrollo. Por lo tanto, desde el inicio del desarrollo del producto, se debe tener claro su destino final, pues del mismo dependen, en gran medida, los requerimientos que se deben cumplir. Además, es de suma importancia el elaborar la documentación técnica durante el desarrollo del nuevo producto y no después, puesto que esto es por lo general más difícil. Quizá, lo más acertado sea realizar un análisis de estos factores en el momento de la concepción del dispositivo, ya que puede hacerlo inviable, por problemas económicos o técnicos.

Lo otro a remarcar es que, si bien se estudió el proceso de marcado CE, en el resto de los países del mundo existen mecanismos análogos para la certificación. Obviamente, cada país exige cosas distintas, pero muchas veces también pasan por implementar Sistemas de Gestión de Calidad, por ejemplo.

Agradecimientos.

Debo agradecer a Fernando Brum (ANII), por haber motivado la creación de este trabajo. También agradezco a Patricia Spiller (Medicaa) quien, a pesar de encontrarse en el extranjero, colaboró muy gentilmente conmigo. Franco Simini (NIB) fue de gran ayuda en la redacción de este trabajo. Y en especial, agradezco a Alicia Fiandra y a Cristina Cornes (CCC), sin cuyo apoyo esta monografía no hubiera sido posible. No tengo palabras para reconocer lo que sus correcciones y comentarios significaron para este trabajo.

Referencias

1. Theodore R. Kucklick, *The Medical Device R&D Handbook*, Taylor&Francis, 2006.
2. BAH, BPI, BVMed et al, *The meaning of CE marking of medical devices*, www.spectaris.de/downloads/CE-Flyer_March08.eng.pdf
3. Dale Geiger, *FDA Issues Device Cost Analysis Report*, <http://www.fda.gov/cdrh/MDUFMA/fy2003-4costsop.html>
4. Wellkang, www.CE-marking.eu
5. EmergoGroup, *Guidelines for the classification of medical devices*, www.emergogroup.com/files/Europe-MEDDEV-2_4-1-rev-8-part-1-v2.pdf

6. Roland Cooke & Vicki Gomersall, *The British Standards Institution - The Certification Process*, The British Standards Institution, 2005.
7. The British Standards Institution, *CE Marking for Medical Devices: The Route to CE Marking*, www.bsi-global.com/en/ProductServices/Medical/CE-Marking
8. Steve Wichelecki, *Understanding ISO 13485*, www.qualitymag.com
9. EmergoGroup, *Overview of the CE Marking Process for Medical Devices and IVD*, www.emergogroup.com/ce-marking-process-char
10. The Institution of Engineering and Technology, *Medical Devices Manufacture*, www2.theiet.org/OnComms/PN/healthtech
11. Co-ordination of Notified Bodies Medical Devices (NB-MED), *Recommendation NB-MED/2.5.1/Rec5: Technical Documentation*