

## Regulamentos (UE) 2017/746 e (UE) 2022/112: a extensão da contagem decrescente para as alterações nos Testes Desenvolvidos em Laboratório

*Regulations (EU) 2017/746 and (EU) 2022/112: extension of the countdown for changes to Laboratory Developed Tests*

Oliveira C.<sup>1</sup>, Brito A. F.<sup>1</sup>, Lescura N.<sup>1</sup>, Gomes V.<sup>1</sup>, Peixoto E.<sup>1</sup>, Cunha A. L.<sup>1</sup>, Caramujo-Balseiro S.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

A aplicação do Regulamento (UE) 2017/746 (IVDR) introduziu um acréscimo dos requisitos para controlo dos LDTs, e consequente aumento dos desafios para os laboratórios que os desenvolvem. De acordo com o Artigo 5º deste regulamento, os dispositivos fabricados e utilizados em instituições de saúde são considerados como tendo entrado em serviço, tendo a obrigatoriedade de cumprir com o disposto no IVDR. Entre outras obrigações, as entidades que desenvolvem LDTs têm que elaborar a Documentação Técnica e implementar um SGQ, preferencialmente de acordo com a EN ISO 15189. Não obstante, existem algumas exceções, que estão explanadas no ponto 5 do referido artigo 5º. De forma particular, e de acordo com o Artigo 6º do IVDR quando as amostras são recolhidas na UE e enviadas de volta para um laboratório de testes dentro ou fora da UE, estes LDTs são considerados “vendas à distância”, tendo de ser, obrigatoriamente, CE-IVD. Neste caso específico, o SGQ implementado deve seguir os requisitos da norma EN ISO 13485. Tendo em conta as dificuldades encontradas na transição para o IVDR, posteriormente à publicação do mesmo, foi publicado o Regulamento (UE) 2022/112 que estende os prazos de transição para a aplicação do IVDR para certos tipos de IVDs, incluindo os LDTs, permitindo que os operadores económicos tenham mais tempo para se preparar em relação aos procedimentos de avaliação da conformidade. É factual que o IVDR trouxe consigo responsabilidades acrescidas para os vários operadores económicos, incluindo os laboratórios que desenvolvem LDTs. Contudo, deverá considerar-se que a finalidade última deste regulamento é a de abastecer o mercado com IVDs de elevada qualidade, seguros e eficazes.

**Palavras-chave:** dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, regulamento (UE) 2017/746, testes desenvolvidos em laboratório.

### ABSTRACT

The application of Regulation (EU) 2017/746 (IVDR) has introduced additional requirements for the control of LDTs, resulting in increased challenges for laboratories that develop them. According to Article 5 of this regulation, devices that are manufactured and used within health institution are considered to have been placed on the market and need to comply with the provisions of the IVDR. Among other obligations, entities that develop LDTs must prepare the Technical Documentation and implement a QMS, preferably in accordance with EN ISO 15189. However, there are some exceptions, which are explained in point 5 of the aforementioned Article 5. In particular, according to Article 6 of the IVDR, when samples are collected in the EU and sent back to a testing laboratory within or outside the EU, these LDTs are considered “distance sales” and must be CE-IVD. In this specific case, the implemented QMS must follow the requirements of EN ISO 13485. Given the difficulties encountered in transitioning to the IVDR, Regulation (EU) 2022/112 was subsequently published, which extends the transition periods for the application of IVDR for certain types of IVDs, including LDTs, allowing economic operators more time to prepare for conformity assessment procedures. It is a fact that the IVDR has brought increased responsibilities for various economic operators, including laboratories that develop LDTs. However, it should be considered that the ultimate purpose of this regulation is to supply the market with high-quality, safe, and effective IVDs.

**Keywords:** in vitro diagnostic medical devices, regulation (EU) 2017/746, laboratory developed tests.

<sup>1</sup>Unidade de Apoio Regulamentar de Dispositivos Médicos, Laboratório de Automática e Sistemas, Instituto Pedro Nunes, Coimbra, Portugal.

**Autor para correspondência:** Sandra Caramujo-Balseiro. medicaldevices@ipn.pt. Instituto Pedro Nunes, Edifício A; Rua Pedro Nunes, 3030-199 Coimbra, Portugal.

Submetido/Submitted: 19 de abril de 2023 | Aceite/Accepted: 23 de maio de 2023

## INTRODUÇÃO

A aplicação do Regulamento (UE) 2017/746 sobre dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (IVDR, do inglês *In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation*)<sup>1</sup>, em substituição da diretiva 98/79/CE<sup>2</sup>, veio trazer um conjunto de alterações e uma responsabilização acrescida para os fabricantes deste tipo de dispositivos. Para além dos desafios para os fabricantes trazidos pelo IVDR, também os laboratórios de análises viram o regulamento aumentar os requisitos para controlo dos testes desenvolvidos em laboratório (LDTs, do inglês *Laboratory Developed Tests*).

Estas alterações trouxeram desafios importantes para estes laboratórios, uma vez que a maioria dos mesmos não se encontram preparados para os requisitos impostos pelo IVDR. Após a publicação deste regulamento, em 2017, estas entidades acreditavam ser possível ter soluções ‘chave na mão’, que lhes permitissem continuar em conformidade com a legislação sem necessitar de grandes alterações nos seus procedimentos internos. Mas a verdade é que, muitos laboratórios não possuem nem as competências nem os recursos para cumprir, por si próprios, com os requisitos do IVDR, nem sequer garantir a execução da validação adicional do desempenho dos seus dispositivos à luz deste regulamento. Estas mudanças são particularmente desafiantes para entidades que até aqui apenas tinham de se preocupar em fornecer resultados de testes de diagnóstico.

Este artigo visa sumariar, de forma concisa e clara, o impacto do IVDR nos LDTs, e nas entidades que os desenvolvem.

## Testes desenvolvidos em laboratório

Embora o IVDR não inclua uma definição de LDTs, conforme explicitado na Tabela 1, existem quatro cenários possíveis para a qualificação deste tipo de dispositivos<sup>3</sup>.

LDTs
LDTs com instrumentos, reagentes, e outros, sem marcação CE, mas para fins de diagnóstico <i>in vitro</i>
Combinação de dispositivos com e sem marcação CE num sistema independente para fins de diagnóstico <i>in vitro</i>
Uso de IVDs com marcação CE fora do âmbito definido pelo fabricante
Uso de material de laboratório sem marcação CE para fins de diagnóstico <i>in vitro</i>

Tabela 1. LDTs qualificados como "DMs fabricados e utilizados apenas em instituições de saúde" (adapt. de <sup>3</sup>).

De amplo modo, são considerados LDTs os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (IVDs, do inglês *In Vitro Diagnostic Medical Devices*) fabricados/desenvolvidos pelos laboratórios, bem como os IVDs com marcação CE modificados, isto é, usados para além da sua intenção de uso. Os laboratórios que tenham estas atividades, à semelhança dos fabricantes de IVDs, devem compilar e manter atualizada a Documentação Técnica, implementar e manter um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), assim como emitir uma declaração de conformidade com os Requisitos Gerais de Segurança e Desempenho (RGSD) estabelecidos no Anexo I do IVDR<sup>1</sup>.

À luz do IVDR, e de acordo com o ponto 4 do Artigo 5º do mesmo, “Os disposi-

tivos fabricados e utilizados em instituições de saúde (...) são considerados como tendo entrado em serviço”<sup>1</sup>, tendo por isso obrigatoriedade de cumprir com o disposto no IVDR, conforme esquematizado na Figura 1.

a outras entidades legais e não são produzidos numa escala industrial;

(c) os produtos devem satisfazer necessidades específicas de grupos-alvo de doentes e não existem no mercado alternativas equivalentes de IVDs com mar-

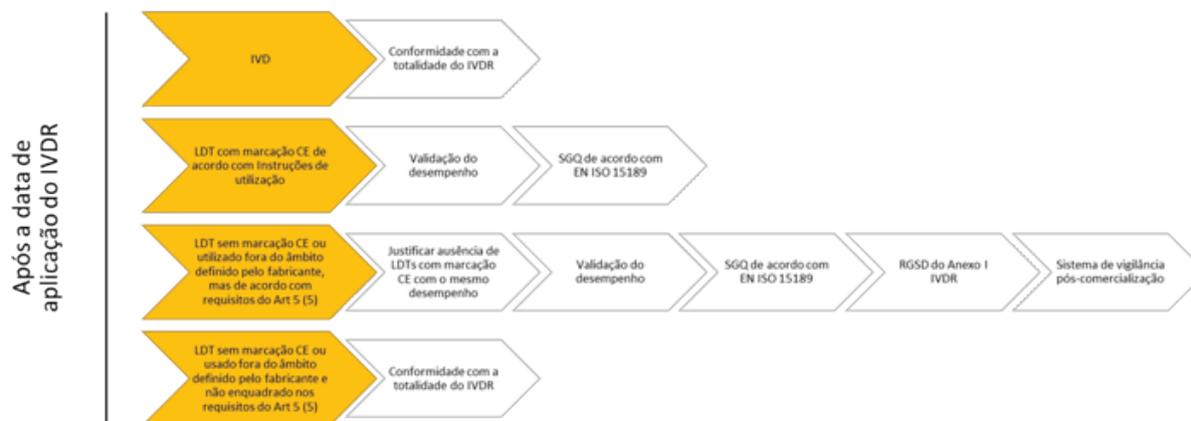


Figura 1. Enquadramento regulamentar para LDTs de acordo com o IVDR (adapt. de<sup>4</sup>).

O referido Artigo 5º especifica as obrigações dos operadores económicos para colocação no mercado e entrada em serviço dos seus dispositivos<sup>1</sup>.

No entanto, o ponto 5 do mesmo artigo estabelece algumas exceções para os LDTs, a saber: “À exceção dos requisitos gerais de segurança e desempenho aplicáveis estabelecidos no anexo I, os requisitos do (...) regulamento não se aplicam (...)” na presença dos seguintes critérios<sup>1</sup>:

(a) os LDTs são fabricados em instituições de saúde estabelecidas na União Europeia, ou laboratórios associados, sendo uma instituição de saúde “uma organização cujo objetivo principal seja a prestação de cuidados ou tratamentos a doentes ou a promoção da saúde pública”;

(b) os produtos não estão comercialmente disponíveis, não são distribuídos

cação CE que possam responder a essas necessidades;

(d) os laboratórios devem implementar um SGQ, preferencialmente de acordo com a EN ISO 15189<sup>5</sup> (ISO, do inglês, *International Organization for Standardization*), podendo ser aceites outros sistemas nacionais de acreditação. Em Portugal, o Instituto Português de Acreditação (IPAC) é a entidade responsável por acreditar os laboratórios de acordo com a NP EN ISO 15189. No âmbito desta acreditação, foi publicada pelo IPAC, em 2017, o Guia para a aplicação da NP EN ISO 15189<sup>6</sup>, com o objetivo de orientar a implementação dos requisitos da norma, indicando diretrizes destinadas aos avaliadores do IPAC, laboratórios acreditados e candidatos à acreditação.

No caso de algum destes critérios não ser cumprido, os LDTs não podem ser enquadrados no Artigo 5º do IVDR, ten-

do de demonstrar conformidade com o IVDR na sua totalidade e possivelmente necessitar da intervenção de um Organismo Notificado. Para os LDTs com utilização de reagentes CE-IVD, e sem alterações ao seu âmbito de aplicação, deverá apenas ser feito um ensaio de validação do desempenho, de acordo com a EN ISO 15189<sup>5</sup>.

No caso do laboratório ou instituição de saúde deter um serviço de testagem para cidadãos europeus, de acordo com o Artigo 6º do IVDR, estes LDTs são considerados “vendas à distância”<sup>1</sup> e, consequentemente, este tipo de IVDs terão de ser CE-IVD. O Artigo 6º do IVDR aplica-se a LDTs em que as amostras são recolhidas na UE e enviadas de volta para um laboratório de testes dentro ou fora da UE. Para este tipo de serviços de testagem, o SGQ deve seguir os requisitos da norma EN ISO13485<sup>7</sup>.

Para LDTs com reagentes sem marcação CE, ou com utilizações distintas das descritas nas instruções de utilização, mas de acordo com os requisitos estabelecidos no Artigo 5º do IVDR, os laboratórios devem:

- (i) justificar a ausência de reagentes/testes com marcação CE que cumpram os requisitos de desempenho pretendidos;
- (ii) realizar uma avaliação de desempenho de acordo com a EN ISO 15189;
- (iii) cumprir com a totalidade da EN ISO 15189, incluindo requisitos do SGQ;
- (iv) cumprir com os RGSD do IVDR (Anexo I);
- (v) executar um processo de monitorização pós-comercialização<sup>1</sup>.

Os laboratórios que ainda não efetivaram estas atividades, devem em primeiro lugar realizar uma *gap-analysis* da evidên-

cia clínica disponível para os seus LDTs, especialmente no que diz respeito aos RGSD do Anexo I, seguidamente rever o seu SGQ, de forma a identificar as áreas a desenvolver, objetivando demonstrar conformidade com o regulamento.

#### *Prorrogação dos períodos de transição para o IVDR*

Adicionalmente, tendo em conta o ambiente social e regulamentar vivido na União Europeia, foi publicado a 28 de janeiro de 2022 o Regulamento (UE) 2022/112<sup>8</sup> que indica a prorrogação dos períodos de transição para o IVDR para determinados tipos de dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, dando a todos os operadores económicos mais tempo para a preparação dos procedimentos de avaliação da conformidade, e para a implementação das infraestruturas necessárias.

De modo concreto, os IVDs colocados em serviço de acordo com a exceção do Artigo 5º do IVDR devem cumprir com os RGSD do mesmo desde a data de aplicação, 26 de maio de 2022, com as seguintes extensões ao período de transição:

- (a) fabrico e utilização do dispositivo de acordo com um SGQ apropriado: aplicável a partir de 26 de maio de 2024;
- (b) SGQ de acordo com a norma EN ISO 15189 ou, quando apropriado, regulamentos nacionais, incluindo regras nacionais de acreditação: aplicável a partir de 26 de maio de 2024;
- (c) justificação, pela instituição de saúde, em como o dispositivo satisfaz necessidades específicas de um grupo-alvo de doentes e que não há dispositivos equivalentes disponíveis no mercado com marcação CE: aplicável a partir de 26 de

maio de 2028;

(d) a instituição de saúde disponibiliza à autoridade competente, sempre que solicitado, informação sobre o uso do dispositivo: aplicável a partir de 26 de maio de 2024;

(e) a instituição monitoriza os dados de uso clínico do dispositivo e implementa sempre que necessário ações corretivas: aplicável a partir de 26 de maio de 2024.

## DISCUSSÃO / CONCLUSÃO

Apesar das responsabilidades acrescentadas, o objetivo do IVDR é abastecer o mercado com IVDs de elevada qualidade, com vista a um sistema de saúde cada mais competente e seguro. A validação clínica e analítica e a verificação por organismos externos, transmite aos laboratórios, fabricantes, utilizadores e doentes uma segurança adicional. No entanto, as autoridades competentes e regulamentares devem acompanhar e transmitir aos laboratórios uma consciencialização para que, apesar das dificuldades e encargos, estes se foquem na obtenção da conformidade dos seus dispositivos com o IVDR, de forma a evitar falhas na sua disponibilização a utilizadores e doentes. Esta abordagem está de acordo com a política estabelecida pela União Europeia no programa EU-4Health 2021-2027<sup>9</sup>. O objetivo deste programa é o de estabelecer uma visão de uma União Europeia mais saudável, garantindo medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde acessíveis, disponíveis e com preços razoáveis, incluindo em situações de crise. Vivemos um tempo de alteração de para-

digma em que todos os atores de mercado IVD são responsáveis pela disponibilização de meios de testagem fidedignos que garantam a segurança do doente e da população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017.
2. Diretiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de outubro de 1998.
3. Spitzenberger F, Patel J, Gebuhr I, Kruttwig K, Safi A, Meisel C. Laboratory-Developed Tests: Design of a Regulatory Strategy in Compliance with the International State-of-the-Art and the Regulation (EU) 2017/746 (EU IVDR [In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation]). *Ther Innov Regul Sci*. 2022;56(1):47-64.
4. Laboratory Developed Test (LDT) vs IVD Validation Workflow<sup>®</sup>. Beckman Coulter, Inc. 2020.
5. EN ISO 15189:2022 Medical laboratories - Requirements for quality and competence.
6. Guia para a aplicação da NP EN ISO 15189 (OGC004), 22-06-2017, IPAC.
7. EN ISO 13485:2016 Quality management systems - Requirements for regulatory purposes.
8. Regulamento (UE) 2022/112 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de janeiro de 2022.
9. Regulamento (UE) 2021/522 do Parlamento Europeu e do Conselho de 24 de março de 2021.