



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

Uvedení zdravotnického prostředku na americký trh

Placing the medical devices on the US market

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Simona Vontorová

Vedoucí diplomové práce: Ing. Gleb Donin

Kladno 2017

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Simona Vontorová**
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma: **Uvedení zdravotnického prostředku na americký trh**
Téma anglicky: Placing the medical devices on the US market

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Cílem diplomové práce je připravit podrobný popis uvedení zdravotnického prostředku na americký trh dle požadavků FDA na každou z klasifikačních tříd zdravotnických prostředků. Popište všechny fáze, které nový zdravotnický prostředek musí podstoupit při uvedení na americký trh. Stručně porovnejte regulace v USA a EU při uvádění ZP na trh, zejména požadavky na obsah a rozsah žádosti. Na základě požadavků FDA zpracujte pomocí procesních map jednotlivé možnosti uvedení. Zaměřte se na vyhodnocení rovnocennosti s již uvedeným ZP na trh a analýzu účinnosti a bezpečnosti. Vypracujte časovou osu celého procesu uvádění ZP na trh a veškeré poplatky spojené s tímto procesem. Připravte rozhodovací strom, který provede výrobce při uvedení zdravotnických prostředků na americký trh. Aplikujte získané poznatky na vybraný typ zdravotnického prostředku českého výrobce.

Seznam odborné literatury:

[1] World Health Organization, Medical device regulations : global overview and guiding principles., ed. 1, World Health Organization, 2003, http://www.who.int/medical_devices/publications/en/MD_Regulations.pdf, ISBN 92 4 154618 2

Vedoucí: Ing. Gleb Donin

Zadání platné do: 20.08.2017

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 20.02.2017

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Uvádění zdravotnického prostředku na americký trh“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 19. 5. 2017

.....

Bc. Simona Vontorová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu diplomové práce, Ing. Glebu Doninovi, za odborné vedení mé práce. Také bych chtěla poděkovat celé své rodině za psychickou podporu.

ABSTRAKT

Uvedení zdravotnického prostředku na americký trh

Tato diplomová práce rozebírá problematiku uvedení zdravotnického prostředku na americký trh. Popisuje principy regulace zdravotnických prostředků v USA a shrnuje aktuální legislativní požadavky. Zabývá se též komparací regulace zdravotnických prostředků ve Spojených státech amerických a Evropské unii. Požadavky na zdravotnické prostředky všech klasifikačních tříd jsou podrobně rozebrány, a to ve formě všeobecných požadavků, 510(k) oznámení a před-tržního přezkoumání (PMA). Při zpracování všech poznatků v teoretické části práce byly analyzovány veškeré kroky, které prostředek musí podstoupit, aby byl úspěšně uveden na americký trh dle požadavků FDA. Detailně byl zpracován celý proces uvedení na trh pro český zdravotnický prostředek, který je dle FDA klasifikován do druhé třídy rizika.

Klíčová slova

Regulace zdravotnických prostředků v USA, regulace zdravotnických prostředků v EU, před tržní povolení (PMA), 510(k) oznámení.

ABSTRACT

Placing the medical devices on the US market

This thesis deals with the issue of placing the medical device on the US market. It describes the principles of regulation of medical devices in the USA and summarizes the current legislative requirements. It also deals with the comparison of regulation of medical devices in the United States and the European Union. Requirements for medical devices of all classification classes are detailed and in the form of general requirements, 510 (k) notifications and premarket approval (PMA). All the findings in the theoretical part of the work have analyzed all the steps the device has to undergo in order to be successfully marketed in the US market as required by the FDA. The whole process of placing on the market for the Czech medical device, which according to the FDA is classified into the second class of risks, has been elaborated in detail.

Keywords

Regulation of medical device in EU, regulation of medical device in USA, premarket approval (PMA), 510(k) notification.

Obsah

Seznam zkratek	1
Úvod.....	3
1 Současný stav problematiky.....	4
1.1 Americký trh	4
1.2 Vývoj regulace zdravotnických prostředků v USA	5
1.2.1 Klasifikace zdravotnických prostředků	9
1.2.2 De Novo proces	11
1.2.3 21 CFR Part 820	12
1.2.4 Časový harmonogram procesu uvádění na trh v USA	12
1.3 Regulace dle klasifikace	13
1.3.1 Regulace zdravotnických prostředků s nízkým rizikem.....	14
1.3.2 Regulace zdravotnických prostředků se středním a vysokým rizikem	14
1.4 Výjimky osvobozené od premarket požadavků.....	15
1.4.1 IDE – investigativní osvobození	15
1.4.2 HDE – humanitární osvobození	15
1.5 Systém jedinečné identifikace prostředku (UDI).....	15
1.6 Nedostatky v regulaci zdravotnických prostředků.....	17
1.7 Regulace zdravotnických prostředků v EU a členských státech.....	18
1.7.1 Časový harmonogram procesu uvádění na trh v EU	23
1.8 Regulace zdravotnických prostředků v ČR	24
1.9 Chystané změny v legislativě EU zdravotnických prostředků	25
1.9.1 Dopady nových nařízení EU na tuzemskou legislativu.....	27
1.10 Global harmonization Task Force a International Medical Device Regulators Forum	28
1.11 Translační dohoda o obchodu a investicích mezi EU a USA.....	29
2 Regulace zdravotnických prostředků v USA.....	30
2.1 Vstup na americký trh.....	30
2.2 Klasifikační kódy zdravotnických prostředků	32
2.2.1 513(g)	33
2.3 Premarket oznámení 510(k).....	34
2.3.1 Tradiční forma 510(k)	38
2.3.2 Zkrácená forma 510(k).....	38

2.3.3	Speciální forma 510(k)	38
2.3.4	Komparace forem 510(k) oznámení	39
2.4	Obsah 510(k)	41
2.4.1	Podání 510(k)	48
2.4.2	Přezkoumání 510(k) žádostí třetí stranou	48
2.4.3	Časová osa celého procesu 510(k)	48
3	PMA	51
3.1	Druhy PMA	51
3.1.1	Tradiční PMA	52
3.1.2	Modulární PMA	52
3.1.3	Streamlined PMA	52
3.1.4	Protokol procesu vývoje výrobku	52
3.2	Obsah PMA	53
3.3	Dodatky PMA	54
3.3.1	180 - ti denní dodatek PMA	55
3.3.2	Dodatek panel - track	55
3.3.3	Dodatek real - time	56
3.3.4	30 - ti denní oznámení a 135 – ti denní dodatek PMA	56
3.3.5	Speciální dodatek – uskutečněné změny	56
3.3.6	Roční zpráva nebo 30 – ti denní dodatek	56
3.4	Podání PMA žádosti	57
3.5	Poplatky spojené s procesem uvádění na trh	57
3.6	Komparace 510(k) a PMA	58
4	Úvod do praktické části	60
4.1	Uvedení bariatrického lůžka na český trh	60
4.2	Technické parametry bariatrického lůžka	60
4.3	Regulace bariatrického lůžka dle FDA	62
4.4	Všeobecné požadavky na zdravotnické prostředky dle FDA	64
4.4.1	Registrace bariatrického lůžka	64
4.4.2	Značení zdravotnického prostředku „Labeling“	65
4.4.3	Správné výrobní postupy (GMP)	66
4.4.4	Medical device reporting (MDR)	67

5	Uvedení bariatrického lůžka na americký trh.....	68
5.1	Registrační proces výrobce do systému FURLS	68
5.1.1	Registrace zdravotnického prostředku do modulu DRLM.....	70
5.2	Značení bariatrického lůžka „Labeling“	76
5.2.1	Požadavky na zavedení systému UDI	76
5.2.2	Databáze GUDID	78
5.3	Požadavky na správné výrobní postupy (GMP)	81
5.3.1	Design Input	82
5.3.2	Design Output.....	82
5.3.3	Design Review.....	82
5.3.4	Design Verification	83
5.3.5	Design Validation	83
5.3.6	Design Transfer	84
5.3.7	Design Changes	84
5.3.8	Design History File.....	84
5.4	Medical device reporting (MDR)	84
5.5	Poplatky a časová osa celého procesu uvádění na trh	86
6	Diskuze	88
7	Závěr.....	92
	Seznam použité literatury	93
	Seznam použitých obrázků a grafů	100
	Seznam tabulek.....	101
	Seznam příloh	102

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
FDA	Food and Drug Administration
PMA	Pre Market Approval Application
HDP	Hrubý domácí produkt
USA	Spojené státy americké
CFR	Code of Federal Regulations
CDRH	Center for Devices and Radiological Health
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
ODE	Office of Device Evaluation
OSEL	Office of Science and Engineering Laboratories
OC	Office of Compliance
OSB	Office of Surveillance and Biometrics
IDE	Investigational Device Exemption
CGMP	Current Good Manufacturing Practice
ZP	Zdravotnický prostředek
FURLS	FDA's Unified Registration and Listing System
MDR	Medical Device Reporting
QS	System kvality
GMP	Good Manufacturing Practice
HDE	Humanitarian Device Exemption
UDI	Unique Device Identification
GUDID	The Global Unique Device Identification
ČR	Česká republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
CE	Conformité européenn
RZPRO	Registr zdravotnických prostředků
CA	Kompetentní autorita
ES	Značka shody Evropského společenství
IVD	Diagnostický zdravotnický prostředek in vitro
IVD _{st}	Diagnostický zdravotnický prostředek in vitro určený pro sebetestování
IVD _A	Diagnostický zdravotnický prostředek in vitro podle seznamu A přílohy II směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 98/79/ES
IVD _B	Diagnostický zdravotnický prostředek in vitro podle seznamu B přílohy II směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 98/79/ES

Zkratka	Význam
I _s	Sterilní zdravotnický prostředek třídy rizika I
Im	Zdravotnický prostředek třídy rizika I s měřicí funkcí
Ism	Sterilní zdravotnický prostředek třídy rizika I s měřicí funkcí
EU	Evropská unie
EUDAMED	European Databank on Medical Device
GHTF	The Global Harmonization Task Force
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum
TTIP	Transatlantic Trade and Investment Partnership
SE	Substantially Equivalent / podstatná rovnocennost
NSE	Not Substantially Equivalent
MDUFA	Medical Device User Fee Amendments
FURLS	FDA´s Unified Registration and Listing System
PMN	Pre Market Notifications
TPLC	Total Product Life Cycle
EMC	Electromagnetic compatibility
IEC	Mezinárodní elektrotechnické komise
FD&C	Federal Food, Drug and Cosmetic Act
PDP	Product development proces
DFUF	Device facility user fee
DUNS	The Data Universal Numbering System
GMDN	Global Medical Device Nomenclature

Úvod

V dnešní době velkého rozvoje techniky a technologií je trh zahlcen a nachází se zde sta tisíce zdravotnických prostředků ze všech koutů světa. Z důvodu větší kontroly nad tímto trhem, dále pak z důvodu zajištění větší bezpečnosti pacientů a koncových uživatelů jednotlivé země nastavily vnitřní regulační mechanismy, které znemožňují nekontrolovaně vstoupit na tento trh. Stále větší počet tuzemských firem a výrobců zdravotnických prostředků, kteří vyrábí kvalitní prostředky na světové úrovni, expanduje na zahraniční trhy. Firma, která získá silnou a relativně stabilní pozici na domácím trhu je v další etapě logicky vystavena rozhodování o strategii dalšího rozvoje. Firmy a výrobci se aktivně zapojují do globalizačních procesů a tento aktivní přístup je spojen s mezinárodní expanzí a přechodem firmy z národního trhu na trhy zahraniční. K největším trhům se zdravotnickými prostředky patří USA a Asijské státy. Ve své diplomové práci se zaměřuji na trh americký.

K výběru tématu diplomové práce mě vedlo zjištění, že v České republice zřejmě není dostupný žádný dokument, který by kompletně popisoval jakým způsobem je regulováno uvádění zdravotnických prostředků na americký trh, který patří mezi největší trhy na světě.

Cílem diplomové práce je připravit podrobný popis uvedení zdravotnického prostředku na americký trh dle požadavků FDA na každou z klasifikačních tříd zdravotnických prostředků a aplikovat získané poznatky na český zdravotnický prostředek.

První část diplomové práce je zaměřena na současný stav problematiky, kde je mimo jiné porovnán systém regulace zdravotnických prostředků ve Spojených státech amerických a v Evropské unii. Dále jsou v této části popsány požadavky FDA na zdravotnické prostředky nově vstupující na americký trh. Tato část se zaměřuje na přezkoumání zdravotnického prostředku FDA prostřednictvím vyhodnocení podstatné rovnocennosti ve formě 510(k) oznámení a na analýzu účinnosti a bezpečnosti, kterou představuje premarket přezkoumání neboli PMA.

V praktické části jsem zmapovala celý proces uvedení na americký trh bariatrického lůžka českého výrobce, který chce expandovat na americký trh. Toto lůžko je regulováno všeobecnými kontrolami FDA, což je spolu s 510(k) oznámením a PMA přezkoumáním jedna z hlavních cest vstupu na trh. Byly zpracovány veškeré požadavky dle FDA pomocí rozhodovacích stromů a procesních map, které českého výrobce provedou krok po kroku celým procesem uvádění zdravotnického prostředku na americký trh. Je zde také uvedena časová osa a veškeré poplatky spojené s tímto procesem.

1 Současný stav problematiky

1.1 Americký trh

Americký trh patří mezi velice vyspělý a největší s více než 300 milióny spotřebitelů. Na světovém HDP se podílí 21%. Mezi jeho charakteristiky patří pružnost, rozhodování založené na argumentaci. Důležitou roli také hraje znalost na osobní bázi. Tento trh patří mezi největší dovozce a třetí největší vývozce hned po Číně a Německu. Pro český export je prioritní [1]. Vývoz zboží do USA dle předběžných výsledků se za posledních deset let zvýšil téměř dvojnásobně. V roce 2015 Spojené státy tvořily 2,4% z celkového exportu a zaujímají vedoucí pozici s podílem 14,2% ve vývozu zboží mimo státy EU. Vývoz České republiky do Spojených států amerických dosáhl 92,2 miliard korun českých, to je o 11 miliard více než v roce 2014.

Se vstupem na tento trh jsou spjaty vysoké náklady, které zahrnují poradenské a především právní služby. Další položkou výdajů jsou náklady na marketingový průzkum trhu, vybudování prodejní sítě, propagaci a skladování produktů. Před vstupem je důležité si určit místo působení vzhledem k rozsáhlosti území a zjistit si podmínky vstupu na trh včetně certifikací (evropské certifikace zde neplatí).

Do perspektivních oborů pro české exportéry patří biotechnologie, informační a komunikační technologie, farmaceutický průmysl, zabezpečování a bezpečnostní technika, strojní zařízení a zdravotnická technika. V roce 2015 k nejčastěji vyváženému zboží z ČR patřily díly motorů, čerpadel, turbín či motorových vozidel. Významnou část v rámci přístrojů zaujímají mikroskopy. V posledních letech byl zaznamenán i výrazný nárůst vývozu léků za loňský rok na 3,5 miliardy korun. Jen pro srovnání v roce 2005 se do USA vyvezly léky za 133 miliónů korun [2]. Mezi hlavní odlišnosti od evropského trhu patří vysoká míra uniformity (multinárodní řetězce s prodejny v každé větší aglomeraci), pružnější podnikatelské prostředí, nutnost přesně zaměřit cílovou skupinu. Je kladen velký tlak na profitabilitu firmy, což vede ke snížení modernizace firem. Právní prostředí (v USA působí nejvíce právních kanceláří a právníků v přepočtu na počet obyvatel a je zde vedeno nejvíce právních sporů) hraje v obchodním styku v USA velkou roli. Pro téma této diplomové práce je nejdůležitější rozdíl odlišnost ve vlastním systému certifikací a testování produktů před vstupem na trh [1].

Zdravotnický trh USA by se dal popsat jako trh, skládající se z osmi průmyslových odvětví a to: výroba chirurgických a lékařských prostředků, chirurgických přístrojů a vybavení, elektroléčebné a elektroterapeutické přístroje, zařízení používána k ozařování, výrobky pro oční lékařství, zařízení pro dentisty a dentální materiál, dentální laboratoře a in vitro diagnostické produkty [3].

1.2 Vývoj regulace zdravotnických prostředků v USA

Mezi hlavní autority v USA zabývající se regulací zdravotnických prostředků patří FDA (*Food and Drug Administration*). Úplně první regulace¹ zdravotnických prostředků byla zavedena již v roce 1938, kdy byly zdravotnické prostředky regulovány spolu s léčivy a platila pro ně všechna legislativní opatření jako pro léčiva. Zákon z roku 1938 *Food, Drug and Cosmetic Act*, stanovil základní opatření. Zdravotnické prostředky musejí obsahovat návod k použití a kvalita prostředku se nesmí lišit od kvality zaručené na etiketě. Dále byly stanoveny podmínky, za kterých nemůže být zdravotnický prostředek zhotoven například při použití znečištěných materiálů či výroba zdravotnického prostředku v nehygienických podmínkách. Návod k použití musí obsahovat možná rizika spojená s nevhodným užíváním prostředku.

Důležitým rokem se stal rok 1976, kdy vydaným předpisem² dochází ke specifikaci a osamostatnění zdravotnických prostředků od léčiv. Kontrolu nad trhem se zdravotnickými prostředky dostává v kompetence FDA. V tomto roce také dochází k zavedení, za účelem zařazení zdravotnického prostředku, čtrnácti klasifikačních tříd. Dochází také k rozřazení zdravotnických prostředků dle bezpečnosti do rizikových tříd I, II, III [4]. FDA je i v současné době odpovědným orgánem, který má pravomoci regulovat vstup na americký trh nejen zdravotnických prostředků, ale nese zodpovědnost také za regulaci léků, vakcín, výrobků z krve a biologických zdravotnických výrobků, veterinárních přípravků, kosmetiky a dále také zodpovídá za bezpečnost potravin a potravinových výrobků [5].

Regulace zdravotnických prostředků v USA vstoupila v platnost roku 1976 a zodpovědným orgánem, jak již bylo zmiňováno, je FDA. Každý z výrobců uvádějící zdravotnický prostředek na trh musí FDA prokázat, že prostředek splňuje přiměřenou jistotu bezpečnosti a účinnosti, a to dle zákona *Food, Drug and Cosmetic Act* z roku 1976. Prostředky vstupující na trh prostřednictvím predikátu, který musí být na trhu před rokem 1976 nebo v případě, byl-li uveden prostředek, pro nově příchozí zdravotnické prostředky predikát po roce 1976, musí nově příchozí prostředek mít stejné zamýšlené použití, jako prostředek zařazený do CFR (*Code of federal regulation*)[4].

FDA je odpovědný orgán za regulaci veškerých firem zabývajících se výrobou a distribucí zdravotnických prostředků určených ke komerčnímu prodeji ve Spojených státech amerických. Před vstupem zdravotnického prostředku na americký trh je nutná registrace u FDA a získání tzv. premarket „před-tržního“ oznámení [6]. Dalším důležitým krokem je zvolení tzv. US agenta. US agent je zástupcem všech zahraničních firem a výrobců dovážejících zdravotnické prostředky na americký trh. Podmínkou US agenta je trvalý pobyt v USA a možnost spolupráce s FDA během běžné pracovní doby. US agent působí jako prostředník, který je schopen rychlé reakce a odpovědi mezi FDA a zahraničním výrobcem. Odpovídá na veškeré dotazy spojené se zdravotnickým prostředkem dodaným na trh, napomáhá FDA při plánování inspekcí u zahraničního

¹ nařízení FDA – 52 Stat. 1040 (1938, 21 U.S.C. 301 et seq.)

² dokument 90 Stat. 539

výrobce a v neposlední řadě je plně kompetentní osobou, které FDA může předat v případě potřeby, informace týkající se zdravotnického prostředku zahraničního výrobce [7].

FDA je rozdělena do šesti center vstupujících do regulace zdravotnických prostředků. Hlavním centrem je centrum pro zařízení a radiologické zdraví „*the center for radiological health*“ (CDRH). Toto centrum je odpovědné za přezkoumání premarket žádostí. Každý z výrobců je povinen prokázat, že jeho zdravotnický prostředek splňuje přiměřenou jistotu bezpečnosti a účinnosti, upravující zákonem³ v části 510(k). Dalším centrem vstupující do přezkoumání žádostí je centrum biologického hodnocení a výzkumu „*the center for biologics evaluation and research*“ (CBER). Reguluje zařízení, která jsou spojena s odběrem krve a následnými postupy při zpracování krve a tkání [8, 9].

V rámci CDRH se nachází kancelář „*the office of device evaluation*“ (ODE), která je odpovědná za vyhodnocování a prvotní schválení nových zdravotnických prostředků. Dalším centrem je úřad pro vědu a inženýrské laboratoře „*the office of science and engineering laboratories*“ (OSEL). Působí jako interní zdroj vykonávající samostatnou vědeckou činnost, které poté využívá CDRH při regulaci, rozhodování a dozoru nad zdravotnickými prostředky. Úřad o shodě „*the office of compliance*“ (OC) si klade za cíl chránit a podporovat veřejné zdraví tím, že zajišťuje soulad zdravotnických prostředků s legislativou. Posledním centrem je úřad pro dohled a biometrii „*the office of surveillance and biometrics*“ (OSB), ten je odpovědný za zajištění trvalé bezpečnosti a účinnosti zdravotnických prostředků, poté co jsou uvedeny na trh [10].

Nejdůležitější pro všechny zdravotnické prostředky, které směřují na americký trh je, aby prošly důkladnou kontrolou a byly pro koncové uživatele bezpečné a účinné. Prvním krokem pro všechny firmy či společnosti dodávající zdravotnické prostředky je registrace u FDA. Žádosti o registraci musí být zaslány spolu se všemi požadovanými informacemi každý rok mezi 1. říjnem a 31. prosincem a to se týká i všech nastalých změn, které byly provedeny u zdravotnických prostředků, které byly již dříve uvedeny na trh včetně stažení prostředku z komerčního prodeje. Registrace u zahraničních firem platí pro výrobce, exportéry výrobků, smluvní výrobce, jejichž výrobky jsou dováženy do USA smluvním výrobcem nebo jinou firmou, smluvní sterilizační firmy, firmy připravující jednorúčelové zdravotnické prostředky, balící firmy, výrobci zákaznických výrobků, vývojové firmy. Každá registrace je platná do konce následujícího kalendářního roku a většina z nich také musí platit registrační poplatek [9].

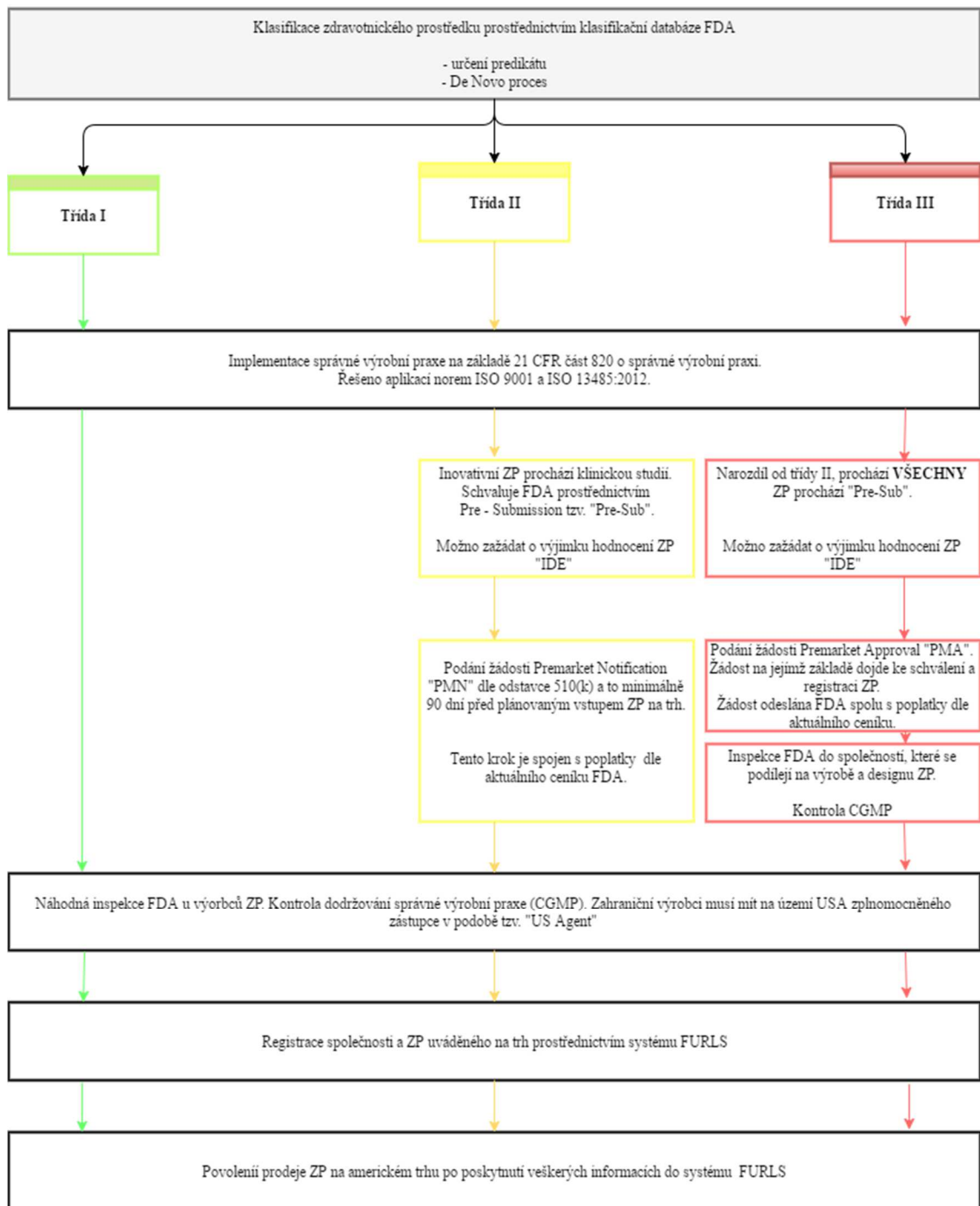
USA existují dvě hlavní cesty, které lze využít při uvádění zdravotnického prostředku na trh. Jednou z cest je prostřednictvím PMA (*premarket approval*), které vyžaduje, aby zdravotnický prostředek podstoupil klinické zkoušky. Klinické zkoušky pak slouží jako důkaz, na jejichž základě je výrobce schopen prokázat přiměřenou jistotu o bezpečnosti a účinnosti prostředku. Kromě nařízených klinických zkoušek FDA provádí své vlastní studie a to za účelem sledování výkonnosti zdravotnických prostředků, zkoumání

³ zákon Food, Drug and Cosmetic Act z roku 1976

nežádoucích příhod a možných rizik pro pacienty. Tato chráněná data obsahují registry Medicare a Medicaid.

Druhou cestou je podání tzv. 510(k) oznámení, které prokazuje, že nově příchozí zdravotnický prostředek na trh je v podstatě ekvivalentní zařízení, které je již uvedeno na trhu. Tím že nově uváděný prostředek prokáže podstatnou rovnocennost s tzv. predikátem, není již potřebná aplikace PMA. Podstatná rovnocennost se stanovuje porovnáním výkonu a vlastností nového zdravotnického prostředku s vlastnostmi predikátu.

Druhá varianta, podáním 510(k), je mnohem levnější a časově méně náročná oproti první variantě, prostřednictvím PMA [3]. FDA však jako dohlížející orgán může výrobcům zdravotnickým prostředkům třídy II a III nařídít provedení poregistrační studie. Podání 510(k) je vyžadováno ve třech případech. Prvním z nich je, když je uváděn na trh zdravotnický prostředek poprvé. Druhým případem je inovace již uvedeného zdravotnického prostředku, která může ovlivnit účel použití. Posledním třetím případem, kdy je vyžadováno 510(k) je provedení zásadních změn již u uvedeného prostředku na trh, které budou mít vliv na původní zamýšlené použití výrobku [11]. Celý proces uvádění na trh je shrnut v obrázku 1.



Obrázek 1: Proces uvedení zdravotnického prostředku na trh v USA [12]

FDA monitoruje celý životní cyklus zdravotnických prostředků za pomoci databáze a programů k tomuto účelu určeným. V centrální databázi jsou uchovávány veškeré záznamy spojené s premarket informacemi. Zahrnuje klinické studie a další, informace týkající se uvedení zdravotnického prostředku na trh a po-tržní informace, kde jsou uvedeny veškeré nežádoucí příhody včetně jejich náprav. Databáze umožňuje porovnávání zdravotnických prostředků, které mají podobné klinické a technické řešení [13].

Velice důležitou součástí je systém dohledu nad trhem se zdravotnickými prostředky, který dohlíží na bezpečnost. Objeví-li se po uvedení prostředku na trh identifikovatelný problém, mohou být realizována nápravná opatření v podobě změny označení prostředku, změny návodu k použití, zlepšení proškolení koncových uživatelů prostředku. Pokud nedojde k odstranění problému je zdravotnický prostředek stažen z trhu [3]. Po uvedení na trh FDA monitoruje zdravotnické prostředky včetně hlášených nežádoucích příhod ze strany výrobců a koncových uživatelů prostřednictvím programu *Medical Device Reporting* (MDR). *Medical Device Surveillance Network* (MedSun) a *Epidemiology Initiative Network* (MDEpiNET) pomáhají identifikovat a řešit problémy v oblasti bezpečnosti, postupů a epidemiologických metod [14]. Zdravotnický prostředek vstupuje na trh dle regulace, která je spjata s jeho klasifikací.

1.2.1 Klasifikace zdravotnických prostředků

Každý ze zdravotnických prostředků vstupující na USA trh musí být zařazen na základě „hodnocení o bezpečnosti a účinnosti“ do jedné ze tří příslušných rizikových tříd. Klasifikace je dána dle rizika, které daný zdravotnický prostředek představuje a je nezbytná ke správnému nasměrování posouzení shody [13]. Většina zdravotnických prostředků je zařazena do klasifikační třídy dle odpovídajícího popisu prostředku ve směrnici 21 CFR v částech 862– 892.

FDA v současné době registruje více jak 1700 druhů zařízení a člení je do šestnácti panelů, dle jejich specializace. Zdravotnický prostředek by měl splňovat definici v nařízení obsaženou ve směrnici 21 CFR Part 862 – 892, kde je uveden obecný popis včetně zamýšleného použití prostředku. Třída, ke které zdravotnický prostředek patří a informace o marketingových požadavcích [14]. FDA spravuje klasifikační databázi zdravotnických prostředků. Klasifikaci prostředků rozdělujeme podle míry rizika do tří skupin, a to na s nízkým, středním či velkým rizikem [15].

Klasifikační riziková třída I, představuje zdravotnické prostředky s nízkým rizikem onemocnění či úrazu pacienta. Do této skupiny patří například chirurgické obvazy, latexové rukavice a dentální nástroje. Třída I podléhá oproti třídě II, III pouze všeobecným kontrolám. Všeobecnými kontrolami se rozumí registrace u FDA pře uvedením na trh, dodržení správného značení „*label*“ prostředku, dodržování správných výrobních postupů (GMP) a postmarket požadavek je sledování prostředku po uvedení na trh a podávání hlášení FDA v podobě *medical device reporting* (MDR). Mnoho zařízení třídy I je osvobozeno od požadavků spojených se systémem kvality (QS) [16, 17]. U rizikové třídy I, jsou téměř všechny zdravotnické prostředky osvobozeny od premarket přezkoumání. Na tuto skupinu prostředků se vztahují obecné kontrolní podmínky a většina z nich je také osvobozena od GMP [13].

Do II třídy jsou zařazeny všechny zdravotnické prostředky, u kterých, dle platných právních předpisů nejsou všeobecné kontroly postačující k prokázání bezpečnosti a účinnosti prostředku. Spadají sem všechna zařízení představující mírné riziko pro pacienta či prostředky se specifickými ovládacími prvky. Mohou zahrnovat požadavky

na zvláštní označení, povinné výkonnostní standardy a dohled nad fungováním prostředku. Příkladem zdravotnických prostředků třídy II jsou infúzní pumpy, elektrické vozíky a chirurgické roušky. V současné době podléhá 15% ze všech prostředků zařazených do třídy II speciálním kontrolám. Veškerá zařízení spadající do této třídy podléhají oznámení premarket prostřednictvím zákona⁴ v části 510(k) oznámení, ale i u této třídy prostředků existují výjimky, které mohou být osvobozeny od regulace. U třídy II se provádí kromě všeobecných kontrol i kontroly speciální.

Do klasifikační třídy III spadají všechny zdravotnické prostředky, které nemohou být zařazeny do třídy I z důvodu nedostačujících informací o bezpečnosti a účinnosti prostředku a zároveň nemohou být zařazeny do třídy II, pro dostatek informací o bezpečnosti a účinnosti speciálních ovládacích prvků. Jinými slovy všeobecné kontroly a speciální kontroly nejsou postačující k prokázání bezpečnosti a účinnosti zdravotnického prostředku třídy III. Do třídy III spadají zařízení, která jsou život podporující nebo udržující a všechna zařízení, která představují velké nebo potenciálně nepřiměřené riziko onemocnění nebo poranění pacienta. Příkladem pro klasifikační třídu III jsou diagnostické testy HIV, automatizovaný externí defibrilátor, pulsní generátor a ortopedické implantáty.

Veškerá nová zařízení uváděna na trh, která nespádají do třídy I nebo II jsou automaticky zařazeny do rizikové třídy III, která vyžaduje PMA schválení. Výrobce však může požádat o překlasifikování takového prostředku [18]. Více než 80% prostředků vstupuje na trh prostřednictvím 510(k) oznámení, u kterého FDA vyhodnocuje prokázání podstatné rovnocennosti k predikátu [16, 17].

Dále můžeme dělit zdravotnické prostředky dělit s ohledem na rok vstupu na trh, a to na „před rokem – 1976“, kterým je umožněno vstoupit na trh bez předchozího přezkoumání FDA a na „po roce – 1976“. Prostředky uvedené po roce 1976, které jsou technické méně složité a představují nízké riziko a prokáží podstatnou rovnocennost s již na trh uvedeným zdravotnickým prostředkem tzv. „predikátem“, projdou oznamovacím procesem 510(k). Oproti tomu zdravotnické prostředky se středním a vysokým rizikem podstupují schválení prostřednictvím PMA, obsahující údaje prokazující přiměřenou jistotu bezpečí a účinnosti a to oproti 510(k) již zahrnuje klinické zkoušky [19].

V USA existuje databáze klasifikace produktů. Tato databáze je veřejná a poskytuje velké množství informací o zdravotnických prostředcích a vhodných regulačních postupech pro různé zdravotnické prostředky. Kromě bližších informací o konkrétním zdravotnickém prostředku, zde také nalezneme kód produktu, to bývají tři písmena. Dále je zde uvedena riziková třída daného prostředku a typ podání žádosti, kterým výrobce žádá o zařazení zdravotnického prostředku do komerčního prodeje. Pro názornou ukázkou jaké informace obsahuje databáze klasifikace produktů, je v tabulce 1 použit konkrétní zdravotnický prostředek, a to infúzní pumpu [20].

⁴ zákon Food, Drug and Cosmetic Act z roku 1976

Tabulka 1: Ukázka z veřejné databáze FDA klasifikace produktů, infuzní pumpa [21]

Zařízení	Pumpa infuzní
Popis regulace	Infuzní pumpa
Speciální zdravotnická regulace	Všeobecná
Panel přezkoumání	Všeobecný
Kód produktu	FRN
Recenze premarket	FDA prostřednictvím „panelu“ zdravotnických prostředků určí, jakou cestou bude uváděný ZP regulován.
Typ podání	510(k)
Číslo regulace	880.5725
Klasifikační třída	2
Celkový životní cyklus produktu (TPLC)	TPLC zpráva kód produktu
Osvobození od správné výrobní praxe (GMP)?	Ne

FDA přidělí zdravotnickému prostředku celkem deset znaků. Kód produktu je přidělen v podobě tří písmen. Zbylých sedm znaků přidělených FDA jsou čísla, která určují regulační číslo, které identifikuje predikát. U zdravotnických prostředků, u kterých není nalezen predikát (do současné doby není na trhu takový výrobek), pak je použita směrnice 513(g) pro klasifikaci zdravotnického prostředku nebo je stanoven tzv. „*De Novo process*“ [22].

1.2.2 De Novo proces

De novo proces se používá pro nové zdravotnické prostředky, které nemají na trhu predikát. Tyto prostředky automaticky spadají do rizikové třídy III. De novo proces vyžaduje více informací a dat od výrobců než tradiční 510(k), ale zároveň obsahuje méně informací než schválení prostředku prostřednictvím PMA. Výrobce může do 30 dní podat žádost na přerazení do třídy rizika II nebo I. FDA má 120 dní na to, aby vydalo rozhodnutí o klasifikaci zdravotnického prostředku. Zdravotnické prostředky, které jsou klasifikovány do rizikové třídy I nebo II prostřednictvím de novo procesu mohou být uváděna na trh a sloužit v budoucnu jako predikát nově přichozím prostředkům při premarket 510(k) oznámení.

Existují dvě varianty pro de novo proces a to:

1. Varianta: Výrobci, kteří podali přezkoumání zdravotnického prostředku prostřednictvím 510(k) oznámení a rozhodnutí FDA bylo NSE – není podstatně rovnocenný s predikátem. Výrobci mohou do 30 dní od obdržení rozhodnutí o NSE předložit FDA de novo žádost.
2. Varianta: Když výrobce vyhodnotí, že pro jeho zdravotnický prostředek není zatím na trhu vhodný predikát, na kterém by bylo možno prokázat podstatnou

rovnocennost, může podat výrobce FDA rovnou de novo žádost, aniž by nejprve podstoupil proces 510(k) se stanoviskem NSE.

Po obdržení de novo žádosti FDA přiřadí žádosti jedinečné číslo „*DEN number*“. První z čísel přiřazených žádosti označují den podání žádosti, poté následují dvě číslice, které označují rok, ve kterém byla žádost přijata. Poté následují ještě čtyři číslice představující pořadové číslo žádosti pro daný rok. Takže de novo žádost podána 21. 4. 2017 bude mít následující jedinečné číslo: DEN 21170001. FDA pošle potvrzovací dopis vlastníkovvi de novo procesu do jednoho týdne po obdržení žádosti [22].







1.2.3 21 CFR Part 820

Veškeré zdravotnické prostředky, vstupující na americký trh musí splňovat požadavky systému kvality dle směrnice 21 CFR Part 820. Výrobci musí ustanovit a dodržovat systém kvality, který zajistí, že zdravotnické prostředky splňují veškeré stanovené požadavky a specifikace. Požadavky na systém kvality, určující současné správné výrobní postupy (CGMP), jsou kontrolovány u výrobců při inspekcích FDA, kde je kontrolována shoda systému kvality s požadavky CGMP. Nevztahuje se na skupinu zdravotnických prostředků, které jsou vyňaty na základě předpisů o klasifikaci zdravotnických prostředků 21 CFR Part 862 - 892 z požadavků CGMP. Tyto prostředky podléhají obecným požadavkům týkajících se záznamů dle 21 CFR Part 820.180 [23].

1.2.4 Časový harmonogram procesu uvádění na trh v USA

Jak již bylo zmíněno výše, na každou rizikovou třídu zdravotnických prostředků jsou kladeny jiné nároky při procesu uvádění na trh. Doba procesu schvalování zdravotnického prostředku včetně orientační finanční a administrativní zátěže výrobce uvádí tabulka 2.

Tabulka 2: Regulační proces zdravotnických prostředků na trhu v USA [12]

Klasifikace ZP	Délka celého schvalování	Doba platnosti schválení ZP	Složitost procesu	Celkové náklady
Třída I	1 měsíc	∞	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
Třída II	3 - 6 měsíců	∞	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
Třída III	18 - 30 měsíců	∞	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 

1.3 Regulace dle klasifikace

Kontroly bezpečnosti a účinnosti jsou rozdělené na všeobecné kontroly, speciální kontroly a premarket schválení. Bližší specifika a způsob regulace pro každou třídu rizika jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Způsob regulace a podání žádosti dle klasifikace ZP [12]

Klasifikace ZP	Míra rizika	Příklad ZP	Regulace	Podání žádosti
Třída I	Nízká	Obvazový materiál	Všeobecná	Registrace u FDA
				510(k) nutná pouze při specifických požadavcích
Třída II	Střední	Angioskop	Všeobecná	Registrace u FDA
			Speciální 510 (k)	510(k), není-li ZP osvobozen
				IDE možné
Třída III	Vysoká	Pacemaker Kochleární implantát Náhrady kyčelního kloubu kov na kov, některé zubní implantáty	Všeobecná	Registrace u FDA
			PMA	PMA
			HDE	HDE
				510(k) oznámení

1.3.1 Regulace zdravotnických prostředků s nízkým rizikem

Mnoho zdravotnických prostředků, které spadají do skupiny, která představuje nízké riziko pro koncového uživatele, například obvazový materiál a vaky na led, mohou být uváděny na trh po registraci, kterou FDA požaduje po každém zdravotnickém prostředku bez rozdílu klasifikační třídy před uvedením na trh. Všechna zařízení s nízkým rizikem jsou osvobozena od přezkoumání a výrobce nemusí FDA předkládat žádost o premarket. Přezkoumání podléhají však všeobecným požadavkům FDA.

1.3.2 Regulace zdravotnických prostředků se středním a vysokým rizikem

Většina zdravotnických prostředků spadajících do klasifikační třídy s rizikem středním a vysokým, musejí krom samotné registrace u FDA získat také schválení před uvedením na trh. To je FDA uděleno, pokud výrobce splňuje veškeré zákonné premarket požadavky. Pro tuto skupinu zdravotnických prostředků existují dva způsoby uvádění na trh dle FDA.

Prvním způsobem je předložení klinické studie, kterou výrobce předkládá v premarket přezkoumání (PMA). Klinická studie dokazuje přiměřenou jistotu, že zdravotnický prostředek je bezpečný a účinný. Obecně se dá říct, že proces PMA je používán pro všechny nové vysoce rizikové zdravotnické prostředky a výsledkem procesu PMA je povolení FDA, které se nazývá schválení [24].

Druhým způsobem, jak uvést tuto třídu zdravotnických prostředků na trh, je prostřednictvím podání 510(k) oznámení, které je kratší a méně nákladné než první způsob, prostřednictvím PMA. Předložení 510(k) oznámení má prokázat, že zařízení uváděné na trh je ekvivalentem zdravotnického prostředku, který je již legálně uveden na trhu tzv. predikát. Výrobce dokládá, že jeho nově uváděné zařízení má stejné předpokládané použití a technologické charakteristiky jako predikát. Klinické údaje, které prokazují bezpečnost a účinnost díky prokázání podstatné rovnocennosti dle predikátu nejsou vyžadovány. FDA poté žádost vyhodnotí, zda srovnání s predikátem je vhodné či nikoli. Blíže budou jednotlivé možnosti žádostí rozebrány v následující kapitole 2 a 3. Zásadní rozdíly mezi uváděním zdravotnického prostředku na trh prostřednictvím PMA a 510(k) jsou v tom, že při využití PMA, FDA vyhodnocuje, zda je nové zařízení dostatečně bezpečné a účinné pro zamýšlené použití. A při využití 510(k) žádosti, FDA vyhodnocuje, zda je zařízení v podstatě ekvivalentní k jinému zařízení, které již je uvedené na trhu a u kterého byla posouzena bezpečnost a účinnost již dříve [20].

Do března 2016 bylo uvedeno na trh prostřednictvím 510(k) 35% zdravotnických prostředků. Výjimka pro vstup na trh byla udělena 1% prostředků v podobě humanitárního osvobození. Dalších 63% zdravotnických prostředků bylo osvobozeno od premarket přezkoumání a zbytek vstoupil na trh prostřednictvím premarket přezkoumání. A 1% zdravotnických prostředků podstoupilo PMA [3].

1.4 Výjimky osvobozené od premarket požadavků

Existují výjimky zdravotnických prostředků, které jsou osvobozeny od přezkoumání PMA nebo 510(k) žádosti. Zdravotnické prostředky, kterých se osvobození od regulace týká, musí striktně splňovat dané podmínky.

1.4.1 IDE – investigativní osvobození

Osvobozeny mohou být zařízení, která mají být použita v klinických studiích s cílem shromáždit údaje o bezpečnosti a účinnosti během PMA. Nemusí předkládat PMA nebo žádost 510 (k). K investigativním studiím patří i klinické hodnocení týkající se některých úprav nebo změn zamýšleného použití zdravotnických prostředků již legálně uvedených na trh. Všechna zařízení musí mít schválené osvobození IDE před zahájením studie. Schválení IDE umožňuje zdravotnickému prostředku, že bude dodáno, aniž by splňoval ostatní požadavky dle zákona Food, Drug and Cosmetic Act (FD & C Act), které by se vztahovaly na prostředky v komerční distribuci. Zároveň dochází k osvobození od nařízení o systému jakosti (QS) s výjimkou požadavků na ovládací prvky konstrukce „*design controls*“ dle 21 CFR 820.30. [25].

1.4.2 HDE – humanitární osvobození

Zdravotnické prostředky podléhající humanitárnímu osvobození, jsou prostředky, kterými se neléčí více jak 4000 pacientů ročně. A náklady spojené s výzkumem a vývojem by byly vyšší než tržní výnosy. Jsou to převážně zdravotnické prostředky léčící vzácné onemocnění a poruchy. Žádost pro HDE se podobá formou a obsahem PMA, akorát je prostředek osvobozen od požadavků na efektivitu a nejsou nutné výsledky z klinických zkoušek, které jinak prokazují účinnost pro zamýšlené použití [26].

Klinické studie, které by byly provedeny u těchto prostředků, by nebyly všehpřijímající a reálně aplikovatelné s ohledem velikosti populace na kterých je používána. Tato skupina zdravotnických prostředků je schvalována k uvedení na trh na základě prokázání pravděpodobných přínosů“ [13].

1.5 Systém jedinečné identifikace prostředku (UDI)

Důvodem vzniku systému UDI bylo zajištění transparentnosti a bezpečnosti používaných zdravotnických prostředků po celém světě. Systém jedinečné identifikace prostředku, UDI (*Unique Device Identification*), je systém, díky kterému se posílí možnost dohledatelnosti zdravotnických prostředků [27].

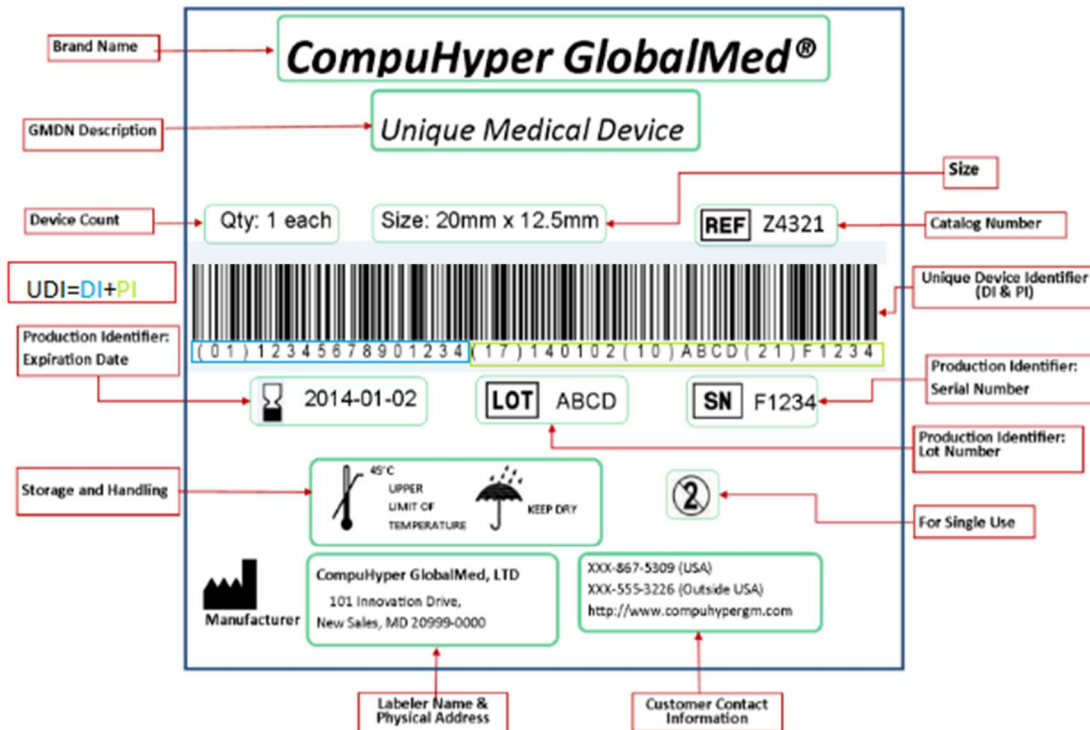
FDA je schopno identifikovat veškeré zdravotnické prostředky na trhu, díky databázi (GUDID), a to po celou dobu jejich distribuce. UDI představuje aktivní dozor nad trhem se zdravotnickými prostředky téměř v reálném čase pomocí běžné elektronické

informace. Databáze uchovává veškeré informace pouze o samotném prostředku nikoli o pacientech či zdravotnických zařízeních, kde je prostředek používán. Databáze je spravována FDA. Národní knihovna medicíny spolu s FDA vytvořila portál AccessGUDID, aby údaje z databáze GUDID byly dostupné pro veřejnost. Tento portál je stále ve vývoji.

Systém jedinečné identifikace prostředku se skládá ze dvou částí a to:

- Identifikátor zařízení (DI) – představuje jedinečný číselný nebo alfanumerický kód, který je vždy specifický pro danou verzi přístroje nebo modelu
- Produktový identifikátor (PI) – číselné nebo alfanumerické kódy, které jsou schopny identifikovat výrobní informace o přístroji.
 - Tyto informace mohou zahrnovat: číslo šarže, pořadové číslo, expirační doba, datum výroby přístroje. UDI = DI + PI.

Přidělování UDI kódů mají na starosti akreditované agentury (v současné době jsou tři). Každý výrobce ještě před uvedením svého zdravotnického prostředku na trh musí zažádat o svůj vlastní kód pro daný model zdravotnického prostředku. Tento kód musí být umístěn na viditelném místě přímo na zdravotnickém prostředku, dovolí-li to jeho velikost. U malých prostředků je kód umístěn na obal. Tento systém neslouží pouze pro Ameriku či Evropu, ale pro zdravotnické prostředky uvedené na trh kdekoli na světě. Díky UDI by mělo dojít k lepší evidenci nežádoucích příhod a řešení těchto příhod nápravnými opatřeními. Obrázek 2 ukazuje štítek UDI s popisem jednotlivých údajů.



Obrázek 2: Příklad UDI štítku zdravotnického prostředku [28]

Systém UDI byl zaveden jako první u zdravotnických prostředků představující nejvyšší riziko pro koncové uživatele, tedy třídy III. Časový harmonogram dle FDA k zavádění UDI pro jednotlivé třídy znázorňuje následující tabulka [28, 29].

Tabulka 4: Časový harmonogram zavádění UDI [27]

Zdravotnické prostředky	Datum začátku dodržování UDI
Třída III (zahrnuje I/LS) ⁵	24. září 2014
Implantabilní ZP, život podporující ZP, (Třída II, třída I a neklasifikované)	24. září 2015
Třída II (jiné než I/LS) ⁵	24. září 2016 (odloženo na 24. září 2018)
Třída I nebo neklasifikované (jiné než I/LS) ⁵	24. září 2018

1.6 Nedostatky v regulaci zdravotnických prostředků

Autoři Heneghan a Thompson poukazují na nedostatky v současné úpravě regulace zdravotnických prostředků. Poukazují na komplikace vzniklé s prsními implantáty *Poly Implant Prosthese* (PIP) a kyčelními implantáty z materiálu kov na kov (MoM). Studie provedená u žen s prsními implantáty PIP prokázala, že u těchto žen byly nalezeny stovky drobných částí těžkého kovu wolframu v prsní tkáni. Jako viníka označují schválení přes 510(k) oznámení, které označují jako nedostačující.

Případů kdy zdravotnický prostředek poškodil zdraví pacienta, se stále navyšuje. V období 2007 až 2010 došlo k více než dvojnásobnému navýšení vyřazených zdravotnických prostředků z trhu s klasifikací se středním nebo vysokým rizikem. *Institut of Medicine* doporučil FDA, aby zdravotnické prostředky přestaly být regulovány prostřednictvím schvalovacího procesu 510(k). Schvalovací proces by měl zaručit bezpečnost a účinnost v celém životním cyklu prostředku. Tím by se dalo předejít právě odstraněním schvalování přes 510 (k) oznámení a především u všech implantátů by bylo požadováno schválení PMA. Součástí schvalovacího procesu by byly klinické studie.

Problémy ve schvalování „podstatné rovnocennosti“ přetrvávají již desetiletí. V roce 1976 bylo v USA uvedeno na trh mnoho zdravotnických prostředků. Výrobci tedy stačí najít predikát, který byl uveden na trh před rokem 1976 a může FDA požádat o schválení méně zatěžující cestou, a to právě přes 510 (k) oznámení, u kterého nejsou vyžadovány

⁵ Implantabilní/život podporující

klinické zkoušky. Výrobce pouze prokazuje, že jeho prostředek je „v podstatě ekvivalentní“, zařízení, které je již uvedeno na trhu.

Během regulačního procesu v USA méně než jedna třetina zdravotnických prostředků podstoupila randomizované studie. Z toho pouze polovina klinických zkoušek prošla kontrolou. Oproti novým lékům, kde jsou vyžadovány randomizované kontrolované studie, u zdravotnických prostředků k získání povolení regulačních orgánů i přes přísnější kontrolu během PMA procesu je požadována jedna kontrolovaná studie, ale nemusí být randomizovaná [30].

Na problémy týkající se zdravotnických prostředků a jejich závažné důsledky poukazují také Mier a Roberts [31]. Těžká zranění a dokonce i úmrtí mají na svědomí kyčelní implantáty kov na kov (*metal on metal*, MoM). Tyto kyčelní náhrady byly implantovány u více jak milionů pacientů, z nichž mnozí utrpěli vážnou újmu na zdraví a byla nutná reimplantace. Jen v USA se odhaduje, že 500.000 pacientů obdrželo tyto zdraví ohrožující implantáty [32].

Autoři Sorenson a Drummond ve svém článku popisují, že regulační systém v USA je považován za příliš pomalý a drahý, proto je Evropský trh často vnímán jako nadřazený oproti americkému. A to především z hlediska nových vysoce rizikových technologií jako jsou např. koronární stenty a umělé kloubní implantáty. Nicméně i evropský trh čelí kritice [14].

V článku vydaném v *British Medical Journal*, Freemantle tvrdí, že současný evropský regulační systém pro zdravotnické prostředky, především *Conformité Européenne* (CE), je neadekvátní pro technologie, které mají vliv na nemocnost, úmrtnost a zdraví související s kvalitou života. Poukazuje na netransparentnost rozhodovacích procesů a nedostatečný dohled nad fungujícím trhem, aby byla zajištěna bezpečnost a dlouhodobá výkonnost zdravotnických prostředků. Evropská komise uvádí potřebu přizpůsobit evropský regulační rámec, aby byla zajištěna bezpečnost pacientů. Zatímco zvýhodňuje inovace. Pochybnosti o současných regulačních postupech vyvolaly nežádoucí příhody popsané výše [33].

1.7 Regulace zdravotnických prostředků v EU a členských státech

Výroba a distribuce zdravotnických prostředků zaměstnává momentálně v EU 575 000 obyvatel. Průmyslové odvětví je zastoupeno 25 000 firmami, z toho 95% tvoří malé a střední podniky a celkový obrat průmyslu se pohybuje okolo 100 mld. € ročně [34]. V roce 1990 Evropská Unie začala regulovat trh se zdravotnickými prostředky členských států, do té doby měl každý ze států EU svůj vlastní přístup. Ve stejném roce

byla stanovena regulace zdravotnických prostředků vydáním evropských směrnic^{6 7 8}. Vydáním směrnic byl jasně stanoven postup, za jakých podmínek může být zdravotnický prostředek uveden na „interní trh“ v Evropě. Prostřednictvím ochranné známky CE (*Conformité Européenne*) je možné doložit posouzení zdravotnického prostředku ještě před jeho uvedením na trh v EU [35].

Směrnice vydané EU rozdělují zdravotnické prostředky do tří skupin. Do první skupiny spadají obecné zdravotnické prostředky, které se dále člení do rizikových tříd, a to I, IIa, IIb a III. Skupina druhá je tvořena aktivními implantabilními zdravotnickými prostředky a třetí, poslední skupina, je tvořena diagnostickými zdravotnickými prostředky in vitro. Uvádění zdravotnického prostředku je složitý proces, regulovaný mnoha orgány a legislativními požadavky.

Proces schvalování zdravotnických prostředků třídy I podléhá v každém členském státě určeným regulačním orgánem zvané kompetentní autoritě (CA). Během schvalovacího procesu rozlišujeme dva pojmy, prvním z nich je registrace a druhým notifikace.

Registraci zdravotnického prostředku, je-li zemí vyžadována, provádí výrobce respektive zplnomocněný zástupce s místem působení na tuzemském území. Registrací je myšleno, podání žádosti, která povoluje vstup zdravotnického prostředku na tuzemský trh. Všechny nově vstupující zdravotnické prostředky musí samozřejmě kromě registrace splňovat veškeré požadavky ustanovené legislativou. Poté kompetentní autorita (daného členského státu, kam zdravotnický prostředek vstupuje), vydá souhlas s uvedením prostředku na trh. Naproti tomu při notifikaci, eviduje kompetentní autorita data o technických specifikacích či jiných důležitých informacích daného zdravotnického prostředku až po uvedení na trh. Každý výrobce určí zplnomocněnou osobu v případě, je-li sídlo na území mimo členské státy Evropské unie [13, 36].

Zdravotnické prostředky vyšší rizikové třídy podstupují klinickou zkoušku, na výsledky z těchto zkoušek dohlíží kompetentní autority. Do procesu uvádění zdravotnického prostředku vstupují notifikované osoby jako dozorčí orgán zajišťující komplexní bezpečnosti trhu se zdravotnickými prostředky. Notifikované osoby jsou autorizované osoby veřejnou mocí pověřené k tomu, aby verifikovaly, že výrobce zdravotnických prostředků v tomto procesu nepochybil. Nedojde-li k pochybení výrobce, notifikovaná osoba vydá certifikát, na jehož základě může výrobce přistoupit k vydání prohlášení o shodě. Po vydání prohlášení o shodě následuje označení zdravotnického prostředku CE a výrobce může zahájit uvádění prostředku na trh v jakémkoli z členských států Evropské unie.

Zdravotnické prostředky s nízkým rizikem od tohoto procesu bývají osvobozeny, ale musí splňovat veškeré požadavky dané legislativou. Pokud ZP s nízkým rizikem splňují

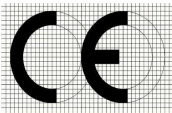
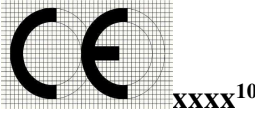
⁶ Směrnice Evropské rady a parlamentu 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích

⁷ Směrnice Evropské rady a parlamentu 90/385/EHS o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích

⁸ Směrnice Evropské rady a parlamentu 98/79/ES o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro

dané požadavky, je jim vydán ES certifikát o posouzení shody. U zdravotnických prostředků třídy I, výrobce vydává prohlášení o shodě sám bez účasti notifikované osoby. Po sepsání ES prohlášení o shodě⁹ si výrobce může označit výrobek značkou CE. Poté prostředek může být uveden na trh, ve kterémkoli členském státě Evropské unie [36, 37]. Rozdíly v označení CE u jednotlivých klasifikačních tříd zdravotnických prostředků v EU uvádí tabulka 5.

Tabulka 5: Rozdíl v označení CE u klasifikačních tříd ZP [vlastní zpracování]

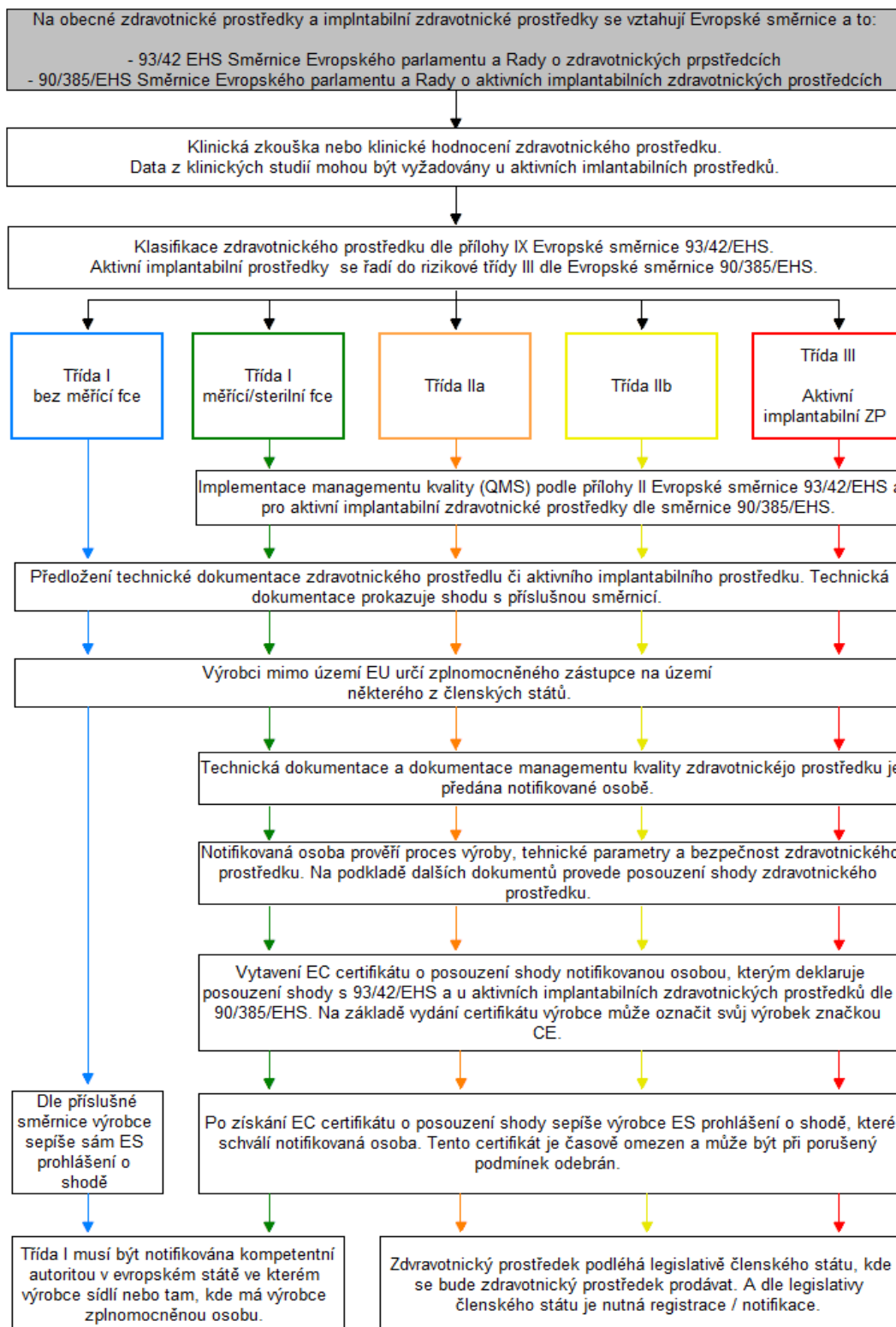
<p>Označení pro: Třidu I nesterilní a bez měřicí funkce</p>	<p>Označení pro: Třidu I se sterilní a měřicí funkcí Třídy IIa, IIb a III</p>
	

Zdravotnickému prostředku nesoucímu řádné označení CE, nemohou členské státy bránit ve volném pohybu na jednotném vnitřním trhu, až na drobné výjimky, jako je např. ochranná doložka. Pokud se však po uvedení zdravotnického prostředku objeví nějaké skutečnosti, ze kterých bude zřejmé, že výrobce při posuzování shody pochybil, bude to dále řešeno prostřednictvím institutu tzv. nesprávného připojení označení CE [38].

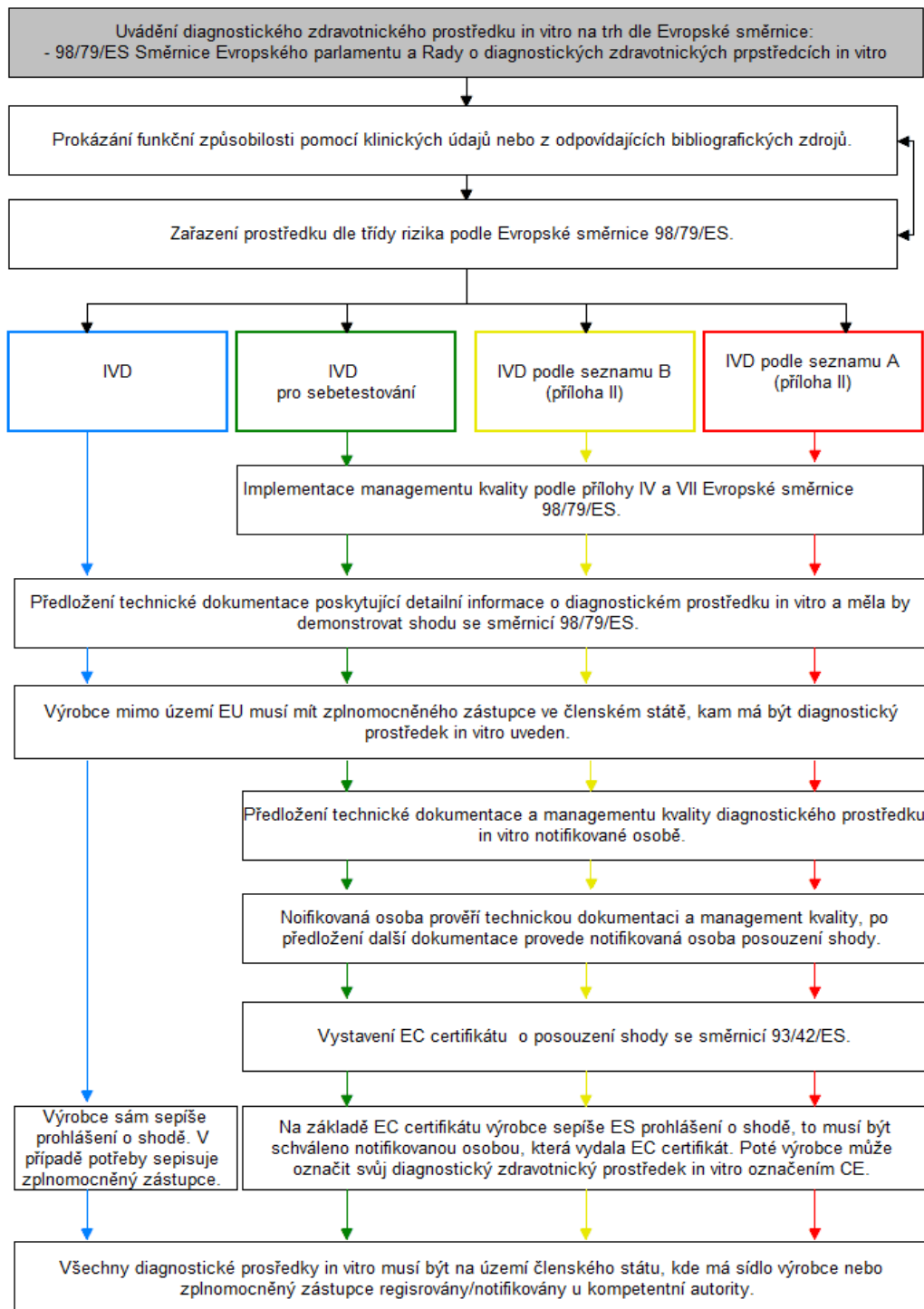
Vývoj technologií jde stále kupředu a množství zdravotnických prostředků se neustále zvyšuje. V EU je množství požadavků kladených na výrobce před uvedením zdravotnického prostředku na trh mírnější oproti USA. Celý proces uvedení zdravotnického prostředku na trh je znázorněn níže v obrázku 3 a to pro obecné zdravotnické prostředky a aktivní zdravotnické prostředky. Směrnice Evropské unie rozlišují diagnostické prostředky in vitro (IVD), jejich proces uvádění na trh je znázorněn v obrázku 4 [39].

⁹ Prohlášení o shodě je dokument, ve kterém výrobce na svou zodpovědnost deklaruje vůči všem třetím stranám, že jím vyrobený ZP splňuje veškeré požadavky harmonizovaných technických předpisů na něj kladené a tyto zároveň v dokumentu jasně označí.

¹⁰ Číslo notifikované osoby, která provedla posouzení shody



Obrázek 3: Proces uvedení ZP a aktivního implantabilního prostředku na trh v EU [40]













Obrázek 4: Proces uvedení diagnostického prostředku in vitro na trh v EU [40]









1.7.1 Časový harmonogram procesu uvádění na trh v EU

Klasifikace zdravotnických prostředků v EU se od té v USA nepatrně liší. Doba procesu schvalování zdravotnického prostředku včetně orientační finanční a administrativní zátěže výrobce uvádí následující tabulky 6 a 7.

Tabulka 6: Regulační proces zdravotnických prostředků v EU [40]

Klasifikace ZP	Délka celého schvalování	Doba platnosti CE	Registrace	Složítost procesu	Celkové náklady
Třída I - neměřicí - nesterilní	< 1 měsíc	∞	-	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
Třída I - měřicí - sterilní	3-5 měsíců	3 roky	2 měsíce	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
Třída IIa	3-5 měsíců	3 roky	2 měsíce	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
Třída IIb	3-6 měsíců	3 roky	2 měsíce	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
Třída III	6-9 měsíců	3 roky	2 měsíce	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 

Tabulka 7: Regulační proces diagnostických zdravotnických prostředků in vitro v EU [40]

IVD	Délka celého schvalování	Doba platnosti CE	Registrace	Složitost procesu	Celkové náklady
IVD	< 1 měsíc	∞	-	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
IVD (sebetestování)	3-5 měsíců	3 roky	2 měsíce	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
IVD seznam A (příloha II)	3-5 měsíců	3 roky	2 měsíce	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 
IVD seznam B (příloha II)	9-12 měsíců	3 roky	2 měsíce	jednoduchý komplexní 	nízké vysoké 

1.8 Regulace zdravotnických prostředků v ČR

Nejširší agendu v roli regulace zdravotnických prostředků v ČR vykonává Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), přestože má jako nadřízený orgán Ministerstvo zdravotnictví. Do regulace zdravotnických prostředků kromě již zmiňovaných orgánů vstupují i další úřady, které mají specifické kompetence. Zdravotnických prostředky jsou regulovány dle zákona č. 268/2014 Sb.¹¹, který přišel v platnost 1. 4. 2015.

Zdravotnický prostředek lze uvést na trh poté, co u něho byla stanoveným způsobem posouzena shoda s jeho vlastnostmi a s požadavky nařízení vlády č.54/2015 Sb.¹² (implementován do národní legislativy ze směrnice Rady 93/42/EHS). Výsledkem posouzení shody je potvrzení, že zdravotnický prostředek vyhovuje základním požadavkům, splňuje další relevantní požadavky (např. informace o použití) je označení zdravotnického prostředku značkou CE (s výjimkou individuálně zhotovených zdravotnických prostředků). Pro zajištění, že zdravotnické prostředky vyšších rizikových tříd jsou uváděny na trh v souladu se stanovenými technickými požadavky, se podílejí na procesu posouzení shody notifikované osoby, které vydávají certifikáty potvrzující, že zdravotnický prostředek dodržel stanovené postupy, a že byly splněny technické požadavky právních předpisů. Na základě vydání tohoto certifikátu posouzení shody, výrobce nebo jeho zplnomocněný zástupce vydá písemné ES prohlášení o shodě a označení svůj prostředku značkou CE. Zákon 268/2014 Sb. stanovuje povinnost:

„výrobci a zplnomocněnému zástupci podat žádost o notifikaci ZP, který uvádí na trh, nejpozději do 15 dnů ode dne jeho uvedení na trh podle §31 odst. 1 zákona č.

¹¹ Zákon č.268/2014 Sb. Zákon o zdravotnických prostředcích a o zákona č. 634/2004 Sb. o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů

¹² Nařízení vlády o technických požadavcích na zdravotnické prostředky

268/2014 Sb., distributorovi a dovozci podat žádost o notifikaci ZP nejpozději do 15 dnů ode dne jeho uvedení na trh nebo dodání na trh v České republice podle §33 odst. 1 zákona č. 268/2014 Sb.“.

Notifikace zdravotnického prostředku je nutná pro zapsání nově příchozího prostředku do Registru zdravotnických prostředků (RZPRO) [41].

1.9 Chystané změny v legislativě EU zdravotnických prostředků

Dne 15. června 2016 byla schválena Radou výboru Evropské unie dohoda o navrhovaném nařízení o zdravotnických prostředcích (*medical device regulation*, MDR), která byla dosažena s evropským parlamentem. Revize navržená Evropskou komisí v roce 2012 bude nově zavedena jako nařízení namísto směrnice. Evropská Rada důkladně revidovala návrhy komise a to z hlediska struktury a požadavků a ve svém konsolidovaném znění text projde právní analýzou a překlady do jazyků všech členských států. Nově vzniklý dokument týkající se regulace zdravotnických prostředků ze dne 27. června 2016 má rozsah 352 stran a je rozdělen do 10 ti kapitol a 16 ti příloh [42]. Zásadní změny shrnuje následující tabulka 8.

Tabulka 8: Zásadní změny legislativy EU [42]

Zásadní změny legislativa EU zdravotnických prostředků
Oblast působnosti nařízení se bude nově vztahovat i na nezdravotnické prostředky.
Dozor nad trhem se ZP po uvedení do komerčního oběhu bude vyžadovat pravidelné aktualizace.
Zvýšení sledovatelnosti ZP, přísnější kontroly nad distribucí ZP.
Zvýšení transparentnosti ZP pohybujících se na trhu pomocí databáze EUDAMED.
Zavedení kontrolních mechanismů pro posuzování shody.
Změna klasifikačních pravidel u některých ZP.
Zpřísnění pravidel vztahujících se na údaje klinických požadavků.
Základní požadavky na ZP budou nahrazeny za bezpečnostní a výkonnostní požadavky.
Nové požadavky na technickou dokumentaci ZP.

Oblast působnosti nařízení se bude nově vztahovat i na nezdravotnické prostředky: Nové nařízení bude rozšířeno o skupiny produktů bez zamýšleného lékařského účelu.

Jedná se o produkty, které jsou uvedeny v příloze XV a mají podobné rysy a míru rizika, jako zdravotnické prostředky. Jako příklad lze uvést kontaktní čočky, lasery pro obnovu povrchu pokožky.

Dozor nad trhem se zdravotnickými prostředky po uvedení do komerčního oběhu bude vyžadovat pravidelné aktualizace: Po uvedení zdravotnického prostředku na trh mají výrobci, zplnomocnění zástupci, dovozci či distributoři povinnost sledovat jejich prostředky uvedené do komerčního oběhu, tato povinnost je popsána v kapitole II nového nařízení. Bude vyžadována pravidelná aktualizace zpráv o bezpečnosti a to pro zdravotnické prostředky v rizikové třídě IIa, IIb a III.

Zvýšení sledovatelnosti a přísnější kontroly nad distribucí zdravotnických prostředků: Nařízení se také snaží zajistit efektivnější sledování a dohledávání zdravotnických prostředků a to v celém dodavatelském řetězci. To zabezpečí systém jedinečné identifikace prostředku (UDI). Systém UDI bude integrován do evropské databáze zdravotnických prostředků EUDAMED a tím také dojde k transparentnosti všech pohybujících se zdravotnických prostředků na trhu [42].

Evropská databáze EUDAMED bude poskytovat pacientům, zdravotnickým pracovníkům a široké veřejnosti komplexní informace o zdravotnických prostředcích, které jsou na trhu EU. U zdravotnických prostředků zařazených do rizikové třídy III a implantabilních prostředků, které nejsou zhotoveny na zakázku, musí výrobce sepsat shrnutí o bezpečnosti a klinické účinnosti, aby bylo zřetelné, k čemu je zdravotnický prostředek určen a zda je vhodný pro pacienty. Tento souhrn bude součástí dokumentace, která je předložena při posuzování shody. Po schválení musí být souhrnná zpráva nahrána do EUDAMEDu.

Zavedení kontrolních mechanismů pro posuzování shody: Požadavky týkající se klasifikace zdravotnických prostředků a posuzování shody byly značně rozšířeny. Nově jsou zavedeny mechanismy pro kontrolu posuzování shody pro zdravotnické prostředky rizikové třídy III a třídy IIb.

Změna klasifikačních pravidel u některých ZP: Klasifikační kritéria jsou stanovena v příloze VII nového nařízení. Nová pravidla týkající se zdravotnických prostředků rizikové třídy III:

- Veškeré neinvazivní prostředky určené pro použití in vitro, které jsou v přímém kontaktu s lidskými buňkami, tkáněmi nebo orgány odebíraných z lidského těla nebo lidských embryí před jejich implantací nebo podáním do těla spadají do třídy III.
- Nově budou zařazeny také do rizikové třídy III aktivní implantabilní prostředky či jejich příslušenství.
- Veškerá zařízení, které jsou určeny pro řízení, monitorování nebo přímo ovlivňují výkon aktivně implantabilních prostředků jsou zařazeny do třídy III.
- Software určený k poskytování informací o diagnóze nebo terapeutických účelech je zařazen ve třídě IIa, pokud mohou přímo či nepřímo způsobit smrt či nevratné poškození zdravotního stavu pacienta, poté spadají do rizikové třídy III.

- Dalším novým pravidlem je zařazení všech zdravotnických prostředků složených nebo obsahujících nanomateriál a představujících střední až vysoké riziko vnitřního ozáření do rizikové třídy III.
- Prostředky složené z látek či kombinací látek, které sloužící pro zavedení do lidského těla prostřednictvím tělních otvorů nebo aplikací na kůži, které jsou absorbovány nebo jsou lokálně rozptýleny v lidském těle, spadají do rizikové třídy III.
- Terapeutické přístroje s integrovanou diagnostickou funkcí, ovlivňující přístroje monitorující pacienta spadají do třídy III [42].

Zpřísnění pravidel vztahujících se na údaje klinických požadavků: Klinické hodnocení může být založeno pouze na klinických údajích podobného zdravotnického prostředku, u něhož může být prokázána rovnocennost k dotyčnému prostředku. Výrobce musí být schopen prokázat, že mají dostatečnou úroveň přístupu k datům zdravotnického prostředku, ke kterému prokazují rovnocennost. U implantabilních zdravotnických prostředků a u prostředků rizikové třídy III musí být provedeny klinické zkoušky. Klinická zkouška musí řešit účel použití, klinické přínosy a v neposlední řadě výkon a bezpečnost zdravotnického prostředku. Klinické zkoušky podléhají vědeckému a etickému přezkoumání. Základní požadavky na ZP budou nahrazeny za bezpečnostní a výkonnostní požadavky: Požadavky na informace o konstrukci a výrobní požadavky budou dodávány s přístrojem.

Nové požadavky na technickou dokumentaci ZP: Tyto požadavky jsou uvedeny v příloze II nového nařízení. Technická dokumentace musí obsahovat:

- Popis přístroje a specifikace
- Informace dodávané výrobcem
- Informace o návrhu a výrobě ZP
- Všeobecné bezpečnostní a výkonnostní požadavky
- Analýza a řízení rizik, riziko/benefit
- Ověření výrobku a validace

Novinky v regulaci zdravotnických prostředků představují normativní a závazné úkony, které musí být aplikované v celém rozsahu v celé EU [42].

1.9.1 Dopady nových nařízení EU na tuzemskou legislativu

Dopady na českou legislativu budou postupné. Časovou osu týkající se změn, můžeme rozdělit na dva časové úseky - na tříletý a pětiletý horizont. První změny, které proběhnou do tří let, jsou:

- Dojde ke zrušení nařízení vlády č.54/2015 Sb., o technických požadavcích na zdravotnické prostředky a nařízení vlády č.55/2015 Sb., o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky.
- Dojde k novelizaci vyhlášky č.61/2015 Sb., o stanovení výše náhrad výdajů za odborné úkony provedené Státním ústavem pro kontrolu léčiv podle zákona o

zdravotnických prostředcích a vyhlášky č.62/2015 Sb., o provedení některých ustanovení zákona o zdravotnických prostředcích.

- Zásadní změny zákona č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích

Novelizace zákona č.268/2015 Sb., bude obsahovat výrazné změny na kapitoly klinického hodnocení, registrací a notifikací, prodeje, RZPRO, vigilance, kontrol a správních deliktů. Dojde také k doplnění široké škály poplatků a to i za odborné a administrativní úkony.

Druhá změna, ke které dojde v průběhu pěti let:

- Zrušení nařízení vlády č.56/2015 Sb., o technických požadavcích na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro [43].

1.10 Global harmonization Task Force a International Medical Device Regulators Forum

Zdravotnické prostředky jsou používány po celém světě. Minimalizací bariér mezi trhy dojde k usnadnění obchodu a zlepšení dostupnosti nových technologií. Harmonizace vnitrostátních standardů snižuje náklady na implementaci předpisů. Organizace *Global harmonization task force* (dále jen GHTF), byla založena v roce 1992 ve snaze reagovat na rostoucí potřebu mezinárodní harmonizace v regulaci zdravotnických prostředků. Mezi zakládající země se řadí Austrálie, Kanada, Japonsko, Evropská unie a Spojené státy americké. Zástupci z těchto zakládajících členů byly rozděleny do tří oblastí a to: Evropa, Asie – Tichomoří a severní Amerika [44]. Hlavním úkolem GHTF bylo spojování mezinárodních standardů a dosažení větší jednotnosti regulačních postupů týkajících se bezpečnosti, výkonnosti a kvality zdravotnických prostředků [45].

GHTF byla rozdělena na čtyři studijní skupiny. Každá z těchto skupin má svůj úkol. První studijní skupina porovnává regulaci zdravotnických prostředků pro uvedení na trh po celém světě. Ze všech získaných informací izolují principy, které jsou vhodné pro harmonizaci. Tato skupina také zodpovídá za vývoj standardů pro premarket podání a harmonizaci požadavků na označování produktů. Studijní skupina číslo dvě zkoumá požadavky na hlášení nežádoucích příhod související se zdravotnickými prostředky. A dalším úkolem druhé skupiny je dohlížení nad zdravotnickými prostředky po jejich uvedení na trh tzv. dohled „post-market“. Za posouzení stávajících požadavků systému kvality a identifikaci zdravotnických prostředků odpovídá třetí studijní skupina. A konečně poslední, čtvrtá skupina, prověřuje postupy auditů u systému kvality [44].

Svou činnost tato organizace ukončila v roce 2012. Ve stejném roce vznikla organizace *International medical device regulators forum* (IMDRF). Jedná se o dobrovolnou skupinu, sdružující regulační orgány zdravotnických prostředků po celém světě, které se spojily, aby stavěly na základech organizace GHTF a urychlily tak mezinárodní harmonizaci právních předpisů. Toto nově vytvořené fórum bylo vytvořeno za účasti Austrálie, Brazílie, Kanady, Evropské unie, Japonska a Spojených států amerických. V roce 2013 se oficiálně připojila Čína [46]. Organizace *Global*

harmonization task force již neexistuje a byla trvale nahrazena výše zmiňovanou organizací IMDRF.

1.11 Translační dohoda o obchodu a investicích mezi EU a USA

Transatlantické obchodní a investiční partnerství (zkratka TTIP z anglického názvu *The Transatlantic Trade and Investment Partnership*). Je to dohoda mezi Spojenými státy americkými a Evropskou unií. Jedná se o navrhovanou dohodu o volném obchodu mezi Spojenými státy americkými a Evropskou unií. Jednání bylo zahájeno v červenci 2013 a přesný termín dokončení o vyjednávání nebyl určen. Pokud dojde k uzavření dohody, o které se stále ještě jedná, pomůže tak vzniku stovky tisíc pracovních míst. V roce 2014 se jednání TTIP o zdravotnických prostředcích zaměřilo na unikátní identifikační číslo prostředku (*Unique Device Identification, UDI*). Dále na regulaci podání produktu (RPS) a na jednotlivý audit zdravotnických prostředků (*Medical Device Single Audit Program, MDSAP*). Ve jmenovaných oblastech došlo k vyjasnění příslušných postojů a k lepšímu porozumění ve fungování regulačních systémů obou stran. Další jednání budou zaměřena na technickou úroveň [47]. V roce 2015 pokračuje jednání o zdravotnických prostředcích a obě strany dohody pracují na systémech identifikace. Dojde-li k vzájemnému souladu, tato identifikace zaručí, že v případě potřeby bude možné vyhledat všechny zdravotnické prostředky a to bez ohledu na to, kde byly vyrobeny. Tato možnost je zásadní v případě nutnosti stažení konkrétního zdravotnického prostředku z trhu [48].

Poslední jednání probíhalo mezi 3. - 7. říjnem v New Yorku. Bylo to již 15. kolo jednání. Mezi hlavní témata tohoto kola patřily odlišnosti v některých oblastech trhu zejména cla a usnadnění obchodu. Řešily se technické překážky obchodu a regulační kompatibilita trhu v klíčových odvětvích jako je automobilový průmysl, léčiva a zdravotnické prostředky. Mezi pokrok patří aktualizace stávající dohody o vzájemném uznávání správné výrobní praxe léků [49].

V současné době po zvolení nového amerického prezidenta, který se chce spíše soustředit na dvoustranné dohody s jednotlivými zeměmi, bylo jednání pozastaveno.

2 Regulace zdravotnických prostředků v USA

Jak již bylo zmiňováno v kapitole 1.2, pro zdravotnické prostředky existují v USA dvě cesty vstupu na trh. V této kapitole bude podrobně popsána regulace zdravotnických prostředků dle FDA požadavků, včetně potřebné dokumentace, která je nutná doložit při uvádění zdravotnického prostředku na trh prostřednictvím 510(k) a PMA přezkoumání.

2.1 Vstup na americký trh

Každý z výrobců, dovozců či jiných osob, které se chystají dodat zdravotnický prostředek do komerční distribuce, musí provést registraci u FDA spolu se zasláním seznam veškerých zdravotnických prostředků, které jsou dodávány na trh. Zdravotnické prostředky, které vyžadují notifikaci nebo schválení ještě před uvedením na trh, musí výrobce počkat na registraci daných výrobků a schválení a až teprve svůj výrobek uvést na trh. Přehled vývoje registračních poplatků uvádí následující tabulka 9.

Tabulka 9: Vývoj každoročních registračních poplatků u FDA [50]

Rok	2013	2014	2015	2016	2017
Poplatek	\$ 2,575	\$ 3,313	\$ 3,636	\$ 3,872	\$ 3,382

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, jsou dvě hlavní cesty vstupu zdravotnického prostředku na trh. První, méně časově a finančně náročná je prostřednictvím premarket 510(k) oznámení. Druhá cesta je časově i finančně náročná a představuje jí schválení pomocí Premarket Approval (PMA). Rozdíly u výše uvedených cest na trh je v tom, že u 510(k) přezkoumání FDA vyhodnocuje podstatnou rovnocennost nově přichozícího zdravotnického prostředku na trh s prostředkem, který je již legálně uvedený na trhu a probíhá formou srovnávání. Oproti tomu u PMA přezkoumání FDA vyhodnocuje přiměřenou jistotu o bezpečnosti a účinnosti zdravotnického prostředku a opírá se o nezávislé prokázání bezpečnosti a účinnosti [51].

Další nezbytností před vstupem nového prostředku na trh je zvolení US agenta, který představuje zástupce zahraničních firem a výrobců dovážejících své zdravotnické prostředky na americký trh. US agent musí mít trvalý pobyt v USA a možnost spolupráce s FDA během běžné pracovní doby. Představuje prostředník, který je schopen rychlé reakce a odpovědi, mezi FDA a zahraničním výrobcem [7].

Zodpovědným centrem pro regulaci zdravotnických prostředků je Centrum pro zařízení a radiologické zdraví (CDRH). Zdravotnické prostředky vstupující na americký trh podléhají všeobecným kontrolám před uvedením na trh. Mezi všeobecné kontroly (požadavky) patří:

1. Registrace výrobců, distributorů u FDA
2. Výpis/registrace všech zdravotnických prostředků, které mají být uváděny na trh
3. Zdravotnický prostředek musí být v souladu se správnými výrobními postupy (GMP)
4. Označení prostředku musí být v souladu s předpisy 21 CFR 801¹³ nebo 21 CFR 809¹⁴
5. Hlášení nežádoucích účinků zdravotnických prostředků prostřednictvím programu pro hlášení nežádoucích událostí MDR (*medical device reporting program*)

Zdravotnické prostředky rizikové třídy I podléhají nejmenšímu množství regulačních kontrol. Většina těchto prostředků bývá osvobozeno od premarket oznámení. Podléhají obecným kontrolám a obvykle bývají většinou osvobozeny od GMP.

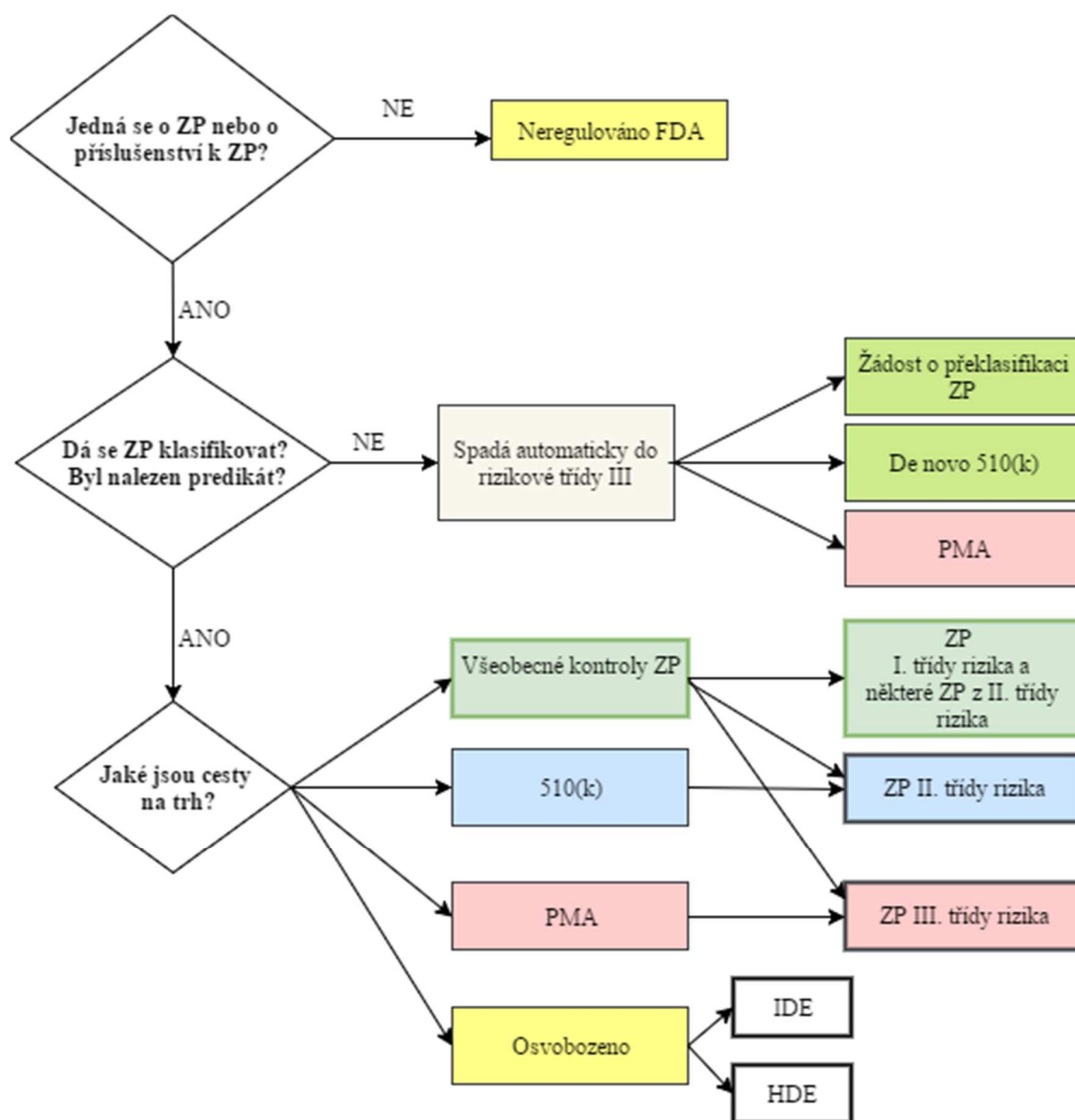
Zdravotnické prostředky třídy II obvykle vyžadují premarket oznámení před uvedením na trh prostřednictvím 510(k). Můžou být prostředky třídy II, které jsou osvobozeny od premarket oznámení. Zdravotnické prostředky kromě obecných kontrol podléhají i speciálním kontrolám, které zahrnují:

- Zvláštní požadavky na označení
- Závazné normy výkonnosti
- Dohled nad zdravotnickými prostředky po uvedení na trh
- Zvláštní pokyny FDA

Zdravotnické prostředky rizikové třídy III podléhají nejprísnějším regulačním kontrolám. Všeobecné speciální kontroly nejsou postačující pro tyto prostředky, aby zajistily bezpečnost a účinnost. Do této skupiny spadají zdravotnické prostředky, které jsou život podporující, hrají významnou roli v prevenci zdraví nebo představují potenciální nepřeměřené riziko onemocnění nebo poranění pacienta. Cestou na trh je pro tyto prostředky PMA proces [7]. Proces vstupu znázorňuje následující obrázek 5.

¹³ 21 CFR část 810 Značení

¹⁴ 21 CFR část 809 Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro pro humánní použití



Obrázek 5: Cesty uvádění zdravotnického prostředku na americký trh [zdroj vlastní]

Každý zdravotnický prostředek musí být před procesem přezkoumání správně klasifikován a v případě přezkoumání 510(k) mít klasifikační kód, který jasně určí predikát.

2.2 Klasifikační kódy zdravotnických prostředků

Každý zdravotnický prostředek musí být před vstupem na trh správně zařazen do odpovídající rizikové třídy. Při uvádění nového prostředku na trh, výrobce zvolí vhodný predikát pro svůj uváděný zdravotnický prostředek. Po nalezení predikátu spadá i uváděný prostředek do stejné třídy rizika jako jeho predikát a získává tak i stejný kód. Predikát je volen podle zamýšleného použití, indikace pro použití nebo technologie. Pokud se však prostředek v uvedených oblastech liší od predikátu, není v podstatě ekvivalentní (NSE), musí být přiřazen jiný kód. Navrhovaný kód prostředku je

přezkoumán FDA. Pokud FDA vyhodnotí zvolený kód za nesprávný, navrhne změnu kódu a uvědomí předkladatele žádosti.

Výrobce může v žádosti 510(k) „*clearance*“ uvádět více kódu. Jeden primární kód produktu a další, které řeší další funkce přístroje. Přiřazení více kódů se použije ten, který odpovídá nejvyšší rizikové řídě.

Klasifikační kódy slouží k snadné identifikaci a internímu sledování aktuálních zdravotnických přístrojů a umožní tak snadnou orientaci ve vyhledávání predikátu dle typu prostředku. Kódy klasifikace jsou používány v celém životním cyklu zdravotnického prostředku (TPLC) neboť propojují všechny lékařské databáze. Kódy slouží také k určení správné komise pro daný zdravotnický prostředek. Klíčovým prvkem jsou také při hlášení nežádoucích příhod a problémů se zdravotnickými prostředky. Pro dovozce klasifikační kód pomáhá určit, jaké informace by měl výrobce předložit, aby uváděný zdravotnický prostředek splňoval všechny požadavky FDA [52].

V klasifikační databázi prostředků nalezneme informace o všech zdravotnických prostředcích a jejich klasifikaci a kódu, způsobu FDA přezkoumání (510(k), PMA) a další informace spojené s regulací.

Zdravotnické produktu mohou být klasifikovány podle odpovídajícího přístroje v hlavě 21CFR Part 862-892. FDA rozlišuje více než 1700 typů prostředků, které jsou rozděleny do šestnácti „panelů“. V klasifikačním panelu prostředků je obecný popis včetně zamýšleného použití, třída rizika, do které zdravotnický prostředek spadá a informace o regulačních požadavcích [15]. Pokud však výrobce nenajde vhodný predikát či nemůže svůj zdravotnický prostředek klasifikovat, postupuje poté dle 513(g).

2.2.1 513(g)

Pokud se stane, že výrobce nemůže klasifikovat svůj zdravotnický prostředek (nenalezne vhodný predikát) předkládá FDA 513(g) tzv. žádost o informaci. Bývá to u zdravotnických prostředků, které jsou inovativní, a je obtížné najít predikát prostřednictvím klasifikační databáze FDA. Pokud tedy výrobce předkládá 513(g) musí zde popsat vlastnosti zařízení a odůvodnění proč si myslí, že by mohlo spadat jeho zařízení do určité rizikové třídy. Dále by mělo být součástí 513(g) průvodní dopis, popis předpokládaného použití, veškerá navrhovaná označení a reklamní materiály pro daný zdravotnický prostředek. FDA poté bude vyhodnocovat žádost v rámci 60 dnů. Poté FDA vydá rozhodnutí o tom, jak by měl být daný přístroj klasifikován a stanoví vhodnou regulaci a kód produktu. Vydání rozhodnutí k předložené 513(g) není bráno jako schválení zdravotnického prostředku, ale jako užitečný mechanismus pro výrobce aby co nejnadhěji zjistili, jaký je nejlepší postup při uvádění prostředku na trh. Tím se výrobce vyhne případným chybám při podávání žádosti a také plýtvání času a finančních zdrojů [53].

2.3 Premarket oznámení 510(k)

Každý z výrobců či dodavatelů, kteří chtějí uvést ve Spojených státech amerických svůj zdravotnický prostředek na trh, spadající do rizikové třídy I, II nebo III určené pro lidskou potřebu a nemusí podstoupit PMA, musí předložit 510(k) se registrovat u FDA a současně oznámit záměr uvedení prostředku na trh a to nejméně 90 dní před samotným procesem uvádění. Tento první krok, který výrobce musí udělat, se nazývá *Pre Market Notification* (PMN) nebo také 510(k). Důvodem označení právě 510(k) je, že odkazuje na sekci 510(k) zákona *Food, Drug and Cosmetic Act* z roku 1976.

Podstatou premarket oznámení je prokázat FDA, že uváděný zdravotnický prostředek je bezpečný a účinný. To výrobce dokáže tím, že prokáže podstatnou rovnocennost (SE) se zdravotnickým prostředkem, který je již uvedený na trhu a je k nově uváděnému prostředku tzv. predikát. V podstatě se dá říct, že jakýkoliv zdravotnický prostředek, který byl legálně uveden na US trh, může být použit jako predikát. Jako predikát tedy mohou být použity zdravotnické prostředky schváleny prostřednictvím 510(k), zařízení uvedena na trh před 28. květnem 1976 nebo zdravotnické prostředky osvobozeny od 510(k) oznámení. Dále mohou sloužit 510(K) jako predikát zdravotnické prostředky, které byly uvedeny na trh jako klasifikační třída III a později došlo k překlasifikování zdravotnického prostředku na nižší třídu rizika a to třídy II nebo I. Prokázání podstatné rovnocennosti však neznamená, že nově příchozí zdravotnický prostředek na trh je identický s predikátem. Podstatná rovnocennost se stanovuje s ohledem na:

- Zamýšlené použití ZP
- Design
- Použitý zdroj energie a materiály
- Výkon ZP
- Bezpečnost
- Účinnost
- Označení ZP
- Biokompatibilitu

Označení „*preamendments*“ zařízení se vztahuje na zdravotnické prostředky, legálně uvedeny na trh před 28. květnem 1976 a nebyly od té doby výrazně změněny nebo modifikovány. Všechna tato zařízení jsou označovány jako „*grandfathered*“ a nevyžadují 510(k) oznámení. U nově příchozích zdravotnických prostředků se prokazuje stejný účel použití s již uvedenými prostředky před 28. květnem 1976.

Zdravotnické prostředky uvedeny po 28. květnu 1976 se označují jako „*postamendment*“ zařízení. V tomto období se zdravotnická technika velmi změnila a téměř všechny nově příchozí zdravotnické prostředky na trh musely projít přezkoumáním pomocí 510(k) oznámení.

Tehdejší prezident USA, Gerald R. Ford v roce 1976 podepsal pozměňovací návrh zákona o zdravotnických prostředcích (*Medical Device Amendments*). Tento zákon přesněji definoval zdravotnické prostředky komplexněji a došlo k zavedení klasifikačních tříd zdravotnických prostředků dle představující míry rizika. V tomto roce je FDA

stanovena jako kompetentní autorita pro zdravotnické prostředky. V roce 1976 je tedy poprvé po výrobcích požadováno na základě odstavce 510(k) zákona *Food, Drug and Cosmetic Act Pre Market Notification* (PMN) a také se začalo vyžadovat *Pre Market Approval* (PMA) [8, 4]. FDA aktualizuje každý pátý den v měsíci 510(k) databázi obsahující veškeré zdravotnické prostředky, které prošly tímto procesem [54]. Obrázek 6 ukazuje veřejně dostupnou databázi zdravotnických prostředků FDA, které jsou regulovány prostřednictvím 510(k) oznámení.

Device Name	Applicant	510(K) Number	Decision Date
Cerasorb Ortho Foam	Curasan Ag	K160566	12/02/2016
Reliance Spinal Screw System	Reliance Medical Systems, Llc	K162066	12/02/2016
Seaspine® Vu A-Pod™ Prime Nanometalene®	Seaspine Orthopedics Corporation	K162351	12/01/2016
Lospa Modular Knee System	Corentec Co., Ltd	K160157	12/01/2016
Accufit Lateral Plate System	Precision Spine, Inc.	K162211	11/28/2016
Gap Endo-Exo Medullary System	Pega Medical Inc.	K160545	11/23/2016
Choice Spine Lumbar Spacer System (Sabre	Choice Spine, Lp	K162103	11/23/2016
Reunion Reversible Fracture System (Rfx)	Stryker GmbH	K161863	11/23/2016
Aap Logteq® Distal Lateral Humerus Plate	Aap Implantate Ag	K161696	11/23/2016
Toetac™ 10° Hammertoe Fixation System	Restore Surgical Llc Db a Instratek	K161778	11/22/2016

Obrázek 6: Veřejně dostupné informace z 510(k) databáze FDA [55]

Premarket 510(k) oznámení je vyžadováno při:

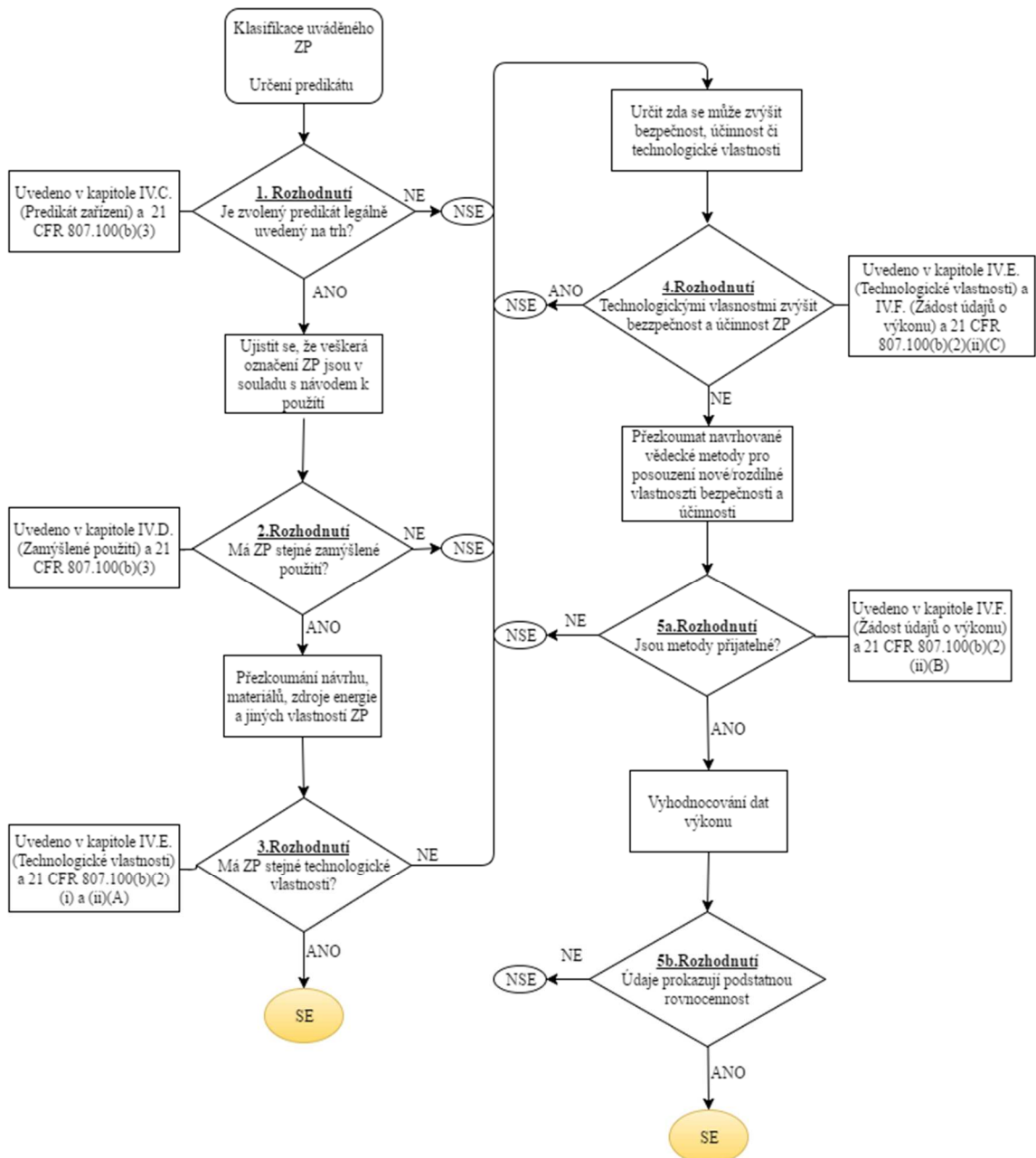
1. Uvádění zdravotnického prostředku na americký trh poprvé. A jeli to ZP, který byl uveden po 28. květnu 1976. Každý kdo podává premarket 510(k) oznámení, ho předloží FDA nejméně 90 dní před samotným uvedením ZP na trh.
2. Dojde-li ke změně zamýšleného použití ZP, které již výrobce uvedl ke komerční distribuci.

3. Dojde-li ke změně nebo modifikaci ZP, která může významně ovlivnit jeho bezpečnost či účinnost. Jakékoliv změny musí být však v souladu s 21 CFR Part 820 a musí být zaznamenány v dokumentaci ZP.

Příklady zdravotnických prostředků, u kterých přezkoumání pomoci premarket 510(k) oznámení není vyžadováno:

1. Není-li ZP dokončen a výrobce ho prodává jiné firmě k dalšímu zpracování, nebo pokud výrobce prodává komponenty, které jsou použity jinou firmou ke zhotovení ZP. Pokud však výrobce prodává své komponenty ZP jako náhradní díly a jsou tedy k přímému prodeji koncovým zákazníkům je nutné přezkoumání premarket 510(k) oznámení.
2. Prostředek není uváděn na trh nebo komerčně distribuován. Pokud však podstoupí ZP klinické zkoušky, vztahuje se na něj investigativní osvobození zařízení (IDE – popsáno v kapitole 1.4.1), dle směrnice 21 CFR Part 812.
3. Přístroj byl uveden na trh před 28. květnem 1976 a je možné doložit tento fakt dokumentací. Tato zařízení spadají do "*grandfathered*" zařízení a nemusejí předkládat 510(k) oznámení, pokud nedošlo k podstatným změnám ZP, nebo nebyl změněn záměr zamýšleného použití.
4. Pokud jsem dovozce zdravotnického prostředku, který byl vyroben mimo území USA a zahraniční výrobce již 510(k) oznámení předložil.
5. Zdravotnický prostředek patří mezi výjimky, které jsou osvobozeny od 510(k) oznámení, dle 21 CFR Part 862-892. To znamená, že i ZP rizikové třídy I a II, které jsou uváděny na trh poprvé, ale splňují stanovené podmínky, nemusí předkládat 510(k) oznámení [54].

Obrázek 7 představuje rozhodovací strom k celému procesu 510(k) oznámení.



Obrázek 7: Rozhodovací strom 510(k) [úprava vlastních]

Existují tři typy podání prokázání podstatné rovnocennosti k zefektivnění procesu a to tradiční, zkrácený a speciální 510(k).

2.3.1 Tradiční forma 510(k)

Tradiční forma 510(k) musí obsahovat požadované prvky, které jsou uvedeny v 21 CFR 807.87¹⁵. Tradiční forma se používá u prvotního uvedení zdravotnického prostředku na trh, který spadá pod regulaci 510(k). Tradiční žádost se opírá o prokázání podstatné rovnocennosti [56].

2.3.2 Zkrácená forma 510(k)

Zkrácená verze podání 510(k) se opírá oproti tradiční verzi žádosti o využití metodických dokumentů zdravotnického prostředku, speciálních kontrol a uznávaných norem. Stejně jako tradiční forma musí obsahovat požadavky 21 CFR 807.87. Zkrácená možnost podání je vhodná, když není nutné FDA předkládat údaje z klinických zkoušek zdravotnického prostředku a to díky uznání souhlasných norem či doporučení FDA [57].

2.3.3 Speciální forma 510(k)

Posledním typem je speciální forma 510(k), která musí zahrnovat stejně tak jako předchozí dva typy náležitosti z 21 CFR 807.87. Tato možnost podání je vhodná pro případ, když výrobce udělá určitou inovaci či změnu svého vlastního zdravotnického prostředku, který je již legálně uvedený na trhu a výrobce vlastní predikát zařízení. Tato úprava či inovace zdravotnického prostředku však nesmí ovlivnit původní záměr použití nebo zásadně změnit technické parametry přístroje [58]. V následujícím obrázku 8 je znázorněna volba 510(k) oznámení.

¹⁵ 21 CFR sekce 807.87 Informace požadované k předložení v premarket oznámení



Obrázek 8: Formy 510(k) [zdroj vlastní]

2.3.4 Komparace forem 510(k) oznámení

Následující tabulka 10 shrnuje a porovnává požadavky mezi jednotlivými formami 510(k).

Tabulka 10: Komparace tradiční, zkrácené a speciální formy 510(k) [56 - 59]

Tradiční 510(k)	Zkrácená 510(k)	Speciální 510(k)
Medical Device User Fee and Modernization ACT (MUDUFMA) "krycí listina"	✓	✓
Center for Devices nad Radiological Health (CDRH) premarket přezkoumání, podání krycí listiny	✓	✓
Certifikace splněním klinických studií FDA 3674 (je-li součástí)	✓	✓
510(k) průvodní dopis	Průvodní dopis označující zkrácenou formu 510(k)	Průvodní dopis označující speciální formu 510(k)
Obsah	✓	✓
×	×	510(k) kontrolní seznam
Indikace k použití, prohlášení	✓	✓
Shrnutí 510(k) nebo 510(k) výpis	✓	✓
Standardní datová zpráva pro 510(k): FDA 3654	✓	✓
Pravdivé a přesné prohlášení	✓	✓
ZP třídy III shrnutí a certifikace	✓	✓
Finanční osvědčení nebo prohlášení o zveřejnění	✓	✓
×	×	Prohlášení o shodě a souhrnné zprávy
Popis zařízení	✓	✓
Diskuze podstatné rovnocennosti	✓	✓
Navrhované označení ZP	✓	✓
Sterilizace / skladovatelnost	✓	✓
Biokompatibilita	✓	✓
Software (je-li k součástí)	✓	✓
Elektromagnetická kompatibilita / elektrická bezpečnost (je-li k součástí)	✓	✓
Testování výkonu (laboratorní zkoušky)	✓	✓
Testování výkonu na zvířatech (je-li možné)	✓	✓
Klinické testování výkonu (je-li možné)	✓	✓
×	Souhrnná zpráva o pokynech či speciálních ovládacích prvcích použitých pro hodnocení rizik.	Prohlášení v případě, že předložená žádost 510(k) a speciální 510(k) jsou odlišné. Kontrola designu.

2.4 Obsah 510(k)

Při podávání premarket 510(k) oznámení neexistuje žádný konkrétní formulář. FDA pro tyto účely vytvořila „vodítko“ pro žadatele. Tím by mělo být zajištěno, že FDA bude vyhodnocovat a přezkoumávat pouze ty informace, které jsou nezbytné v žádosti uvést a nedojde tak k vynechání podstatných údajů.

Cílem při sestavování 510(k) je poskytnout kompletní dokumentaci, která je založena na faktech a vědeckých údajích, které se dají sledovat a vysvětlují důvod rozhodnutí, proč si zadavatel 510(k) myslí, že jeho nově uváděný zdravotnický prostředek je v podstatě ekvivalentní (SE) predikátu zařízení. Níže uvedené položky obsahu 510(k) by měly být všechny ponechány v žádosti a u položek, které se na zdravotnický prostředek nevztahují krátké odůvodnění [55].

1. Medical device user fee cover sheet (MDUFA) – Formulář FDA (3601)

První stranu 510(k) tvoří informace o uživatelském poplatku, což představuje formulář FDA 3601 v tištěné formě. A na základě kterého FDA zahájí proces zpracování žádosti.

Obsahem této části je:

- Název společnosti a kontakty
- Typ premarket přezkoumání
- Zda se Vaše firma může kvalifikovat jako „malý podnik“ – Pokud Vaše firma (a její dceřiné společnosti) dosáhla hrubého příjmu méně než 100 milionů \$ za poslední daňové období. Což je v přepočtu 2 miliardy 542 milionů 600 tisíc Kč (při kurzu 1USA = 25,426 Kč k 3. 12. 2016). Poté se bude moci Vaše firma kvalifikovat jako malý podnik, což má velký přínos v úspoře financí spojených s uživatelskými poplatky. Poplatky spojených s PMA přezkoumáním například PMA je u malých podniků \$62 724 a u standardních podniků je to \$250 895.

2. CDRH premarket review cover sheet

Tato část je podobná jako část *medical device user fee cover sheet*. Obsahuje některé základní kontaktní údaje a typ podání. V této části je vyžadováno uvedení predikátu zařízení.

- Informace o predikátu (nejdůležitější část celé 510(k) žádosti) – informace o zařazení prostředku, výrobní informace a normy používané pro návrh, prototyp a výrobu predikátu.

S tímto zdravotnickým prostředkem „predikátem“ bude nově přichodí prostředek srovnáván. Žádosti bude přiděleno „K – number“ v podobě „KXXZZZZ“, kde K=510(k), XX= rok podání žádosti, ZZZZ=pořadové číslo žádosti. Takže 510(k) žádost podána 2016 bude mít své K číslo – K160012. Kromě K čísla se v tomto úseku žádosti uvádí i klasifikační kód, který bude určovat druh regulaci dle *Code of Federal Regulations* (CFR). Jako poslední se zde uvádí všechny standardy, které byly dodržovány v rámci procesu návrhu,

prototypu a výroby zdravotnického prostředku. Příkladem standardního dokumentu, který se zde uvádí při návrhu a výrobě prostředku je ISO 10993. ISO 10993 označeno jako “Biologické hodnocení zdravotnických prostředků”.

3. Průvodní dopis 510(k)

Další důležitou položkou žádosti je podrobný popis zdravotnického prostředku, kde je uveden detailní popis celého přístroje, aby recenzent mohl správně pochopit zamýšlený účel použití výrobce. Součástí této části je souhrnná tabulka 11, na kterou musí být schopen zadavatel žádosti odpovědět [51, 55, 56].

Tabulka 11: Konstrukce a zamýšlené použití zdravotnického prostředku [vlastní zpracování]

Otázka	ANO	NE
Je zařízení určeno k použití na předpis? (21 CFR Part 801 Hlava D)		
Obsahuje zařízení částí tkáně nebo jiného biologického materiálu?		
Je zařízení sterilní?		
Je zařízení určen pro jedno použití?		
Pokud ano, potřebuje toto zařízení údaje pro ověření?		
Obsahuje zařízení lék?		
Obsahuje zařízení biologický materiál?		
Je součástí zařízení software?		
Má žádost obsahovat klinické informace?		
Je zařízení implantabilní?		

4. Prohlášení o indikaci k použití

Prohlášení by mělo obsahovat konkrétní údaje, klinické studie, definice cílové skupiny predikátu. Prohlášení musí být v souladu s označením, návodu k použití a reklamě. Na základě této části FDA bude posuzovat podstatnou rovnocennost (SE). Po kontrole FDA vyrozumí zadavatele 510(k) žádosti a uveřejní údaje k dispozici pro veřejnost [51].

5. 510(k) shrnutí nebo 510(k) prohlášení

Připravuje se jedna možnost. Zadavatel sepíše 510(k) shrnutí nebo 510(k) prohlášení. Shrnutí či prohlášení je vyžadováno pro všechny 510(k) žádosti a to

bez ohledu na to zda spadají do rizikové třídy I, II nebo III. Shrnutí se dokládají informace, na jejichž základě má být určena podstatná rovnocennost. Při volbě 510(k) shrnutí musí být poskytnuty velmi podrobné základní znalosti pro stanovení podstatné rovnocennosti. Doporučuje se všem žadatelům o vytisknutí kontrolního seznamu a odškrtnutí jednotlivých položek, aby bylo shrnutí úplné. Oproti tomu 510(k) prohlášení je potvrzení, že zadavatel žádosti bude informace potřebné k prokázání bezpečnosti a účinnosti sloužící FDA k posouzení podstatné rovnocennosti předkládat do 30 dní od odeslání 510(k) žádosti. Při volbě prohlášení si může vyžádat kdokoli kopii 510(k) žádosti, nevztahuje se na ní v tomto případě obchodní tajemství. Každý má možnost si zvolit mezi variantou shrnutí nebo prohlášení, následně se již rozhodnutí nedá změnit. Před odesláním je důležité přezkontrolovat, zda každá z variant odpovídá regulačním požadavkům na obsah a formát, jestli 510(k) shrnutí odpovídá 21 CFR 807.92¹⁶ a 510(k) prohlášení dle 21 CFR 807.93¹⁷.

6. Pravdivé a přesné prohlášení

Prohlášení má potvrzovat přesnost a pravdivost všech údajů uvedených v žádosti. A žádné podstatné informace nebyly vynechány. Prohlášení může být buď součástí průvodního dopisu, nebo může být na samostatné stránce.

7. Třída III, shrnutí a certifikace

Pokud je žádost pro zdravotnický prostředek rizikové třídy III, pro které není za potřeby PMA, musí být součástí žádosti souhrn pro rizikovou třídu III a příložený certifikát v souladu s 21 CFR 807.87¹⁸ a 807.94¹⁹. Toto shrnutí pro třídy III a doložené certifikace poskytují přehled o rizicích a nežádoucích účincích. Součástí souhrnu by měl být podpis osoby provádějící certifikaci zdravotnického prostředku.

8. Finanční certifikace nebo prohlášení o zpřístupnění

V souladu s 21 CFR 807.87 (I). Pokud jsou součástí údaje z klinických zkoušek, tak je nutné předložit jména finanční certifikace nebo všech zkoušejících, kteří se podíleli na klinické zkoušce. FDA může vyhodnotit klinické studie jako za nedostatečné nebo předpojaté kvůli finančnímu zájmu zkoušejících (např. zkoušející má vlastní zájem o prostředek), nebo se zkoušející podílí na financování studie. Takže předložení finanční certifikace vyžaduje po předkladateli žádosti přehled o financování od sponzorů klinických studií nebo zájmy klinických osob provádějících klinickou studii. K tomu to účelu slouží

¹⁶ 21 CFR sekce 807.92 Obsah a formát 510(k) shrnutí

¹⁷ 21 CFR sekce 807.93 Obsah a formát 510(k) prohlášení

¹⁸ 21 CFR sekce 807.87 Informace požadované k předložení v premarket oznámení

¹⁹ 21 CFR sekce 807.94 Formát osvědčení třídy III

FDA formuláře: FORM FDA 3454 a FORM FDA 3455. Bližší specifikace tohoto bodu jsou součástí 21 CFR Part 54²⁰ [51, 55].

9. Prohlášení o shodě a souhrnné zprávy

Týká se především u předložení zkrácené formy 510(k), aby poskytované informace týkající se o prohlášení shody s předepsanou normou. Zkrácená forma podání 510(k) je forma kde se dokazuje shoda s uznávaným standardem. Pokyny jsou součástí „*New 510(k) paradigm*“ – alternativní přístupy k uznání podstatné rovnocennosti v rámci premarket oznámení, konečné pokyny a používání norem ke stanovení podstatné rovnocennosti.

10. Shrnutí

Toto shrnutí by mělo obsahovat následující náležitosti:

- Stručný popis zdravotnického prostředku, včetně technologií a indikace pro použití - popis zdravotnického prostředku by měl být stručný, ale postačující k obecnému se seznámení s prostředkem.
- Srovnávací tabulku zařízení – tato tabulka by měla nastínit podobnosti a rozdíly mezi uváděným zdravotnickým prostředkem a predikátem.
- Stručné shrnutí z již proběhlých testování zdravotnického prostředku

11. Popis zdravotnického prostředku

Důležité je popsat výkonové specifikace zdravotnického prostředku a popsat požadavky na konstrukci prostředku. V této části by se také měly blíže identifikovat všechny modely prostředku a veškeré příslušenství, které je součástí prostředku a tudíž i žádosti. Doporučuje se použití schémat, diagramů, aby byly všechny charakteristiky prostředku popsány.

12. Podstatná rovnocennost – diskuze

Žadatel musí identifikovat predikát svého zdravotnického prostředku, obchodním názvem, číslem modelu, vlastníka 510(k) a v neposlední řadě 510(k) číslo je-li k dispozici. Uváděný zdravotnický prostředek může zvolit, když to bude za potřebí i dva predikátu k svému prostředku. Může k tomu dojít u zdravotnických prostředků, které mají dvě funkce. Doporučuje se opravdu podrobné srovnání mezi uváděným prostředkem a predikátem k prokázání podstatné rovnocennosti, pokud je možné v těchto oblastech:

- Indikace použití zdravotnického prostředku
- Technické parametry

²⁰ 21 CFR část 54 Finanční informace klinických vyšetřovatelů

- Informace týkající se výkonu, včetně výsledků z klinických zkoušek pokud byly provedeny

FDA odkazuje na dokument 510(k) Program: Vyhodnocení podstatné rovnocennosti *premarket notifications* [51].

13. Navrhované označení

V této části je přiloženo navrhované označení, které musí být dostatečně podrobně popsáno a splňovat požadavky s 21 CFR 807.87²¹(e). Pokud se jedná o diagnostický přístroj *in vitro*, navrhované označení by mělo navíc vyhovovat i požadavkům 21 CFR 809.10²². Pod pojmem “označení“ je myšlen štítek zdravotnického prostředku, návod k použití, servisní materiály, reklama prostředku nebo propagační materiály. Návod k použití by měl obsahovat konkrétní zamýšlené použití a varování, uvádění kontraindikací nebo omezení použití daného zdravotnického prostředku. Navrhované označení nemusí mít finální vzhled, postačují návrhy, ale návrhy označení by měly být koncové a nemělo by již dojít ke změnám. Je vhodné přiložit kopii navrhovaných označení predikátu. Bližší informace jsou součástí v: *Blue Book Memorandum #G91-1: Pokyny etiketování zařízení*

14. Sterilizace a trvanlivost prostředku

U sterilních zdravotnických prostředků je doporučeno dodržovat pokyny 510(k) příčka sterilizace K90-1. Trvanlivost by měla být prokázána podstoupením zkoušek a vyznačena na obalu.

15. Biokompatibilita

U zdravotnických prostředků, které obsahují součásti, u kterých dochází k přímému nebo nepřímému kontaktu s pacienty, měla by být vyhodnocena biokompatibilita. Pokud obsahuje predikát stejné materiály, zpracování a dobu trvání kontaktu s pacientem jako nově uváděný prostředek. Může být biokompatibilita určena za pomoci predikátu aniž by se museli provádět zkoušky kompatibility u nového prostředku. Ale to se doporučuje v případech, pokud novou žádost předkládá výrobce predikátu a má úplnou dokumentaci s přesnými postupy výroby a použitými materiály. Pokyny naleznete v: *Blue Book Memorandum #G95-1 Biologické hodnocení zdravotnických prostředků část 1: Hodnocení a zkoušení*. Také by se měly výrobci odkazovat na normy ISO 10993 [51, 54].

²¹ 21 CFR sekce 807.87 Informace požadované v premarket oznámení

²² 21 CFR sekce 809.10 Označování diagnostických výrobků *in vitro*

16. Software

Zdravotnické prostředky, které využívají nebo obsahují software, musí mít softwarovou dokumentaci včetně informace o úloze softwaru. Veškeré informace jsou obsaženy v: Pokyny pro obsah premarket podání pro software, který je součástí zdravotnického prostředku. Jak je uvedeno v pokynech, nejdůležitější je identifikovat “míru obav“ (malé, střední, velké), která je spojena s použitím zařízení. Příkladem je zda selhání softwaru může mít za následek opožděné podání léčiv či opožděnou lékařskou péči.

17. Elektromagnetická kompatibilita a elektrická bezpečnost

Pokud uváděné zdravotnický prostředek obsahuje elektronické součástky, doporučuje se vyhodnotit elektromagnetická kompatibilita (EMC). Vyhodnocení elektromagnetické kompatibility určí, zda elektronická součástka neruší jiné elektrické výrobků a naopak, jestli nedochází k rušení výkonu elektronické součástky jinými elektronickými výrobky. FDA doporučuje vyzkoušet své zařízení dle standardů mezinárodní elektrotechnické komise IEC 60601-1-2²³ nebo rovnocenné metody k prokázání EMC. Pokud je pacient v kontaktu s jakoukoliv elektronickou součástkou, je FDA doporučeno dodržet požadavky v IEC 60601-1²⁴.

18. Testování užítku – laboratorní zkoušky

Pokud je součástí prokázání podstatné rovnocennosti předložení testů, doporučuje se, aby bylo obsaženo:

- Seznam prováděných testů
- Popsání jednotlivých testovacích protokolů
- Shrnutí výsledků
- Rozbory testů
- Konzultace závěrů

Popis jednotlivých testovacích protokolů by mělo obsahovat:

- Cíl prováděného testu
- Zkoušky výrobku, které byly v testu použity
- Zkušební metody a postupy (včetně speciálních podmínek, které bylo nutno dodržet)
- Vyhodnocení koncových údajů testů
- Vyhodnocení předem stanovených kritérií vyhovuje / nevyhovuje

²³ Zdravotnické elektrické přístroje – část 1-2: Všeobecné požadavky na základní bezpečnost a nezbytnou funkčnost- skupinová norma: Elektromagnetické poruchy - požadavky a zkoušky.

²⁴ Zdravotnické elektrické přístroje – část 1: Všeobecné požadavky na bezpečnost

Součástí je i závěrečné shrnutí všech výsledků a analýz. Vhodné je i srovnání provedených testů s testy predikátu, pokud jde o prokázání podstatné rovnocennosti.

19. Testování užítku – na zvířatech

Testování na zvířatech je obsahově zcela totožný jako obsah v bodě 18 aplikováno na zvířata. Opět by zde nemělo chybět shrnutí výsledků a analýz.

A mělo by také dojít ke srovnání provedených testů s testy predikátu, pokud jde o prokázání podstatné rovnocennosti.

20. Testování užítku – klinické

Klinické testování užítku by při předložení mělo obsahovat:

- Cíl prováděného testu
- Zkušební metody a postupy
- Výstupy z provedených testů (obvykle i bezpečnost a účinnost)
- Zvolení statistické metodiky

Opět je vhodné provést shrnutí provedených testů a analýz a porovnat tyto výsledky testů s testy predikátu, pokud jde o prokázání podstatné rovnocennosti. Pokud je průběh testu považováno za velké riziko pro pacienta, musí být testy provedeny na základě nařízení IDE, 21 CFR Part 812²⁵, pokud se provádí v USA. Pokud však testy nevykazují známky rizika, taj podléhají zkráceným požadavkům 21 CFR 812.2 (b)²⁶.

Ve všech případech to je v bodě 18, 19, 20 musí být financování klinických studií v souladu s právními předpisy upravující institucionální kontrolu (21 CFR Part 56²⁷) a informovaným souhlasem (21 CFR Part 50²⁸).

21. Ostatní

Zde jsou doplněny případné další požadavky, které si FDA vyžádá [51, 54].

Před konečným podáním samotné žádosti je nutné, aby obsahovala všechny stanovené části včetně grafů a tabulek, které mohou usnadnit recenzentovi vyhodnocení žádosti. Pro výrobce je k dispozici orientační dokument „Žádost o zpětnou vazbu z podání premarket žádosti zdravotnického prostředku od FDA“ [10, 12].

²⁵ 21 CFR část 21 Investigativní výjimky zařízení

²⁶ 21 CFR sekce 812.2 Použitelnost, (b)- zkrácené požadavky

²⁷ 21 CFR část 56 Institucionální kontrola

²⁸ 21 CFR část 50 Ochrana lidských subjektů

2.4.1 Podání 510(k)

Veškeré žádosti 510(k) se odesílají přímo FDA. Žadatel musí předložit dvě kopie 510(k) a jedna z kopií musí být podána elektronickou formou neboli e-copy formou. FDA nevrací podavatelům po přezkoumání papírové žádosti, proto jedna z kopií musí být v e-copy formátu.

Papírový forma žádosti se odesílá na adresu:

Center for Devices and Radiological Health

Document Control Center (DCC) – WO66-G609

10903 New Hampshire Avenue

Silver Spring, Maryland 20993-0002

Food and Drug Administration

Forma *eCopy*, která je definována jako přesný duplikát papírové formy žádosti je podmínkou premarket podání, včetně 510(k). Elektronickou žádost doprovází papírová kopie spolu s průvodním dopisem, který musí být podepsán od zadavatele žádosti. Součástí podání žádosti 510(k) je poplatek, který musí být však FDA doručen nejpozději v okamžiku podání žádosti. Veškeré neuhrazené žádosti nebude akceptovány [59]. Během celého procesu vyhodnocování žádosti, FDA komunikuje s podavatelem žádostí v tzv. „Časové ose“, která usnadňuje orientaci v samotném procesu podání žádosti a tak jsou žadatelé informováni o průběhu zpracovávání žádosti.

2.4.2 Přezkoumání 510(k) žádostí třetí stranou

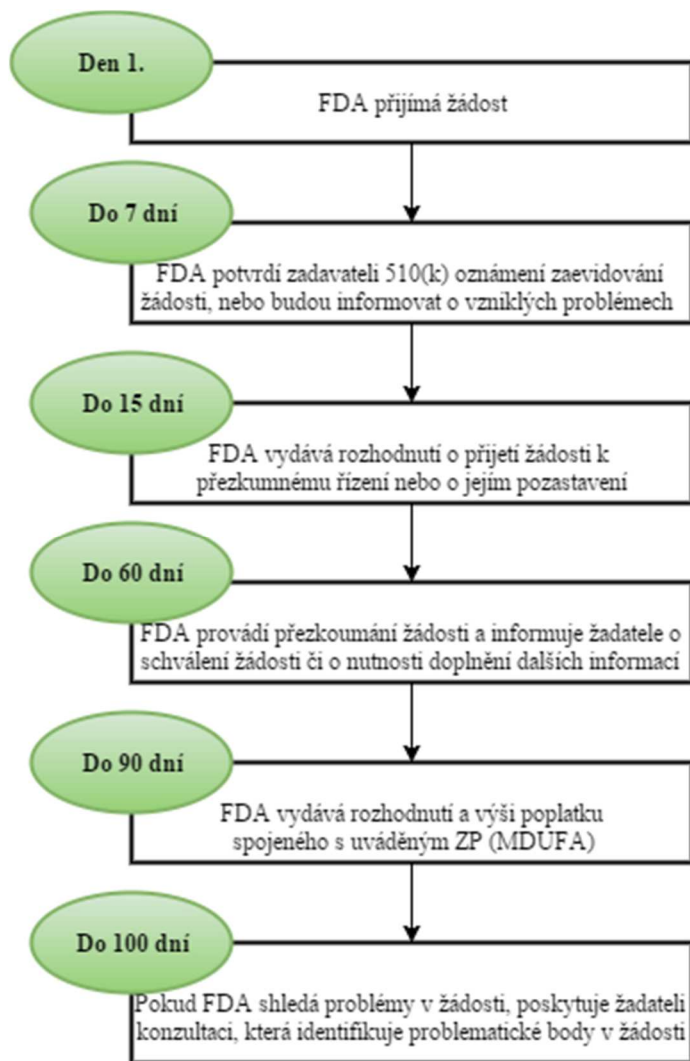
Výrobce má možnost 510(k) žádost podat k přezkoumání přímo FDA nebo tzv. třetí straně. Možnost přezkoumání prostřednictvím třetí strany, což znamená, akreditovanými osobami, bylo FDA vytvořeno pro urychlení celého schvalovacího procesu prostřednictvím 510(k) žádosti. Tuto možnost přezkoumání prostřednictvím akreditovaných osob mají všichni výrobci, kteří musejí předkládat 510(k) žádost před uvedením zdravotnického prostředku na trh. Pokud výrobce zvolí tuto možnost, akreditovaná osoba provede prvotní přezkoumání 510(k) žádosti a poté předá FDA vhodná doporučení. Poté musí vydat FDA do 30 dnů rozhodnutí o schválení či zamítnutí žádosti [60].

2.4.3 Časová osa celého procesu 510(k)

Během celého procesu vyhodnocování žádosti, FDA komunikuje s podavatelem žádostí v tzv. „Časové ose“, která usnadňuje orientaci v samotném procesu podání žádosti a tak jsou žadatelé informováni o průběhu zpracovávání žádosti. Celý proces tedy probíhá následovně:

- Den 1.: FDA přijímá podanou žádost 510(k)
- Do 7 dnů: FDA potvrdí přijetí žádosti nebo odešle zadavateli žádosti vyrozumění, ve kterém bude informovat o vzniklých problémech, většinou to bývají problémy spojené s poplatky nebo *eCopy* formou žádosti. Pokud tedy nastane jeden z těchto problémů, tak žádost nebude přijata a bude odložena do vyřešení vzniklých problémů.
- Do 15 dnů: poté co žádost 510(k) prošla veškerými požadavky pro přijetí, FDA informuje žadatele, zda jeho žádost byla přijata k přezkumnému řízení nebo zdali byla žádost odmítnuta.
- Do 60 dnů: provede FDA přezkoumání a bude zadavatele informovat prostřednictvím „interaktivních recenzí“, zda žádost byla schválena či bude nutné ještě dodat některé potřebné informace. Tato interaktivní recenze, což je neformální interakce mezi zadavatelem a FDA při přezkumu žádosti 510(k), má za účel řešit vzniklé nedostatky žádostí. Pokud však nebudou problémy vyřešeny, podatel žádosti obdrží formální dodatečnou žádost o předložení dalších informací, které mohou vyřešit vzniklé nedostatky podané žádosti 510(k). Interaktivní recenze zabraňují zbytečným prodlevám a mohou se tak snížit celková doba procesu rozhodnutí, zajišťují rychlé odpovědi přímo od zadavatelů žádosti. O tom, zdali je interaktivní recenze vhodná, vždy rozhodne recenzent.
- Do 90 dnů: FDA může vydat rozhodnutí o MDUFA 510(k), 90 kontrolních dní má FDA na tradiční a zkrácenou formu podání 510(k) a 30 dní má pak přezkoumání speciální formy podání 510 (k).
- Zadavatel žádosti má 180 dnů na to, aby doložil všechny dodatečně požadované informace na dispečink dokumentů, jestliže jsou po něm požadovány. Pokud zadavatel odešle svůj soubor 179 den a nestihne projít *eCopy* formou, může být celá žádost zamítnuta.

Výsledek rozhodnutí o podané žádosti 510(k) může být dvojího typu. Výrobce může získat rovnocenné rozhodnutí o svém zdravotnickém prostředku, nebo nerovnocenné rozhodnutí. Pokud však obdrží rovnocenné rozhodnutí, může svůj zdravotnický prostředek prodávat a obdrží označení SE, pokud je rozhodnutí nerovnocenné nese označení NSE [51, 61]. Vše výše řečeno shrnuje obrázek 9.



Obrázek 9: Časová osa pro 510(k) [59]

3 PMA

Druhý způsob uvedení nového zdravotnického prostředku na trh je za pomoci *Pre Market Approval* (PMA) dle § 515 zákona FD&C. Oproti 510(k) žádosti je tento proces složitější a časově i finančně náročnější. U tohoto procesu FDA vyhodnocuje bezpečnost a účinnost zdravotnických prostředků, které jsou zařazeny do rizikové třídy III. Zdravotnické prostředky třídy III jsou prostředky, které jsou život podporující nebo mají velký význam v prevenci lidského zdraví a v neposlední řadě také zdravotnické prostředky, které představují pro pacienta potenciálně nepřiměřenou míru rizika onemocnění nebo úrazu.

Vzhledem k představující míře rizika FDA vyhodnotila nepostačující regulaci, jak je tomu u prostředků třídy I a II tedy za pomoci obecných a speciálních regulačních prvků. PMA je považováno za nejpřísnější regulační proces zdravotnických prostředků. PMA je založena na dostatečném doložení vědeckých důkazů, aby mohla být prostředek vyhodnocen FDA jako bezpečný a účinný během zamýšleného použití. Na přezkoumání PMA žádosti má FDA 180 dní, ale ve skutečnosti je tato doba mnohem delší. Nařízení upravující schválení premarket se nachází v 21 CFR Part 814²⁹. Stejně jako 510(k) i PMA žádost má svou databázi [62].

Přezkoumání PMA žádosti FDA, je proces složený ze čtyř kroků:

- Administrativní a vědecky omezené přezkoumání zaměstnanci FDA pro zjištění úplnosti údajů
- Vědecké přezkoumání a kontrola systém kvality příslušnými pracovníky FDA
- Vyhodnocení a doporučení příslušným poradním výborem
- Závěrečné jednání, vydání rozhodnutí FDA

Když FDA vyhodnotí žádost jako úplnou a vyhovující, aby mohlo být zahájeno hloubkové přezkoumání, tak mluvíme o podání žádosti. To FDA musí do 45 dnů po obdržení PMA žádosti oznámit žadateli, zda jeho žádost byla podána. Pokud tedy bude žádost podána, žadatel dostane písemné vyrozumění, které bude obsahovat i referenční číslo a datum podání PMA. Datum podání je datem, kdy byla žádost FDA přijata a od této doby běží 180 ti denní lhůta, kterou FDA má k přezkoumání. Pokud žádost bude odmítnuta ať už pro nedostatek a neúplnost žádosti nebo pro nejednoznačné vědecké hodnocení bude o tomto faktu zadavatel vyrozuměn včetně nedostatků, které brání podání [62].

3.1 Druhy PMA

Pokud dojde na již schváleném zdravotnickém prostředku prostřednictvím procesu PMA k významným změnám, které by mohli výrazně ovlivnit bezpečnost nebo účinnost daného zařízení.

²⁹ 21 CFR část 814 Premarket schválení zdravotnických prostředků

3.1.1 Tradiční PMA

Podání žádosti PMA zahrnuje velký objem informací a materiálů, které musí být FDA předloženy. Tato forma PMA se používá v případě zdravotnických prostředků, které již prošly klinickým testováním v některých ze zemí dle platných předpisů pro zdravotnické prostředky a byly schváleny. Tradiční forma PMA se odevzdává FDA kompletní [63].

3.1.2 Modulární PMA

Celý obsah žádosti PMA je rozdělen do vymezených složek (modulů). Každý z modulů je předložen FDA ihned po dokončení. Zadavatel žádosti sestaví kompletní PMA až v průběhu času. Modulární PMA žádost je považována za úplnou po odevzdání všech částí (modulů). Tato forma PMA je doporučena zdravotnickým prostředkům, které jsou v raných fázích klinické studie. Naopak je nevhodná pro zdravotnické prostředky, kterým chybí již velice málo k podání tradiční formy PMA nebo u zdravotnických prostředků u kterých se koncept stále vyvíjí a mění. Celý proces začíná stanovením plánu pro podání modulů tzv. “*PMA shell*“. Stanovení modulů pomůže ke stanovení všech nezbytných informací, které jsou nezbytné ke schválení zdravotnického prostředku rizikové třídy III. Hodnotící tým FDA bude spolupracovat s výrobcí konkrétních prostředků a budou se snažit vyvinout individuální “*PMA shell*“ pro každý zdravotnický prostředek, který zahrnuje obsah modulů a navrhovanou časovou osu. FDA vyhodnocuje každý modul zvlášť a výrobcí dá po vyhodnocení modulu zpětnou vazbu. Díky tomu, že většina z modulů bude již přezkoumána, dojde k urychlení vyhodnocení celé žádosti, protože většina již bude přezkoumána [64].

3.1.3 Streamlined PMA

U *streamlined* formy PMA se stejně jako u tradiční formy odevzdává FDA kompletní žádost. *Streamlined* PMA se používá u zdravotnických prostředků u kterých je známá technologie a použití. Tato „zjednodušená“ forma se používá, pokud již FDA přezkoumávala dva a více podobných prostředků a u kterých byl vyvíjen protokol studie společně s FDA. Délka celého procesu 180 dní [63].

3.1.4 Protokol procesu vývoje výrobku

Product development proces (PDP) je forma, která je kombinací investigativního osvobození zařízení (IDE) a PMA. PDP je v podstatě smlouva, která popisuje dohodnuté podrobnosti o konstrukčních a vývojových aktivitách, výstupů z těchto aktivit a kritéria přijatelnosti těchto výstupů. Stanovení milníků podávání zpráv, které informují FDA a mohou být přezkoumány včas. Protokol procesu vývoje výrobku, který byl FDA prohlášen za dokončený je současně považován jako schválená PMA žádost. V současné době se moc nevyužívá [63].

3.2 Obsah PMA

Stejně jak je tomu u 510(k) oznámení ani pro PMA neexistuje žádný předtištěný formulář. Aplikace PMA by měla obsahovat tyto náležitosti:

1. Obsah shrnující rozsah celé žádosti PMA a čísla stránek jednotlivých položek v žádosti
2. Souhrnné informace v podání zahrnují:
 - a. Obecný popis zdravotnického prostředku a indikaci použití
 - b. Vysvětlení principu, na kterém zařízení pracuje, charakteristika a krátký popis výrobního procesu
 - c. Obchodní název zdravotnického prostředku
 - d. Seznam zemí, do kterých již byl zdravotnický prostředek dodán, včetně seznamu zemí ve kterých byl prostředek uveden na trh, ale byl stažen z důvodu nepříznivé bezpečnosti a účinnosti.
 - e. Shrnutí všech studií a zpráv předkládaných v PMA včetně:
 - i. Ne klinických laboratorních studií
 - ii. Klinických zkoušek prováděných na lidech, informace týkající se vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti
 - iii. Diskuze prokazující, že údaje podložené vědeckými důkazy poskytují přiměřené zajištění bezpečnosti a účinnosti zdravotnického prostředku, vyvodit s diskuze o možném riziku závěry
3. Úplný popis:
 - a. Zdravotnického prostředku včetně fotografií, kreseb či schémat
 - b. Každé funkční složky či přísady
 - c. Vlastnosti zdravotnického prostředku vzhledem k jeho specifické indikaci použití
 - d. Princip fungování
 - e. Metody spojené s kontrolou, výrobou, balením, uchováváním a je-li to potřebné, tak i instalaci zdravotnického prostředku
4. Odkazy na platné výkonnostní normy nebo navrhované v době podání žádosti PMA, včetně odpovídajících informací k prokázání souladu s platnými normami případně odůvodnění odchylek od normy.
5. Technický popis zdravotnického prostředku, který obsahuje podrobné data a informace, aby hodnotitel mohl odsouhlasit či zamítnout žádost, včetně výsledků:
 - a. Ne klinické laboratorní studie, včetně prohlášení, že každá studie byla provedena v souladu s dobrou laboratorní praxí (21 CFR 58).
 - b. V samostatné části uvedené klinické zkoušky probíhající na lidech, včetně prohlášení, že každá studie probíhala v souladu s pravidly institucionální kontroly (IRB) 21 CFR 50 a pravidla o investigativním osvobození zařízení (IDE) 21 CFR 812.
6. Bibliografie všech publikovaných zpráv, které jsou dostupné a týkají se bezpečnosti a účinnosti zdravotnického prostředku a nejsou součástí bodu 5:

- a. Vyhledání a analýza všech informací a údajů zabývajících se vyhodnocením bezpečnosti a účinnosti zdravotnického prostředku z jakéhokoliv publikovaného či nepublikovaného zdroje.
 - b. Kopie všech nalezených publikovaných či nepublikovaných zpráv (popsáno v bodě 3d a 3e) pokud si to FDA vyžádá.
7. Na vyžádání FDA předložení zařízení a jeho složek.
 8. Kopie navrhovaného označení zdravotnického prostředku a to včetně etiket, návodu k použití a instalace, informace o údržbě a servisu prostředku, navrhovaná reklama/propagace prostředku.
 9. Posouzení vlivu zdravotnického prostředku na životní prostředí v souladu 21 CFR 25.20³⁰ nebo případné odůvodnění pro kategorické vyloučení podle 21 CFR 25.30³¹ a 25.34³².
 10. Zpřístupnění veškerých zájmů sponzorů a klinických zkoušejících, kteří provádějí klinickou studii.
 11. Jakékoliv jiné informace, které bude FDA vyžadovat.

Pokud se stane, že žadatel nevyplní některý z výše požadovaných bodů, musí sepsat na samostatnou stránku odůvodnění a prohlášení proč body nebyly uvedeny. Zadavatel PMA žádosti je povinen pravidelně aktualizovat veškeré informace související s bezpečností a účinností zdravotnického prostředku, které by mohly ovlivnit vyhodnocování a označení prostředku. Zadavatelé PMA žádosti by měly dodržet veškeré požadavky na obsah a formu a prostudovat předpisy 21 CFR 814.20³³(a)-(h) [65].

3.3 Dodatky PMA

Doplňky PMA jsou nutné předložit při změně na zdravotnickém prostředku, která by mohla ovlivnit bezpečí nebo účinnost prostředku pro které již má výrobce schválené PMA. Změny, na které se vztahuje předložení PMA doplňku, zahrnují následující typy změn, pokud mají vliv na bezpečnost a účinnost zdravotnického prostředku:

- Nová indikace použití ZP
- Změny v označení ZP
- Veškeré změny spojené s výrobou, zpracováním ZP
- Změny v sterilizačních postupech
- Změna balení
- Změna výkonu ZP či změny součástí, principy činnosti ZP
- Prodloužení doby expirace zařízení na základě nově získaných studií

³⁰ 21 CFR část 25 Úvahy o dopadu na životní prostředí, Hlava B, §25.20 Akce, které vyžadují přípravu vlivu na životní prostředí

³¹ 21 CFR část 25 Úvahy o dopadu na životní prostředí, Hlava C §25.30 Obecné

³² 21 CFR část 25 Úvahy o dopadu na životní prostředí, Hlava C §25.34 Zařízení a elektronické výrobky

³³ 21 CFR část 814Premarket schválení zdravotnických prostředků sekce 814.20 Aplikace

Lze provést změnu i bez nutnosti předložení PMA doplňku ve dvou případech a to když:

1. Provedené změny nemají vliv na bezpečnost a účinnost ZP
2. Změny jsou oznámeny FDA ve výroční zprávě - například změna označení, která nemá vliv na bezpečnost a účinnost ZP [66].

3.3.1 180 - ti denní dodatek PMA

Tento doplněk se využívá u významných změn, které mají vliv na bezpečnost a účinnost zdravotnického prostředku. Tyto změny podstupují podrobné přezkoumání FDA před schválením. Jedná se o významné změny v materiálu, návrhu, technických specifikacích, softwaru. Předložení 180- ti denního doplňku PMA je u významných změn včetně následujících:

- Princip fungování ZP
- Ovládací mechanismy
- Změna výkonu nebo konstrukce ZP
- Označení
- Nové požadavky na testování

Obecně platí, že rozsah změn při předložení 180 denního doplňku by měli být postačující klinické údaje, které byly součástí prvotního schválení zdravotnického prostředku prostřednictvím tradiční PMA. Nicméně mohou být vyžadovány další klinické údaje, které porovnají původní a modifikovaný zdravotnický prostředek. Nové klinické zkoušky trvají výrazně kratší dobu než klinické zkoušky, které se předkládají při tradiční formě PMA [66].

3.3.2 Dodatek panel - track

Dodatek panel stop „*panel-track*“ je nejvhodnější použít, dojde-li ke změně indikace použití zdravotnického prostředku, která vyžaduje provedení nových klinických zkoušek. Musí být předloženy nové klinické údaje nezbytné k prokázání bezpečnosti a účinnosti modifikovaného zdravotnického prostředku. Původní klinické údaje předložené v tradiční PMA již nejsou postačující. Dodatek panelu stop se obvykle používá, když dojde ke změnám v klinických aspektech, jako jsou:

- Změna populace pacientů
- Chorobné stavy
- Délka použití přístroje
- Lokace použití

Každý z uvedených dodatků má odlišnou cenu poplatku [66].

3.3.3 Dodatek real - time

Tento typ dodatku PMA reálný čas „*real-time*“ se používá do schválené PMA, když žadatel požádá o malé změny k již schválenému zdravotnickému prostředku. Spadají sem nevýznamné změny návrhu ZP, softwaru, sterilizace nebo označení. Žadatel navrhovaných, nevýznamných změn požádá FDA o schůzku nebo video hovor, kde společně přezkoumají „*real-time*“ dodatek. Za menší změnu lze tedy považovat:

- Změna, kterou lze očekávat pro daný typ ZP
- Změna ověřena podle vědeckých údajů
- Klinické studie nepřinesly žádné nové klinické údaje

Schůzka s kompetentní osobou FDA by měla proběhnout do 30 dnů od plánovaného podání dodatku [67].

3.3.4 30 - ti denní oznámení a 135 – ti denní dodatek PMA

Tyto dodatky se používají u situacích jako jsou např. změna dodavatelů zásadních součástí, které jsou použity na uvedeném zdravotnickém prostředku. Příkladem může být žadatel PMA, který změnil výrobní proces u svého prostředku. Z manuálního procesu převedl výrobu na automatizovaný proces. Žadatel podal 30 - ti denní dodatek, ale ten byl FDA vyhodnocen za nedostatečný, protože dodatek neobsahoval všechny příslušné zkoušky a proto byl dodatek převeden na 135 – ti denní. Aby byl žadatel schopen dodat veškeré potřebné zkoušky prokazující automatizovaný proces za bezpečný a bez jakéhokoliv vlivu na zdravotnický prostředek.

3.3.5 Speciální dodatek – uskutečněné změny

Používá se v případě, dojde-li kde změnám, které zvyšují bezpečnost zdravotnického prostředku. Speciální doplněk PMA může být použit pouze pokud:

- Žadatel zjistil nové informace související s bezpečností ZP
- Informace dříve nebyl FDA předložena
- Informace zahrnuje změnu označení, které rozšíří kontraindikaci, varování nebo informace o nežádoucích účincích

Podaná žádost musí nést označení – Speciální PMA dodatek – uskutečněné změny. V tomto dodatku musí být uvedeno přesné datum, kdy byly změny provedeny a musí být v souladu s GMP.

3.3.6 Roční zpráva nebo 30 – ti denní dodatek

Pokud FDA vyžaduje, aby byla změna uvedena v roční zprávě, může být změna provedena ještě pře předložením FDA. Pokud však FDA vyžaduje, aby byla změna

uvedena v 30 – ti denním dodatku, tak může být změna provedena do 30 dní, ale až po odsouhlasení dodatku [66].

3.4 Podání PMA žádosti

Veškeré náležitosti týkající se odeslání PMA žádosti ve formě ecopy jsou stejné jako u předchozí regulace prostřednictvím 510(k) oznámení.

Nově příchozí zdravotnické prostředky odesílají PMA žádost na adresu:

Center for Devices and Radiological Health

Document Mail Center (DMC) – WO66-G609

10903 New Hampshire Avenue

Silver Spring, MD 20993-0002

Food and Drug Administration

3.5 Poplatky spojené s procesem uvádění na trh

Podstatným faktem spojeným s poplatky je zjištění, zda je firma uvádějící zdravotnický prostředek na trh „malý podnik“. Mezi malé podniky se řadí firmy, které dosáhly hrubého příjmu za poslední daňové období menšího než 100 milionů \$, což je v přepočtu 2miliardy 542 milionů 600 tisíc. Firmy nesplňující tento požadavek platí standardní cenu, která se výrazně liší od ceny, kterou platí malé podniky. Následující poplatky platí od 1. 10. 2016 do 30. 9. 2017 [68].

Tabulka 12: Poplatky pro rok 2017 [68]

Typ procesu	Standardní poplatek	Poplatek pro malé podniky
510(k) tradiční, zkrácená, speciální	\$4,690	\$2,345
513(g)	\$3,166	\$1,583
PMA	\$234,495	\$58,624
„Panel-track“ dodatek	\$175,871	\$43,968
180 – denní dodatek	\$35,174	\$8,794
„Real – time“ dodatek	\$16, 415	\$4,104
PMA roční zpráva	\$8,207	\$2,052
30 – denní oznámení	\$3,752	\$1,876

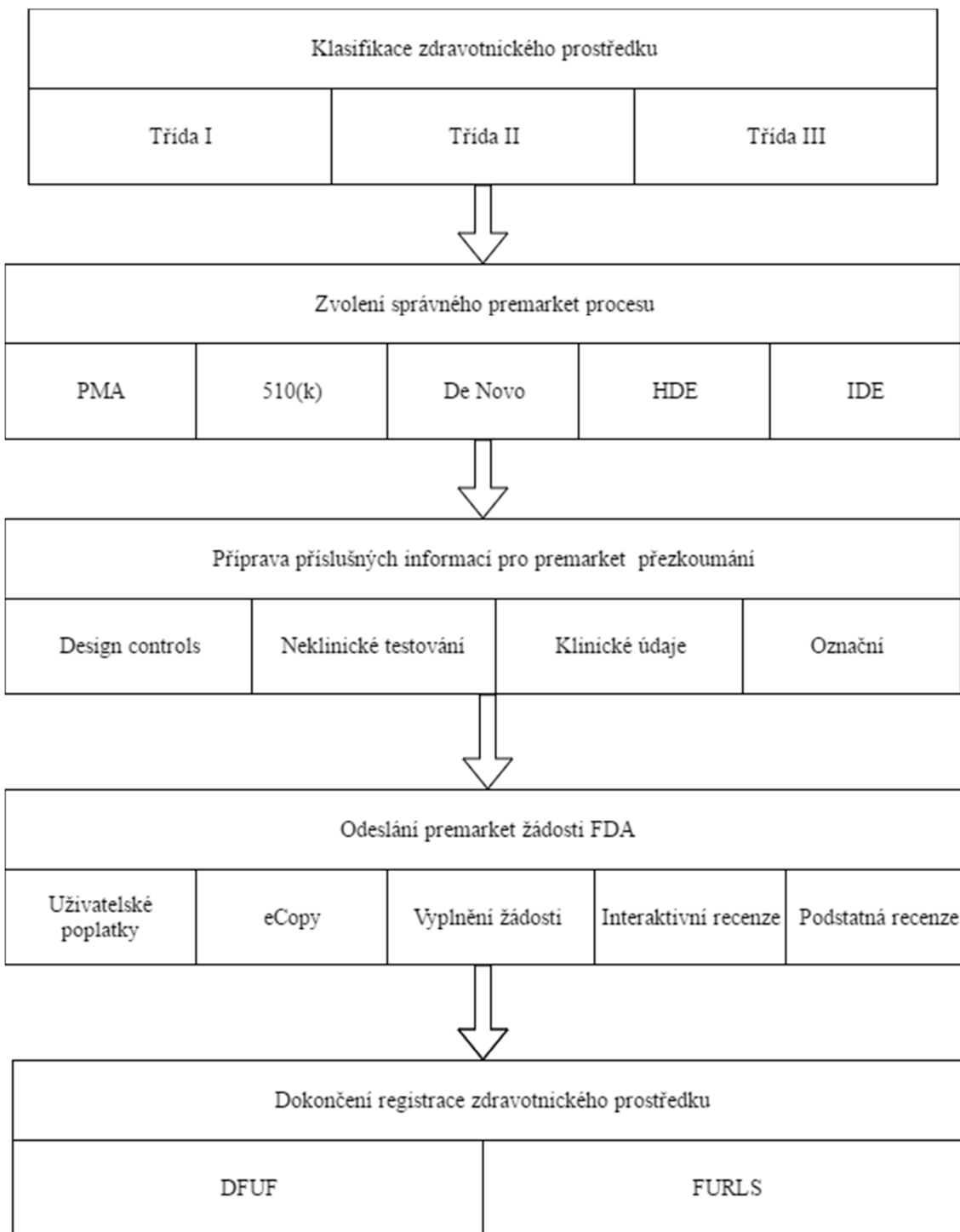
3.6 Komparace 510(k) a PMA

Jeden z největších rozdílů mezi 510(k) a PMA procesem je v množství a složitosti předkládané dokumentace. Dokumentace 510(k) oznámení požaduje pouze dokumenty, které ověřují funkční podobnost z hlediska bezpečnosti mezi nově uváděním zdravotnickým prostředkem a predikátem. A tímto procesem procházejí zdravotnické prostředky rizikové třídy I a II. Oproti tomu PMA obsahuje podrobnou dokumentaci každé fáze z klinické zkoušky, které jsou obvykle potřebné pro zdravotnické prostředky třídy III. Plán klinické zkoušky musí být předložen FDA, která ho odsouhlasí a teprve poté může zkouška začít. Pokud dojde ke změnám v průběhu klinických zkoušek, dojde tím i k prodloužení doby trvání celého procesu a samozřejmě s tím spojené navýšení nákladů. Komparaci 510(k) a PMA shrnuje tabulka 13.

Tabulka 13: Komparace 510(k) a PMA [vlastní zpracování]

510(k)	PMA
Podstatná rovnocennost	Bezpečnost a účinnost
ZP třídy I, II a některé III	ZP třídy III
Porovnání s predikátem	Vědecké důkazy
10 - 15% žádostí vyžaduje klinické údaje	Vždy se předkládají klinické údaje
Krátký proces	Podrobný, zdlouhavý proces
„Clearance“ odbavení	Schválení
Tradiční a zkrácená forma: 90 dní Speciální forma: 30 dní	180 dní (spíše delší)
-	Schválení před podáním
Krátká žádost 50 – 100 stran	Zdlouhavý detailní popis Více jak 1000 stran
-	Vyžaduje dodatky po uvedení
Jednoduchý proces	Složitý proces
Pouze výjimečně	Nutný panel přezkoumání, ale ne pro všechny PMA
Poplatky standardní: \$4,690 Pro malé podniky: \$2,345	Poplatky standardní: \$234,495 Pro malé podniky: \$58,624

Celý postup uvádění zdravotnického prostředku na americký trh dle požadavků FDA znázorňuje obrázek 10.



Obrázek 10: Schéma procesu uvádění ZP na americký trh [vlastní zpracování]

4 Úvod do praktické části

Cílem této kapitoly je aplikovat získané poznatky z teoretické části v praxi. Mým úkolem je zpracování dokumentace potřebné k uvedení na americký trh pro českého výrobce a jeho konkrétního zdravotnického prostředku. Připravím výrobci rozhodovací strom, který ho provede jednotlivými kroky, které musí zdravotnický prostředek podstoupit, než je uveden na trh.

4.1 Uvedení bariatrického lůžka na český trh

Bariatrické lůžko oproti americkému trhu, kde je klasifikováno do II. třídy rizika spadá v rámci klasifikace zdravotnických prostředků EU do I. třídy rizika bez měřicí a sterilní funkce. Výrobce musí pro posouzení shody s požadavky o technických požadavcích na zdravotnické prostředky vypracovat technickou dokumentaci. Technická dokumentace obsahuje konstrukční výkresy a celkový popis zdravotnického prostředku, schémata částí a připravované výrobní technologie. Dále jsou součástí této dokumentace výsledky analýzy rizik, konstrukčních výpočtů a provedených kontrol a to včetně klinického hodnocení zdravotnického prostředku. Další součástí technické dokumentace je i značení³⁴ zdravotnického prostředku a návod k použití. Jelikož bariatrické lůžko spadá do nejnižší rizikové třídy s neměřicí a nesterilní funkcí prohlášení o shodě vydává sám výrobce zdravotnického prostředku nezávisle na účasti notifikované osoby.

Potřebnou dokumentaci k uvedení bariatrického lůžka na trh výrobce předává SÚKLu. Dokumentace, kterou výrobce předkládá u zdravotnického prostředku rizikové třídy I SÚKLu je:



- Prohlášení o shodě
- Závěrečná zpráva z klinického hodnocení (pokud není udělena výjimka z klinického hodnocení)
- Návod k použití v českém jazyce

4.2 Technické parametry bariatrického lůžka

Bariatrické lůžko je vyrobeno z jakostních ocelových profilů, které jsou povrchově upraveny vypalovacími laky, vrstvou zinku nebo chromu. Technické parametry jsou uvedeny v tabulce 14.

³⁴ Značení (etiketa, label) dle normy ČSN EN ISO 15223-1 Zdravotnické prostředky – Značky pro štítky, označování a informace poskytované se zdravotnickými prostředky – Část 1: Obecné požadavky

Tabulka 14: Technické parametry uváděného lůžka

Rozměry ložné plochy	100 x 203
Maximální vnější rozměr lůžka	108 x 220
Výška ložné plochy (bez matrace)	45 – 85 cm
Maximální úhel laterálního náklonu	15°
Maximální úhel Trendelenburg	14°
Maximální úhel Antitrendelenburg	14°
Výška čel nad ložnou plochou	50 cm
Výška postranic nad ložnou plochou	42 cm
Doporučený rozměr matrace	1000 x 2000 mm
Hmotnost lůžka bez příslušenství a matrace	243 kg
Bezpečné provozní zatížení lůžka	500 kg
Maximální hmotnost pacienta	435 kg
Vážená hladina akustického výkonu hluku	40 dB
Maximální zatížení hrazdy lůžka	120 kg
Max. úhly polohovatelných dílů α	72°
Max. úhly polohovatelných dílů β	40°
Max. úhly polohovatelných dílů γ	80°
Parametry elektrických částí lůžka	
Provozní napětí	230 V
Napájecí kmitočet	50/60 Hz
Maximální příkon	350 W
Třída ochrany	II příložná část typ B
Krytí motorů	Minimálně IP54
Zatížení motorů	2 min max. zatížení / 18 min zatížení
Jmenovitá hodnota pojistky	32 A
Značení	Třída ochrany II  Příložná část typ B 

4.3 Regulace bariatrického lůžka dle FDA

Zdravotnický prostředek, pro který v rámci praktické části této diplomové práce připravuji podklady, které FDA vyžaduje před uvedením na trh je klasifikován do II. třídy rizika. Vztahují se na něj tudíž všeobecné podmínky, 510(k) oznámení, nebo pokud je vyžadováno tak dle speciálních požadavků na zdravotnický prostředek, jak již bylo zmiňováno (viz. Kapitola 1.3).

Zdravotnický prostředek je regulován dle zákona *Food, Drug and Cosmetic Act* z roku 1976. Uváděný zdravotnický prostředek je klasifikován do II. rizikové třídy. Pro tuto klasifikační třídu zdravotnických prostředků FDA vydala speciální regulaci s určitým omezením, která podle zákona o Modernizaci *Food and Drug Administration* z roku 1997 osvobozuje tyto zdravotnické prostředky od oznamovací povinnosti a nemusejí FDA předkládat premarket oznámení v podobě 510(k).

Český výrobce jakož to zahraniční dovozce zdravotnického prostředku musí před vstupem na trh určit US agenta (viz. Kapitola 2.1). Veškeré změny týkající se US agenta (změna adresy, telefonu atd.) musí být nahlášena FDA do 10 pracovních dnů od změny.

Klasifikace bariatrického lůžka byla provedena podle klasifikačního „panelu“, který je rozdělen do 16 skupin dle specializace zdravotnických prostředků. Pro každou z těchto skupin se nachází popis pro odpovídající zdravotnický prostředek v hlavě 21 CFR a to v části 862 – 892. Zde výrobce najde obecný popis včetně zamýšleného použití a informace o marketingových požadavcích.

Bariatrické lůžko, které je možno elektricky nastavit dle specializace patří do panelu „*General Hospital*“, který se nachází v 21 CFR Part 880³⁵ sekce 880.5100³⁶ kde je popis společně s klasifikací a regulací zdravotnického prostředku. Postup premarket oznámení vychází z 21 CFR Part 807³⁷ a to v hlavě E³⁸. Osvobození uváděného zdravotnického prostředku vychází pak z 21 CFR 880 v sekci 880.9³⁹. Elektricky nastavitelné bariatrické nemocniční lůžko je zařazeno do II. třídy rizika. Pomocí databáze zdravotnických prostředků jsem zjistila kód produktu, který je pro bariatrická lůžka, elektricky nastavitelná, OSI. Všechny výše uvedené informace znázorňuje následující tabulka 15.

³⁵ 21 CFR část 880 Zařízení pro nemocniční a osobní použití

³⁶ 21 CFR část 880.5100 Elektricky nastavitelné nemocniční lůžka

³⁷ 21 CFR část 807 Založení registrace a výpis zařízení pro výrobce a prvotní dovozce zařízení

³⁸ 21 CFR část hlava E Postup premarket oznámení

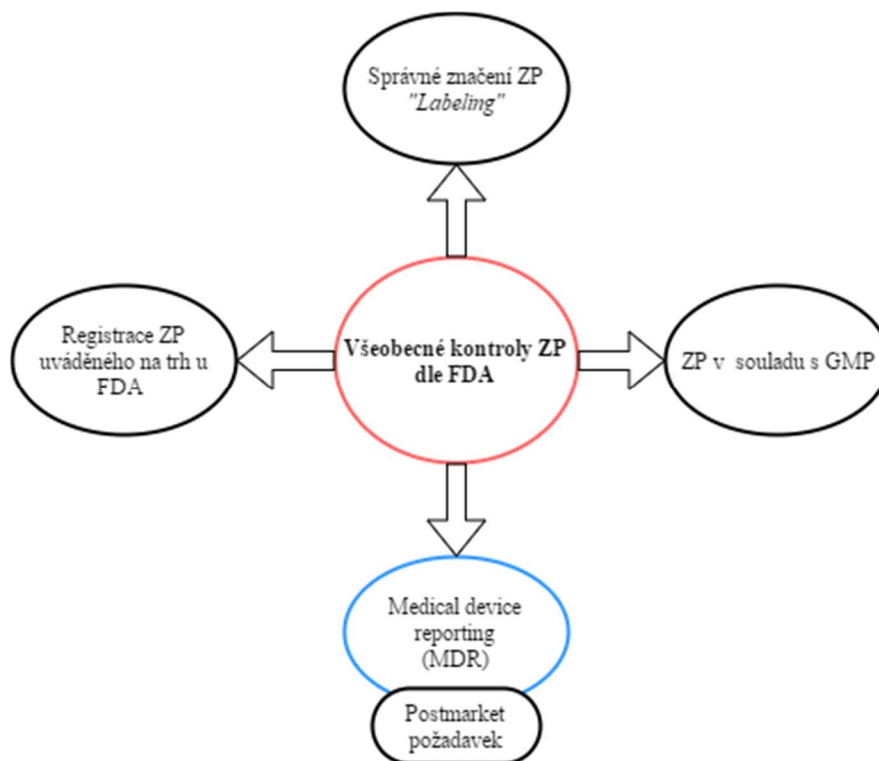
³⁹ 21 CFR 880 sekce 880.9 Vymezení výjimek osvobozených od 510(k) podle zákona *Food, Drug, and Cosmetic Act*

Tabulka 15: Klasifikace a regulace bariatrického lůžka dle FDA [21]

Zdravotnický prostředek	Bariatrické lůžko
Popis	Elektricky nastavitelné nemocniční lůžko
Panel přezkoumání	General hospital
Kód produktu	OSI
Typ regulace	Osvobozeno od 510(k) žádosti
Číslo regulace CFR	880.5100
Riziková třída ZP	II
Osvobozeno od GMP?	NE
Implantabilní ZP?	NE
Život zachraňující/podporující ZP?	NE
Přezkoumání třetí stranou?	NE

I přesto, že je lůžko osvobozeno od premarket oznámení v podobě 510(k), musí se řídit všeobecnými požadavky FDA pro zdravotnické prostředky.

4.4 Všeobecné požadavky na zdravotnické prostředky dle FDA



Obrázek 11: Všeobecné kontroly na zdravotnický prostředek dle FDA

4.4.1 Registrace bariatrického lůžka

Registrační údaje musí být předloženy každý rok a to v období mezi 1. říjnem a 31. prosincem, i když nedošlo k žádným změnám. Zahraniční výrobci se musí registrovat před exportem zboží do USA.

Registrace je od srpna 2015 pouze v elektronické podobě prostřednictvím *FDA's industry system* (FIS). Registrace do systému (FIS) poskytuje všeobecný vstup do systému, sloužícímu k podání řady elektronických žádostí. Speciální složkou systému FIS je jednotný registrační informační systém *FURLS (FDA's unified registration listing system)*. Do systému FURLS se přihlásíme pomocí zaslání ID od FDA. Po přihlášení do systému pomocí tlačítka *DRLM (Device registration and listing module)*, kde výrobce zaregistruje všechny zdravotnické prostředky, které mají být na trh uvedeny. U každého zaregistrovaného prostředku výrobce určí, zda je u něj vyžadováno premarket oznámení nebo je od něj osvobozeno.

Registrační poplatek pro Registrační poplatek musí být zaplacen pro aktuální rok vždy dříve, než výrobce provede případné vzniklé změny u zdravotnického prostředku ve výpisu zdravotnických prostředků v systému FURLS. Jelikož český výrobce ještě žádné zdravotnické prostředky nedovází na americký trh, musí vytvořit prvotní registrace a bude mu přiděleno ID číslo. Aby mohl provést „výpis“ zdravotnického prostředku v systému

FURLS, musí být zaplacen registrační poplatek, který je pro rok 2017 \$3.382, což je v přepočtu 82 622Kč. Tento poplatek musí být uhrazen každoročně a je znám jako „*establishment registration*“ (21 CFR Part 807). Výrobce při vytvoření požadavku o uvedení nového zdravotnického prostředku na trh obdrží PIN (*Payment identification number*). Poté výrobce provede platbu a na uvedený email dostane potvrzení v podobě PCN (*Payment confirmation number*). K dokončení prvotní či roční registrace jsou potřeba oba údaje PIN i PCN. Časová náročnost na prvotní registraci do systému FIS je dle FDA 50 minut a na obnovení každoroční registrace a výpisu zařízení je 25 minut. Při převodu cen je použit pro celou praktickou část kurz z 13. 5. 2017, kdy 1USD = 24, 43 Kč.

4.4.2 Značení zdravotnického prostředku „*Labeling*“

Pro bariatrické lůžko, jakož to to zdravotnický prostředek II. rizikové třídy, které je osvobozeno od premarket „před-tržního“ oznámení se vztahují podmínky systému kvality (QS)/ správného výrobního postupu 21 CFR Part 820. Předpisy systému kvality zahrnují požadavky vztahující se k metodám používaných k výrobě, projektování, balení, označování, skladování, instalaci a servisu zdravotnického prostředku.

Značení zahrnuje veškeré štítky na zdravotnickém prostředku nebo jeho obalu, jakož i popisné a propagační materiály, které doprovází prostředek. Označovací předpisy týkající se zdravotnických prostředků jsou uvedeny v částech hlavy 21 CFR a to v části:

- Obecné zdravotnické prostředky 21 CFR Part 801⁴⁰
- In vitro diagnostické zdravotnické prostředky 21 CFR Part 809⁴¹
- Klinické výjimky zdravotnických prostředků 21 CFR Part 812⁴²
- *Unique Identification Device* (UDI) 21 CFR Part 830⁴³
- Správná výrobní praxe (GMP) 21 CFR Part 820⁴⁴
- Obecné elektronické výrobky 21 CFR Part 1010⁴⁵

Pro bariatrické lůžko českého výrobce se budeme řídit požadavky dle 21 CFR 801. Nejdůležitější pro výrobce je zavedení systému UDI. Pro zavedení systému musí nejprve výrobce splňovat všechny požadavky FDA na zavedení UDI systému.

DUNS numbers (Data universal numbering system) je unikátní identifikační devítimístný číselný znak, díky kterému je možné nalézt firmu, v kterékoli části světa a v řadě případů rozpoznat její vlastnické vazby. V současné globální ekonomice se stala DUNS čísla standardem identifikace ekonomických subjektů na celém světě. Pro českého výrobce je DUNS číslo podmínkou pro implementaci UDI systému, který pro uváděný zdravotnických prostředků rizikové třídy II přijde v platnost v září 2018 a také pro

⁴⁰ 21 CFR část 801 Označování

⁴¹ 21 CFR část 809 Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro pro humánní použití

⁴² 21 CFR část 812 Výjimky zkoumaných zařízení

⁴³ 21 CFR část 830 Jednoznačná identifikace zařízení

⁴⁴ 21 CFR část 820 Systém řízení kvality

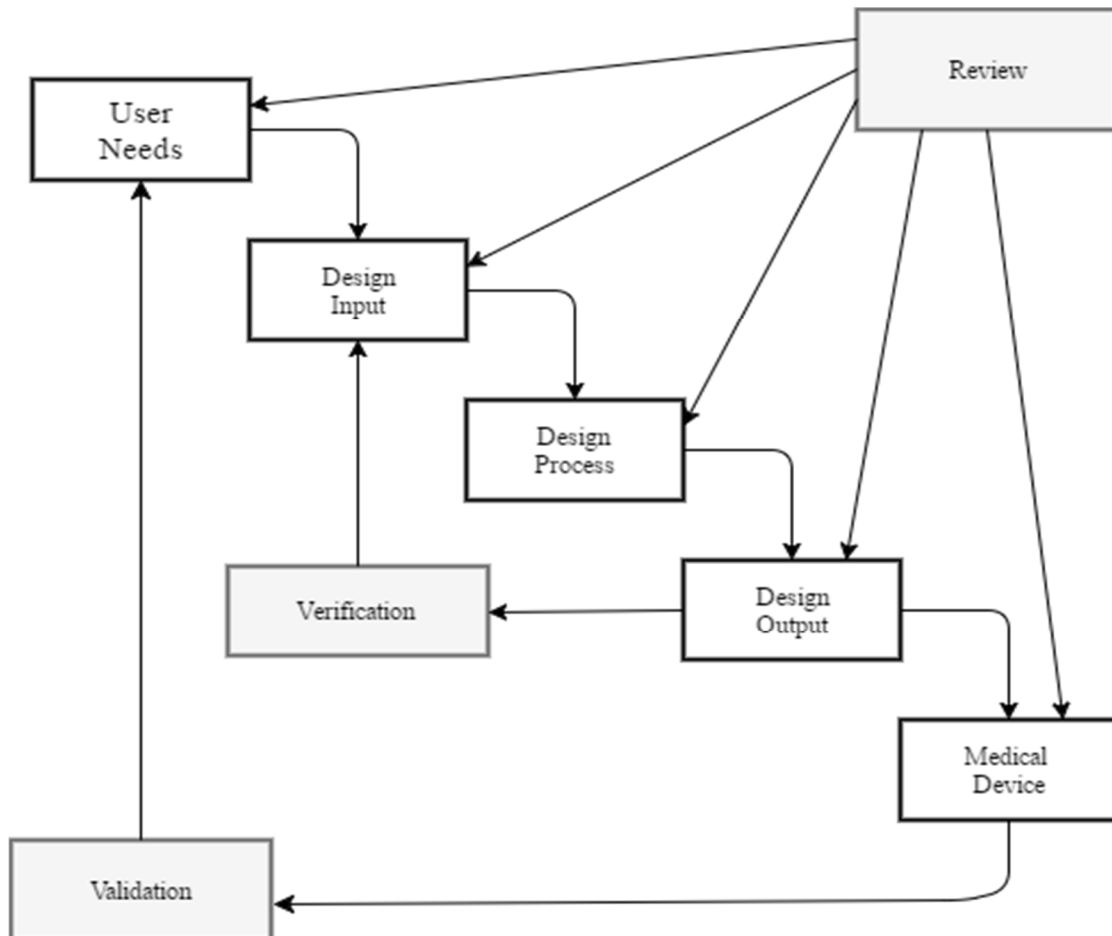
⁴⁵ 21 CFR část 1010 Výkonnostní standardy pro elektronické produkty: Obecné

registraci zdravotnického prostředku do systému FURLS. Své DUNS číslo získá český výrobce pro svůj zdravotnický prostředek zcela zdarma od společnosti D&B (*Dun and Bradstreet*).

4.4.3 Správné výrobní postupy (GMP)

Dalším požadavkem na výrobce zdravotnických prostředků, kteří chtějí dodávat své prostředky na americký trh, je ustanovení a dodržování systému kvality. Dodržování systému kvality zajistí, že zdravotnické prostředky soustavně splňují všechny relevantní specifikace a požadavky. Systém kvality pro zdravotnické prostředky, které reguluje FDA je znám jako „*current good manufacture practice*“ (CGMP). Požadavky na CGMP nalezneme v 21 CFR Part 820. Předpisy systému kvality zahrnují požadavky vztahující se k metodám používaných k výrobě, projektování, balení, označování, skladování, instalaci a servisu zdravotnického prostředku. Od roku 1990 byly předpisy o CGMP revidovány a bylo zahrnuto řízení vývoje a konstrukce zdravotnických prostředků s cílem harmonizace s požadavky mezinárodních norem ISO 9001 a ISO 13485, předpis vstoupil v platnost 1. června 1997.

Proces vývoje zdravotnického prostředku znázorňuje model vodopádu na obrázku 12, kde je vidět, že konstrukce probíhá v logickém sledu tzv. „*waterfall design process*“.



Obrázek 12: Proces navrhování ZP "waterfall design process"

4.4.4 Medical device reporting (MDR)

Další povinností, kterou má český výrobce je tentokrát postmarket „po-tržní“, to znamená ve chvíli, kdy je již bariatrické lůžko na trhu. Výrobce je povinen monitorovat své zdravotnické prostředky, které byly prodány a v případě, že bariatrické lůžko způsobí vážné zranění nebo dokonce úmrtí pacienta, musí tento fakt oznámit FDA dle 21 CFR 803⁴⁶ a to v rámci MDR. Součástí hlášení jsou i poruchy. Cílem MDR je odhalení a opravení vzniklých problémů na zdravotnickém prostředku včas.

⁴⁶ 21 CFR část 803 Medical Device Reporting

5 Uvedení bariatrického lůžka na americký trh

K vlastní registraci bariatrického lůžka do systému FDA, bude český výrobce muset podstoupit následující kroky.

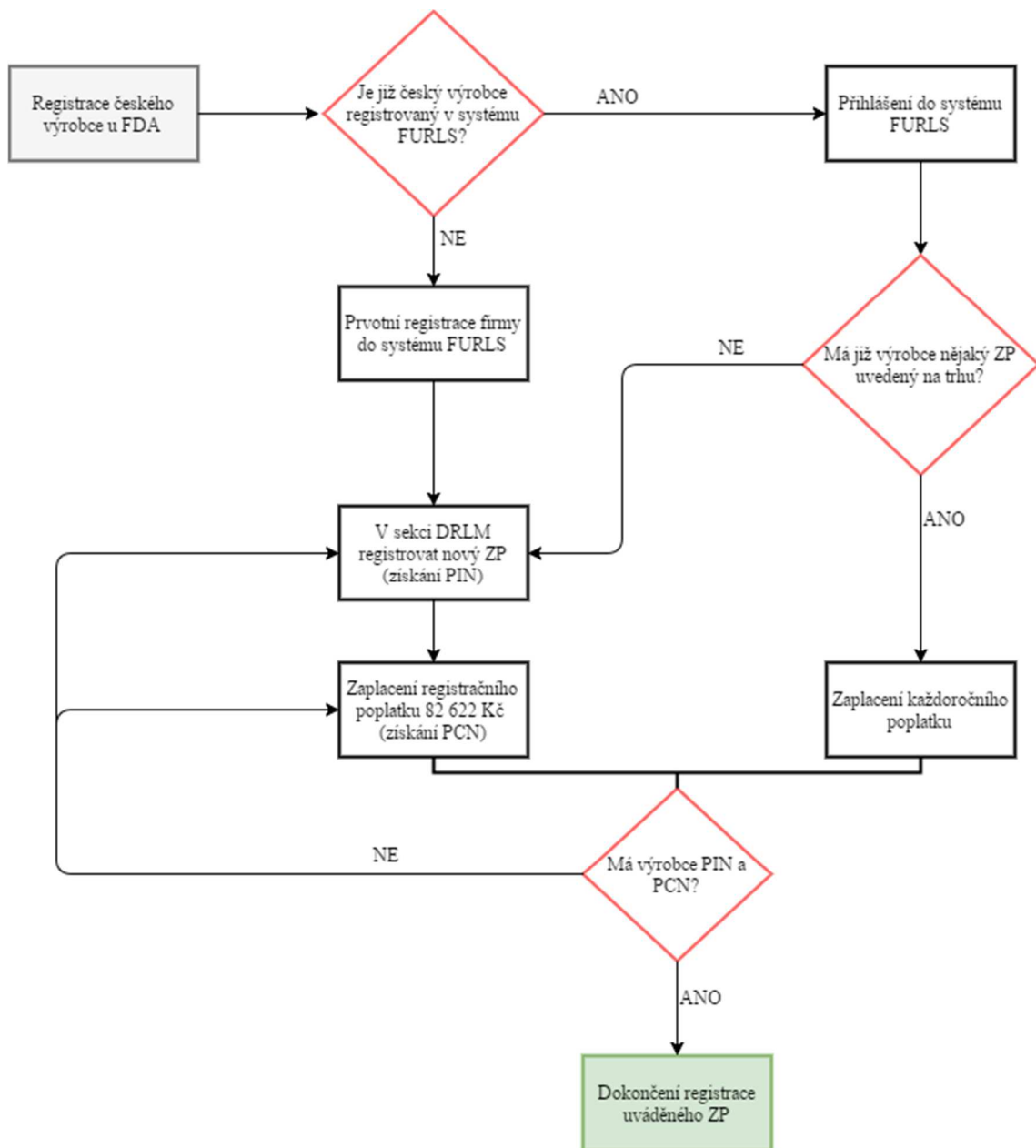
5.1 Registrační proces výrobce do systému FURLS

Prvním krokem výrobce je získání přístupu do systému FURLS. Český výrobce musí provést prvotní registraci, ke které bude potřebovat následující údaje v tabulce 16.

Tabulka 16: Vytvoření účtu v systému FURLS

Jméno	Křestní jméno osoby, která bude spravovat tento účet
Prostřední jméno	Osoby, která spravuje tento účet (existuje-li)
Příjmení	
Pracovní pozice	Profesní označení osoby spravující tento účet (generální ředitel, prezident)
Heslo	Heslo musí splňovat následující požadavky: <ul style="list-style-type: none">• Nejméně 8, nejvíce 32 znaků• Alespoň jedno velké písmeno• Alespoň jeden speciální znak (např. %, @)• Alespoň jednu číslici
Potvrzení hesla	Ověření vytvořeného hesla
Telefonní číslo	Správce účtu
Faxové číslo	
Emailová adresa	
Potvrzení emailové adresy	
Kontrolní otázka / odpověď	Použito při zapomenutí hesla k účtu
Poštovní adresa týkající se tohoto účtu	
Země	
Adresa	
Město/ PSC	
Obec (stát, provincie, teritorium)	

Celý proces registrace českého výrobce znázorňuje obrázek 13.



Obrázek 13: Registrace českého výrobce do systému FURLS

5.1.1 Registrace zdravotnického prostředku do modulu DRLM

Jak již bylo zmiňováno, samotná registrace nového zdravotnického prostředku je v elektronické podobě a to prostřednictvím DRLM modulu (*Device registration and listing modul*). Celá registrace zdravotnického prostředku by měla trvat dle FDA 20 min, ale samozřejmě si každý, kdo registruje svůj prostředek, může čas prodloužit dle potřeby. Program automaticky uživatele odhlásí po 30 minutách nečinnosti.

Na první stránce se výrobce seznámí s registračními požadavky a zvolí, zda již má přidělené registrační číslo či nikoli.

Český uváděný zdravotnický prostředek v rámci diplomové práce, který je osvobozený od premarket oznámení, bude při registraci potřebovat tyto informace:

- identifikační číslo (kód produktu)
- název zdravotnického prostředku, pod kterým bude vstupovat na americký trh
- výpis veškerých aktivit, které se provádějí na uváděném prostředku.

Po seznámení s těmito informacemi výrobce přejde na další krok stisknutím tlačítka „*Register My Facility*“.

Dalším krokem je převod vlastnictví uváděného zdravotnického prostředku (pokud je prostředek dovážen na trh někým jiným, než výrobcem). Zde zaškrťává český výrobce možnost NE. Při zvolení této možnosti se zobrazí osobní data o výrobcu, které uvedl ve svém FURLS účtu, které obsahují:

Informace o vlastníkově či správci FURLS účtu a kontaktní údaje společnosti:

- Jméno kontaktní osoby
- Název firmy
- Adresa
- Telefonní číslo
- Fax
- E-mail
- DUNS⁴⁷ číslo

V případě chybných údajů, výrobce může spravovat svůj účet prostřednictvím možnosti „*Account Management*“.

Při registraci samotného zdravotnického prostředku výrobce uvádí následující požadavky uvedené v tabulce 17.

⁴⁷ DUNS number (The Data Universal Numbering System) je identifikační systém provozovaný soukromou společností Dun & Bradstreet. Tyto čísla jsou zapotřebí pro ZP v souladu s novými FDA Unique Device Identifier (UDI) předpisy.

Tabulka 17: Informace o uváděném zdravotnickém prostředku z DRLM modulu

Požadavek	Popis potřebných informací
*Země / oblast, kde se ZP nachází	Vyplní se Země, kde se ZP fyzicky nachází.
*Název ZP	Název ZP uváděného na trh. (Ten by měl být odlišný od názvů ostatních ZP, které má již firma na americkém trhu).
*Adresa (1. řádek)	Adresa sídla firmy.
Adresa (2. řádek)	Zde jsou uvedeny další informace týkající se adresy, jeli potřeba.
*PSČ	Odpovídající uvedenému městu.
*Město	Jméno města, kde se ZP nachází.
*Stát	Český výrobce zvolí za pomoci rozbalovacího seznamu ČR.
*Telefonní číslo	Musí být uvedeno včetně třímístné předvolby země
FAX	Uvádějí se stejné informace u telefonního čísla
DUNS číslo	Jedinečný číselný identifikátor, který je přiřazen od <i>Dun & Bradstreet</i> .
Zahraníční obchodní zóna	Toto políčko český výrobce zaškrtně, jelikož se jeho ZP nachází v zahraniční obchodní zóně.
URL zařízení	Adresa URL webové stránky, která odkazuje na uváděný ZP.
Ostatní obchodní názvy ZP	Zde jsou uvedeny další obchodní názvy, které se používají k identifikaci zařízení.

Pole označené hvězdičkou (*) jsou povinná.

Český výrobce jakož to zahraniční firma dovážející zdravotnický prostředek na americký trh musí mít zvoleného svého zástupce pro americký trh v podobě US Agenta. Dalším krokem je tedy vyplnění následujících informací o US Agentovi v sekci „*United States Agent Information*“:

- Jméno
- Název firmy
- Telefonní číslo
- Fax
- DUNS číslo
- Adresa
- ZIP code (PSČ)
- Město
- Stát
- E-mail

Po vyplnění informací o US agentovi výrobce stiskne pokračovat a objeví se návrh potvrzení registrace „*Draft Registration Confirmation*“.

Zde výrobce vidí název registrovaného zdravotnického prostředku a obdrží své „*Owner/Operator number*“ a datum ke kterému musí být registrace dokončena, než bude automaticky smazána ze systému. Následující informace k vyplnění se týkají zdravotnického prostředku osvobozeného od premarket oznámení.

Na této stránce výrobce najde kód produktu. Poté co český výrobce vybere produktový kód, který je pro bariatrická lůžka elektronicky nastavitelná OSI v dalším kroku „*Select Activities for Listing(s)*“ zvolí činnosti, které provádí na nově registrovaném zdravotnickém prostředku. Na výběr jsou tyto činnosti týkající se registrovaného zdravotnického prostředku:

- Výroba ZP
- Vývoj ZP, ale ne výroba ZP
- Výroba ZP pro jinou stranu (Výrobní smlouva)
- Sterilizace ZP pro jinou stranu (Sterilizační smlouva)
- Zpracování ZP na jedno použití
- Přebalení nebo označení ZP
- Repasování ZP
- Dovoz ZP do USA, žádná jiná akce nebyla na ZP provedena
- Pouze výroba ZP pro vývoz do USA
- Reklamace ZP podle 21 CFR 820.198⁴⁸
- Zahraniční soukromý prodejce štítků na ZP
- Figuríny pro testování

Po vybrání všech činností, které český výrobce provádí na registrovaném zdravotnickém prostředku, následuje zadání nechráněného názvu prostředku „*Enter Proprietary Name(s)*“. Zde výrobce uvádí:

- Proprietární název ZP
- Pokud by po zveřejnění proprietárního názvu bylo odhaleno obchodní tajemství nebo důvěrné informace, může zde výrobce zaškrtnout políčko „*Proprietary Name*“, tím nedojde ke zveřejnění názvu na veřejně dostupných stránkách FDA
- Výrobce zaškrtně políčko, pokud je ZP vrácen nebo dovážen do USA
- Zaškrtněte políčko, pokud je ZP vyráběn a zůstane v distribučním řetězci včetně data, do kdy bude ZP v distribučním řetězci

Po vyplnění výše uvedených informací výrobce uloží nechráněný název a poté přijde na další krok, kterým je přidání štítku (označení) zdravotnického prostředku „*Add Labels*“.

Na této stránce výrobce v nabízení poli nahraje soubor s navrhovaným označením uváděného zdravotnického prostředku. Výrobce může nahrávat soubory o velikosti 50Mb

⁴⁸ 21 CFR část 820 Systém kvality sekce 820.198 Reklamační soubory

a ve formátu PDF a SPL. Po nahrání každého souboru, výrobce uvádí následující informace:

- Typ a popis materiálu (povinné pole)
- Štítek s datem prvního vstupu na trh (nepovinné pole)
- Štítek s datem odstranění ZP z trhu (volitelné pole)

Po správném nahrání „štítku“ ZP se musí zobrazit soubor u správného proprietárního názvu zdravotnického prostředku, ke kterému byl štítek nahrán. Po nahrání štítku výrobce zvolí tlačítko k návratu k přidání nechráněného názvu „Return to Add Proprietary Name“.


Český výrobce jakož to zahraniční výrobce na stránce o identifikaci dovozců „Add importer(s)“, kde kromě názvu registrovaného zdravotnického prostředku vidí možnost, že:

- Zdravotnický prostředek ještě nebyl importován do USA

To český výrobce zaškrtně, neboť ještě zdravotnický prostředek na americkém trhu není. Po potvrzení této možnosti následuje kontrola zápisu zdravotnického prostředku „Listings Summary“.

Na této stránce má výrobce možnost zkontrolovat nově registrovaný zdravotnický prostředek spolu s výpisem všech zdravotnických prostředků, pokud již nějaké na americkém trhu má. Shrnutí představuje následující tabulka 18.

Tabulka 18: Souhrnné informace o registrovaném zdravotnickém prostředku

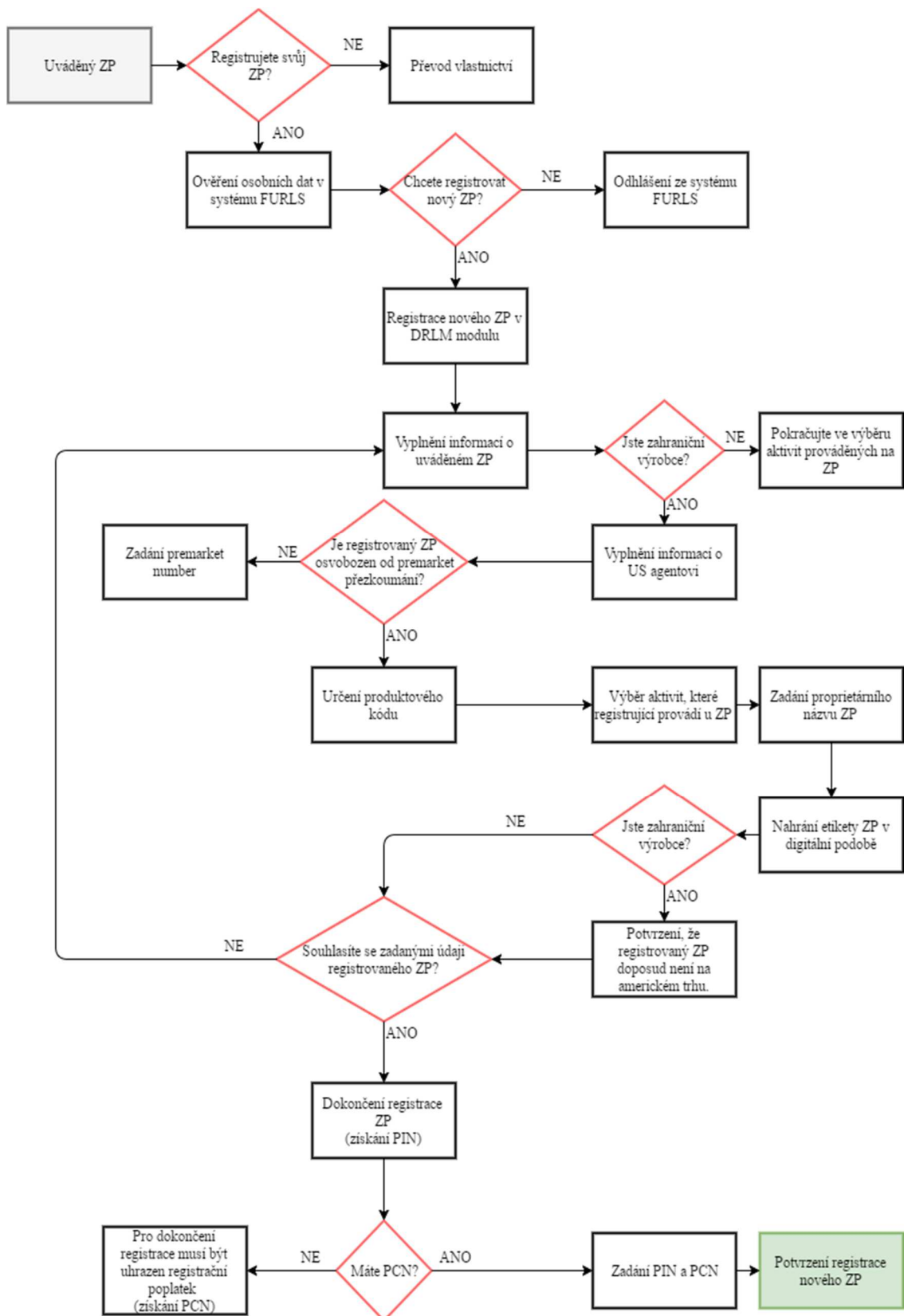
Listing Number	Premarket Submission Number Type	Product Code(s)	Device Name(s)	Activites	Importers	Actions
New Listing	Exempt	OSI		Manufacturer		

Po kontrole a odsouhlasení souhrnných údajů se objeví návrh potvrzení registrace „Draft Registration Confirmation“. Zde je uveden nově registrovaný zdravotnický prostředek, Owner/Operator number (př. 10026607) a v neposlední řadě datum, do kdy musí být celý registrační proces dokončen, než bude automaticky smazán z celého systému.

Při dokončení registrace zdravotnického prostředku, bud na následující stránce výrobce vyzván k zadání platného platebního identifikačního čísla (PIN) spolu se zadáním čísla potvrzující platbu (PCN). Po vyplnění a potvrzení těchto dvou posledních údajů následuje potvrzení registrace. Tato stránka obsahuje následující informace:

- Datum, kdy vyprší Vaše registrace
- Veškeré zdokumentované informace o registraci zařízení, které byly zadány při registraci ZP
- Výše poplatku

Doporučuje se vytisknout toto potvrzení pro případné potřeby výrobce. Po dokončení registrace nového zdravotnického prostředku se výrobce může vrátit do hlavního menu DRLM systému nebo se vrátit na domovskou stránku FURLS systému a spravovat svůj účet. Veškeré výše uvedené kroky registrace bariatrického lůžka shrnuje obrázek 14.



Obrázek 14: Registrace zdravotnického prostředku do DRLM modulu

5.2 Značení bariatrického lůžka „Labeling“

Požadavky na označování zdravotnických prostředků najdeme v hlavě 21 CFR Part 801⁴⁹. Značení zahrnuje štítky na zdravotnickém prostředku, řídicí etikety, balení etikety, návod k použití, příručku pro údržbu a jiné štítky považovány za označení, pokud obsahují instrukce, výzvy, upozornění a identifikaci parametrů.

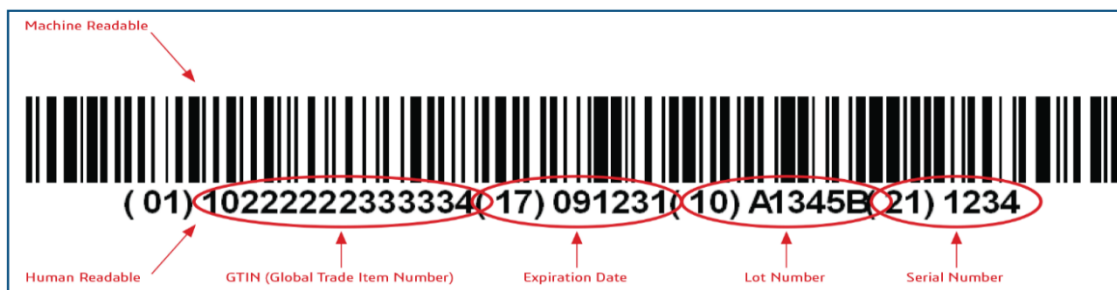
Návod k použití bariatrického lůžka musí obsahovat:

- Zamýšlený účel použití ZP, včetně podmínek použití ZP
- Příprava pro použití

Veškeré informace musí být samozřejmě v anglickém jazyce. Nejdůležitější pro českého výrobce bude příprava na systém UDI, který bude muset u svého uváděného zdravotnického prostředku dodržet.

5.2.1 Požadavky na zavedení systému UDI

Součástí etikety na bariatrickém lůžku bude muset být od září 2018 UDI systém (viz kapitola 1.5), který pro zdravotnické prostředky II. rizikové třídy měl být implementován původně do 24. září 2016, ale celý proces zavádění UDI systému pro zdravotnické prostředky II. rizikové třídy byl prodloužen do 24. září 2018, kdy již bude UDI povinné. To dalo výrobcům další dva roky k přípravě na UDI systém. Obrázek 15 popisuje jednotlivé informace obsažené v čárovém kódu.



Obrázek 15: Informace obsažené na UDI čárovém kódu

Unikátní identifikace zařízení (UDI) se skládá z:

1. Identifikátor zařízení - DI (pevná část UDI) – identifikuje konkrétní verzi nebo model zdravotnického prostředku (GTIN – *Global trade item number*)
2. Identifikátor výroby - PI (variabilní část UDI) – identifikuje jednu nebo více z následujících informací:
 - Šarže, ve které byl ZP vyroben
 - Sériové číslo konkrétního zařízení
 - Datum expirace
 - Datum výroby ZP

⁴⁹ 21 CFR část 801 Označování

Výrobce by měl před zavedením systému UDI zajistit, aby bylo v souladu s požadavky UDI FDA následujících deset pokynů, které jsou uvedeny v tabulce 19.

Tabulka 19: Požadavky na výrobce k zavedení systému UDI

1. Určení data implementace UDI bariatrického lůžka	Termíny, kdy je nutná implementace UDI je rozvržena do šesti let a to dle klasifikace zdravotnických prostředků.
2. Získání čísla DUNS	Veškeré etikety na zařízení musí obsahovat číslo DUNS, jelikož je výrobce identifikován tímto číslem v databázi GUDID.
3. Získat GMDN⁵⁰ kód pro uváděný ZP	Tento kód je po výrobci požadován při registraci do databáze GUDID.
4. Spočítat kolik UDI bude výrobce potřebovat	Každý typ zdravotnického prostředku vyžaduje samostatné UDI a to i v případě jedná-li se o jeden ZP typ, ale liší se barvou, velikostí, materiálem či velikostí balení ZP.
5. Získat identifikátor zařízení (DI) od akreditované agentury FDA	Každé UDI musí obsahovat identifikátor zařízení. Tato část UDI musí být vydána akreditovanou agenturou FDA. V současné době existují tři agentury: GS1 v New Jersey, HIBCC v Arizoně a ICCBBA v Kalifornii.
6. Zvolit PI	Identifikátor výroby (PI) součást UDI.
7. Vložení dat do GUDID	Data výrobce předkládá přes webové rozhraní FDA.
8. Jmenování regulačního kontaktu	Pro usnadnění komunikace mezi FDA a výrobcem a aktualizaci dat v databázi GUDID.
9. Vytvoření GUDID účtu	A odeslání dat o ZP do databáze.
10. Uspořádání informací o ZP a odeslání dat do GUDID	Výrobce musí shromažďovat různé informace o každém typu svého ZP. A to: popis zařízení, název, verze nebo model ZP, GMDN kódy. A další.

Implementace systému UDI je časově náročná. Výrobce by měl určit tým, který bude celý proces koordinovat. Pokud bude mít výrobce veškeré požadavky připravené, může požádat FDA k možnosti vytvoření účtu v GUDID databázi, kam také musí zadat požadované informace o uváděném zdravotnickém prostředku.

⁵⁰ Globální nomenklatura zdravotnických prostředků (GMDN) je seznam standardních názvů, které se používají k identifikaci všech vyráběných zdravotnických prostředků.

5.2.2 Databáze GUDID

Všichni výrobci, kteří mají již na zdravotnickém prostředku zaveden UDI systém, musí zadávat do databáze GUDID následující informace, které uvádí tabulka 20.

Tabulka 20: Informace, které výrobce zadává do databáze GUDID

Informace	
1. Identifikátor zařízení (DI)	Část UDI, která je pevně stanovena a obsahuje číslo modelu. Oproti tomu identifikátor produkce (PI) se do databáze neuvádí, jelikož je jedinečný pro každý ZP (dávka, šarže, datum expirace).
2. Změna identifikátoru zařízení (DI)	Výrobce zapíše nové DI včetně dříve přiřazených DI.
3. Trvalé označení UDI přímo na ZP	Musí být vyplněno prohlášení, že trvalé označení ZP je shodné s DI, který je uveden v databázi.
4. Uvedení proprietárního nebo obchodního názvu či značky ZP	Výrobce uvede informaci ze štítku ZP.
5. Každá verze nebo číslo modelu	Nebo podobný údaj, který je na štítku zobrazen.
6. Sterilita přístroje	V případě potřeby prohlášení, že přístroj je sterilní.
7. ZP obsahující latex	Tyto ZP musí mít prohlášení ve smyslu, že ZP obsahuje přírodní latex, který je v kontaktu s člověkem.
8. Bezpečnost pacienta	Prohlášení, že pacientovi nehrozí nebezpečí během magnetické rezonance nebo tomografie nebo při implantaci zařízení do pacienta.
9. Typ ZP	Pokud má ZP více než jednu velikost, tak uvést velikost konkrétního modelu nebo verze ZP.
10. Typ PI	Je uveden na štítku ZP.
11. FDA premarket přezkoumání	Výrobce uvádí počet schválených zařízení nebo prohlášení o tom, že byl ZP osvobozen od premarket přezkoumání.
12. Global medical device nomenclature	Zadání GMDN kódu.
13. Obsah balení	Celkový počet jednotlivých zařízení, které jsou v balení.

5.2.2.1 DUNS number

DUNS numbers (Data universal numbering system) je unikátní identifikační devítimístní získa český výrobce pro svůj zdravotnický prostředek zcela zdarma od společnosti D&B (*Dun and Bradstreet*). Získání DUNS number může trvat 30 až 45 pracovních dnů pokud ho chce výrobce získat zdarma. Pakliže chce výrobce celý proces získání DUNS number urychlit, může tak učinit za poplatek \$229, což je v přepočtu 5 594Kč. Po zaplacení této částky obdrží výrobce svůj DUNS number do 5 ti pracovních dnů. Na oficiálních webových stránkách *dun&bradstreet* v sekci „*DUNS request guide*” je odkaz pro zahraniční výrobce, kde zvolíte „*Czech Republic*” a budete přesměrováni na webové stránky, kde po vyplnění a odeslání formuláře odešlete žádost o DUNS number společnosti D&B. Český výrobce musí vyplnit následující informace uvedené v tabulce 21.

Tabulka 21: Informace nutné k získání DUNS number

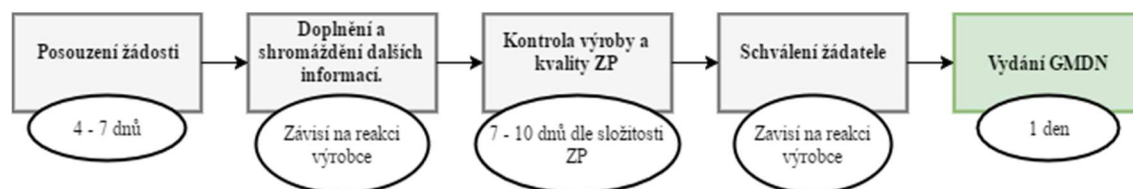
Kontaktní osoba
Titul
Jméno
Příjmení
Funkce
Email
Telefon
O společnosti
Název společnosti
IČ
DIČ
Telefon
Web
Fax
Registrační adresa společnosti
Ulice a číslo
Město
Kraj
PSČ
Sídlo společnosti (pokud se liší od registrační adresy)

Po vyplnění elektronického formuláře a jeho odeslání dostane výrobce potvrzovací email od společnosti D&B, spolu s dalšími informacemi potřebnými k získání *DUNS number*.

5.2.2.2 GMDN kód

Aby výrobce mohl získat GMDN kód, musí mít zaplacené členství v GMDN databázi, aby mu byl poskytnut přístup ke kódům. Výše členského poplatku se odvíjí od ročního obrátu výrobce. S obratem do 267 milionů za rok je prvotní registrační poplatek na rok 1200€ (31 884 Kč) a obnovení každoročního členství poté 800€ (21 256 Kč) přepočítáno kurzem k 13. 5. 2017 1 EUR =26,57 Kč. Po uhrazení poplatku má výrobce okamžitě přístup do databáze.

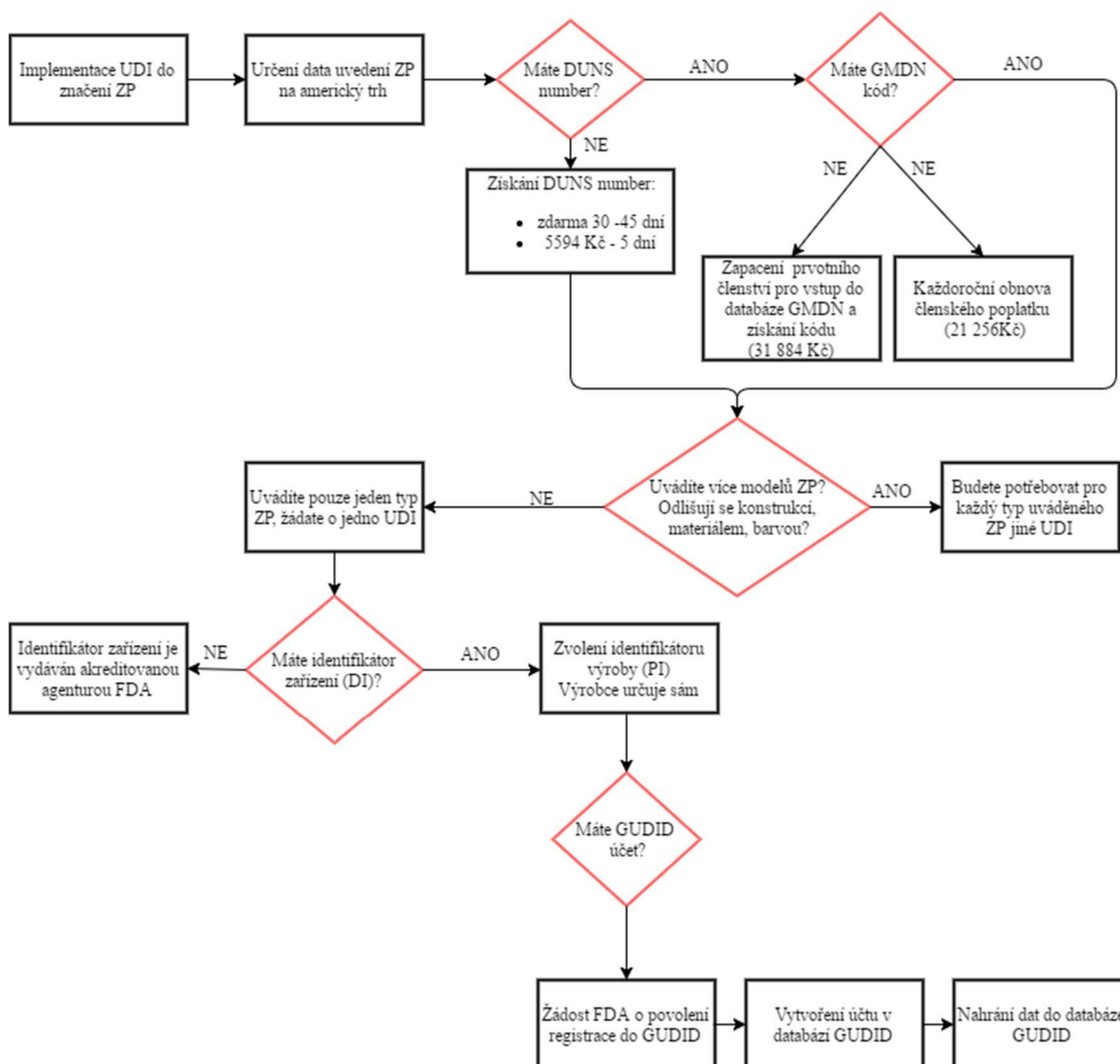
V případě, že výrobce nenalezne kód pro svůj prostředek, musí si o něj zažádat. To je spojeno s kroky, které znázorňuje obrázek 16.



Obrázek 16: Časová osa procesu získání GMDN kódu

Pro zdravotnické prostředky, které nemají GMDN kód a vstupují na americký trh, FDA nabízí možnost využití svého vlastního kódu (dočasného) tzv. FDA PT (*Preferred term*) Code. Tento kód je ekvivalentní kódu GMDN a výrobce ho obdrží od FDA bezplatně.

Požadavky, které musí výrobce splňovat, před zavedením systému UDI znázorňuje následující obrázek 17.



Obrázek 17: Požadavky na implementaci systému UDI

5.3 Požadavky na správné výrobní postupy (GMP)

Bariatrické lůžko je sice osvobozeno od premarket oznámení 510(k), ale musí splňovat správné výrobní postupy (GMP), které jsou začleněny v 21 CFR Part 820. Výrobce musí vytvořit a řídit systém kvality, aby bylo zajištěno, že jejich výrobky soustavně splňují příslušné požadavky a specifikace. Konstrukční prvky „*design controls*” jsou vzájemně propojené postupy a procedury, které jsou začleněny do procesu návrhu a vývoje zdravotnického prostředku.

5.3.1 Design Input

Design Input (vstupy konstrukce), které nalezneme v části 21 CFR 820.30 (c) by měly poskytnout kopii použitých postupů pro zdravotnický prostředek pro identifikaci v rámci auditu FDA. Tyto postupy by měly také popisovat mechanismus pro řešení neúplných nebo nejednoznačných požadavků a také by měly poskytnout informace, jak jsou požadavky na design input dokumentovány, přezkoumány a schváleny. Příklady aspektů pro design input jsou uvedeny v tabulce 22.

Tabulka 22: Příklady aspektů design input

Zamýšlené použití	Parametry (včetně norem) bezpečnostní a výkonnostní	Kompatibilita s příslušenstvím ZP	Fyzikální/chemické vlastnosti
Rozhraní dle potřeb konkrétního uživatele	Toxicita	Historie design input	Označování a balení
Výkonnostní charakteristiky	Bio-kompatibilita	Lidské faktory	Zákonné a regulační požadavky
Bezpečnostní požadavky	Elektromagnetické rušení (EMI)	Klinické zprávy	Výrobní kapacita

Dále by měla být řešena otázka potencionálních rizik a jejich identifikace a to již v raných fázích vývoje zdravotnického prostředku. Změny v konstrukci prostředku mohou vytvářet nová rizika.

5.3.2 Design Output

Design Output (výstup konstrukce) nalezneme v části 21 CFR 820.30 (d), by měly poskytnout informace, které umožňují adekvátní a měřitelné vyhodnocení shody se vstupními požadavky prostředku.

- Postup by měl obsahovat nebo odkazovat na navrhované kritéria přijatelnosti výstupu.
- Postup by měl vysvětlit mechanismus sloužící k zajištění identifikace výstupů nezbytných pro správné fungování zdravotnického prostředku.

5.3.3 Design Review

Design Review (kontrola konstrukce) nalezneme v části 21 CFR 820.30 (e), tyto informace by měly poskytnout kopii postupů, které definují a řídí hodnocení designu prostředku. Požadavky *design review* shrnuje tabulka 23.

Tabulka 23: Požadavky design review

Postup by měl popsat:
Zda je konstrukční hodnocení komplexní a systematické.
Zajištění přítomnost nezávislého jedince u všech přezkoumání návrhu. (Může to být zaměstnanec firmy, ale nesmí mít přímou odpovědnost za fázi návrhu, která je přezkoumávána).
Zajištění odborníků, kteří se podílí na kontrole designu během přezkumu.
Dále by měl postup definovat způsob zaznamenávání revize návrhů k souboru historie designu „ <i>history design file</i> “, který zahrnuje:
Identifikaci designu
Datum

5.3.4 Design Verification

Design Verification (provedení ověření konstrukce) nalezneme v části 21 CFR 820.30 (f), tato část informací by měla poskytnout kopii postupů, které jsou používány k ověření návrhu zdravotnického prostředku v rámci přezkoumání. Požadavky *design verification* uvádí tabulka 24.

- Postup by měl popsat proces, který potvrzuje, že konstrukční výstupy (*design output*) se shodují s požadavky konstrukčních vstupů (*design input*) a dále by měly být popsány mechanismus, pro řešení případných rozporů v této oblasti.
- Dále by měl postup definovat způsob zaznamenávání ověřování a měl by zahrnovat:

Tabulka 24: Požadavky design verification

Výsledky ověření
Identifikaci designu
Metody ověřování
Datum ověření
Jméno osoby provádějící ověření

5.3.5 Design Validation

Design Validation (kontrola konstrukce) nalezneme v části 21 CFR 820.30 (g), tyto informace by měly poskytnout kopii postupů ke kontrole designu prostředku v rámci přezkoumání.

- Postup by měl definovat způsob kontroly designu a měl by obsahovat údaje jako u provedení ověření konstrukce, což bylo uvedeno výše v tabulce 24.

- Dále by mělo být shrnuto, jak probíhalo klinické hodnocení zdravotnického prostředku a zda prostředek splňuje potřeby uživatelů a zamýšlené použití.
- Dalším obsahem je popis, kdy a jak byla provedena analýza rizik nebo bude provedena. Postup validace konstrukce by měl dokumentovat, používat a aktualizovat řízení rizik u daného prostředku.

5.3.6 Design Transfer

Design transfer (přenos konstrukce) nalezneme v části 21 CFR 820.30 (h) a měl by poskytovat kopii postupů používaných k převodu konstrukčních výstupů k výrobě tohoto prostředku.

- Postup by měl popsat, jak bude prováděna konečná kontrola a schválení návrhu a vývojových aktivit s cílem převést konstrukci do výroby.
- Dále by mělo být popsáno, jaká dokumentace konstrukce bude obsahovat hlavní údaje o zdravotnickém prostředku.

5.3.7 Design Changes

Design changes (konstrukční změny) nalezneme v části 21 CFR 820.30 (i) a měly by poskytovat kopii postupů pro regulaci konstrukčních změn.

- Postup by měl popsat, kdy a jak budete používat řízení změn v procesu původního návrhu prostředku.
- Postupy kontrol změn, by měly zajistit, že změna nebyla provedena před jejím schválením.
- Postup by měl také obsahovat, jak budou konstrukční změny řízeny ve výrobním procesu.

5.3.8 Design History File

Design history file (DHF) - (soubor historie konstrukce) nalezneme v části 21 CFR 820.30 (j) by měl poskytnout kopii postupů pro zachování obsahu DHF pro zdravotnický prostředek v rámci přezkumu.

- Pokud sdílí DHF více než jeden zdravotnický prostředek, musí být popsáno, jak lze identifikovat zdravotnický prostředek v rámci skupiny, která má společné prvky designu.

5.4 Medical device reporting (MDR)

Shrnutí požadavků na povinné hlášení pro výrobce a dovozce po uvedení ZP na trh. Od 14. srpna 2015 je výrobci a dovozci předkládaly *Medical Device Reporting* (MDRs) FDA formulář 3500A v elektronické podobě *Electronic Medical Device Reporting* (EMDR). V tabulce 25 jsou uvedeny typy MDR.a v tabulce 26 jsou shrnuty požadavky na výrobce a dovozce zdravotnických prostředků při hlášení MDR.

Tabulka 25: Typy MDR

Typ zprávy	Uváděné informace
30 - ti denní (počáteční) zprávy	Obsahuje informace o nežádoucích událostech ZP. <ul style="list-style-type: none"> • Informace o pacientovi • Informace o nežádoucích událostech • Informace o ZP • Kontaktní údaje výrobce ZP, datum vzniku nežádoucí události, přesný model ZP
5 – ti denní zprávy	V této zprávě se vyžadují nápravná opatření vedoucí k zabránění rizika poškození veřejného zdraví.
Dodatečné zprávy „follow – up“ zpráva	Po odeslání 30 – ti denní nebo 5- ti denní zprávy, FDA zváží nutná doplnění, pokud se vyskytnou nové skutečnosti. Tyto informace musí obsahovat číslo MDR zprávy, která se aktualizuje a musí být předloženy do 30 kalendářních dnů.

Tabulka 26: Hlášení nežádoucích událostí (MDR)

Oznamující	Předmět oznámení	Forma hlášení	Komu	Povinnost nahlášení události
Výrobce	Měsíční zprávy o vážných zraněných či úmrtí a o závadách ZP	Elektronické hlášení	FDA	Do 30 kalendářních dnů ode dne vzniku události
	Zprávy o poruchách	Elektronické hlášení	FDA	Do 5 pracovních dnů ode dne vzniku události
Dovozce	Zprávy o úmrtí a vážných zranění	Elektronické hlášení	FDA a výrobci	Do 30 kalendářních dnů ode dne vzniku události
	Zprávy o poruchách	Elektronické hlášení	Výrobci	Do 30 kalendářních dnů ode dne vzniku události

5.5 Poplatky a časová osa celého procesu uvádění na trh

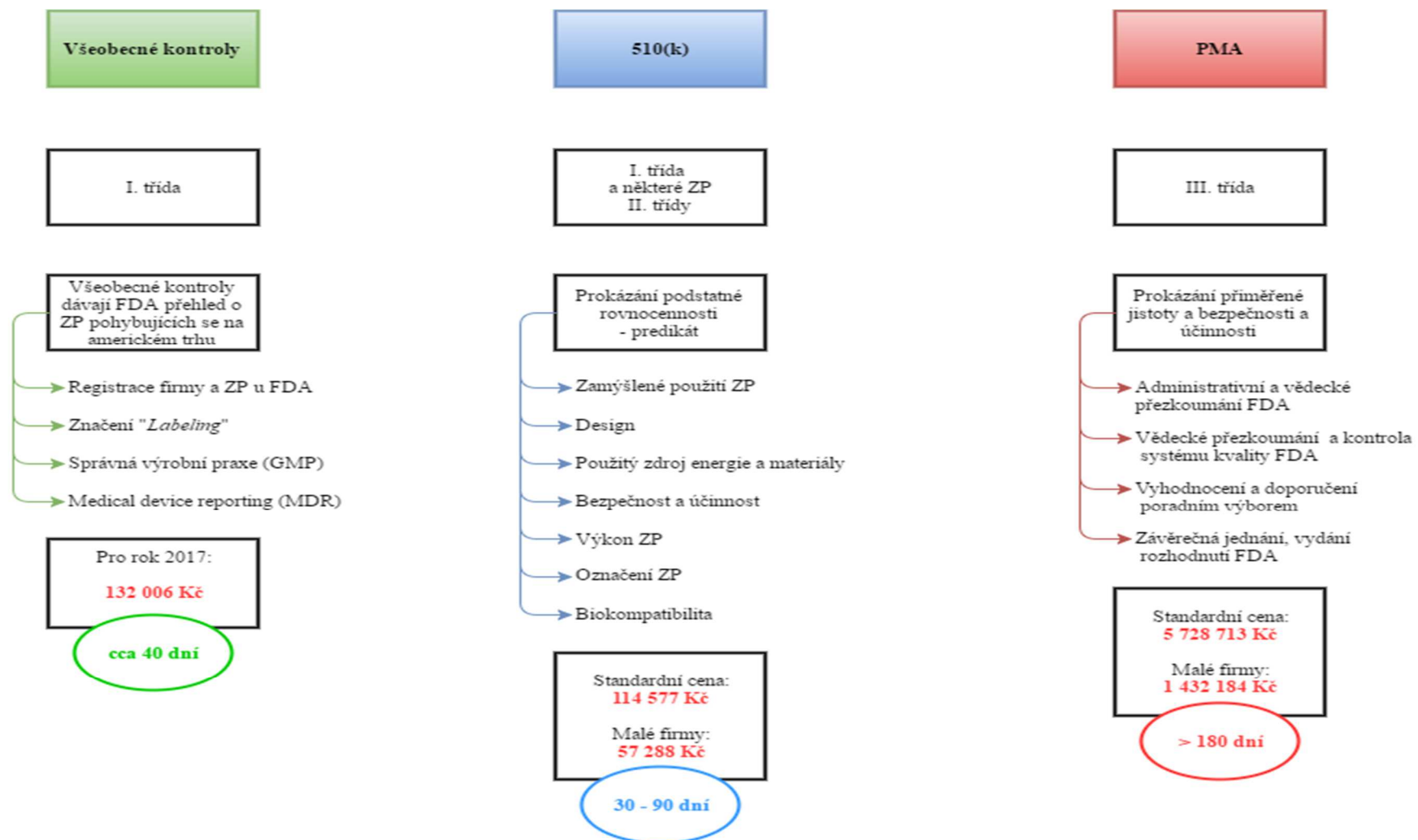
Celý proces uvádění bariatrického lůžka českého výrobce je zpoplatněn na 132 006 Kč a předpokládaná doba celého procesu uvedení je 40 dní. Tabulka 27 popisuje veškeré zpoplatněné náležitosti a časovou osu celého procesu uvádění na americký trh.

Tabulka 27: Poplatky a časová náročnost celého procesu uvádění na trh

Poplatek	Poplatky pro rok 2017	
Registrace u FDA	82 622 Kč	
Schválení do	30 dní	
DUNS number	Zdarma	5 594 Kč
Vydání do	35 - 40 dní	Do 5 dní
GMDN kód (pokud již ZP nemá)	31 884 Kč	
US agent (externí firma)	17 500 Kč	
Celkem Kč	132 006 Kč	
Čas celého procesu uvádění	40 dní	

Doba 40 dní je za předpokladu, že si výrobce zažádá současně o potřebné náležitosti a nebude připlácet za urychlení přidělení DUNS number 5 594 Kč. V případě, že si český výrobce připlatí za urychlení obdržení DUNS number, celková cena bude o tento poplatek navýšena a bude činit 137 600 Kč.

V případě, že by český výrobce chtěl uvést na trh zdravotnické prostředky, které nespádají pod všeobecné požadavky FDA, jsem vytvořila obrázek 19, který shrnuje a porovnává všechny tři hlavní cesty na americký trh.



Obrázek 18: Komparace všeobecných požadavků na ZP, 510(k) a PMA

6 Diskuze

Diplomová práce se zabývá uvedením zdravotnického prostředku na americký trh dle požadavků FDA. První kapitoly se zabývají porovnáním regulace zdravotnických prostředků v Evropě s procesy probíhajícími v USA. A také se zaměřují na dvě hlavní cesty vstupu zdravotnického prostředku na americký trh. V praktické části se zabývám třetí cestou vstupu na trh, kterou představují všeobecné kontroly FDA.

Ve spojených státech amerických vstupují zdravotnické prostředky na trh prostřednictvím tří hlavních cest. První cesta je určena pro zdravotnické prostředky rizikové třídy I a pro některé výjimky z II třídy. Tyto prostředky jsou téměř všechny osvobozeny od premarket „před-tržního“ přezkoumání a vstupují na trh pomocí *všeobecných požadavků*. Mezi *všeobecné požadavky* patří registrace výrobce a uváděného zdravotnického prostředku na americký trh u FDA poté povinnost správného značení „*labeling*“, dodržení správných výrobních postupů (GMP). Poslední všeobecný požadavek se řadí mezi postmarket „po-tržní“ požadavek a zahrnuje sledování uvedeného prostředku a podávání hlášení v případě nežádoucích událostí a to ve formě „*medical device reporting*“ (MDR). Zdravotnické prostředky klasifikovány do I. třídy rizika navíc bývají téměř všechny osvobozeny od dodržování správné výrobní praxe.

Druhou cestou vstupu na trh je podání 510(k) oznámení, jejímž účelem je prokázání, že nově vstupující zdravotnický prostředek je v podstatě ekvivalentní (SE) prostředku, který je již legálně uvedený na americkém trhu. Tento způsob vstupu na trh je vyžadován ve třech případech. V prvním případě je 510(k) oznámení vyžadováno vstupuje-li zdravotnický prostředek poprvé a je klasifikován do II. třídy rizika. Druhým případem je situace kdy došlo k inovaci u již uvedeného zdravotnického prostředku, která může ovlivnit účel použití prostředku. A konečně posledním případem, kdy je vyžadováno 510(k) oznámení je, pokud byly provedeny zásadní změny, které mají vliv na původní zamýšlené použití výrobce.

Třetím způsobem jak uvést zdravotnický prostředek na americký trh je prostřednictvím aplikace *Premarket approval (PMA)*. Tento způsob uvedení na trh se týká zdravotnických prostředků představujících největší míru rizika, tudíž spadají do III. rizikové třídy. Tímto způsobem jsou však uváděny na trh i zdravotnické prostředky, které výrobce nemohl prostřednictvím databáze FDA klasifikovat a tím pádem jsou automaticky zařazeny do III. třídy rizika. PMA má za účel prokázat přiměřenou jistotu bezpečnosti a účinnosti nově vstupujících zdravotnických prostředků na trh. Tato forma premarket přezkoumání je finančně a časově velice náročná oproti 510(k) oznámení. Vyžaduje klinické studie, které výrobce musí FDA předkládat, ale zároveň si FDA provádí své vlastní studie za účelem sledování výkonnosti, nepříznivých událostí a možných rizik těchto zdravotnických prostředků.

V praktické části diplomové práce jsem prošla celý proces uvedení na americký trh dle požadavků FDA pro bariatrické lůžko českého výrobce, který chce na tento trh expandovat. Barietrické lůžko je zařazeno dle FDA do II. třídy rizika, tudíž by mělo být

uvedeno na trh pomocí 510(k) oznámení. Avšak bariatrické lůžko spadá do výjimek, které jsou od 510(k) osvobozeny a musí splňovat pouze *všeobecné požadavky* na zdravotnické prostředky a to včetně správných výrobních postupů (GMP). Prvním krokem českého výrobce, který chce vstoupit na americký trh je registrace své firmy a zdravotnického prostředku, který chce na trh uvést. Tato registrace je každoroční a musí vždy proběhnout mezi 1. říjnem a 31. prosincem a je platná do konce následujícího kalendářního roku. Registrační poplatek pro rok 2017 v tomto případě pro bariatrické lůžko je 82 622 Kč a celý proces registrace by měl být FDA schválen do 30 pracovních dní. Před uvedením zdravotnického prostředku na trh český výrobce jakož to zahraniční výrobce musí mít zajištěného tzv. US agenta, který musí mít trvalý pobyt na území USA a který by měl fungovat jako rychlý prostředník mezi zahraničním výrobcem a FDA. Většinou je to řešeno, že si zahraniční výrobce najme externí firmu, která mu US agenta poskytne za roční poplatek 17 500 Kč. Druhým způsobem je zřízení vlastní pobočky na území USA. Dalším všeobecným požadavkem FDA na zdravotnické prostředky je značení „*labeling*“, výrobce se řídí dle směrnice 21 CFR Part 801, pro obecné zdravotnické prostředky. Mezi značení spadají veškeré štítky, které jsou na zdravotnickém prostředku nebo jeho obalu, veškeré propagační materiály, které doprovází prostředek. V této práci jsem se zaměřila na unikátní identifikaci zařízení (UDI), které pro zdravotnické prostředky II. třídy rizika mělo být zavedeno do 24. září 2016, ale bylo oddáleno na 24. září 2018, což dává výrobcům ještě dva roky, aby se na systém UDI připravili. Implementace systému UDI je časově náročná, ideálně by měl výrobce určit tým, který bude celý proces koordinovat. Poplatky, které jsou spojeny se systémem UDI jsou za získání čísla DUNS a GMDN kódu. DUNS number (*Data universal numbering systém*) získá výrobce zdarma a to za 30 až 45 pracovních dní nebo druhou možností je urychlení obdržení DUNS number a to za poplatek 5 594Kč, poté výrobce obdrží své číslo do 5 - ti pracovních dní. Dalším poplatkem je spojen se vstupem do GMDN (*Global medical device nomenclature*) databáze, díky které bude mít výrobce přístup ke kódům pro klasifikaci svých zdravotnických prostředků. Tento poplatek je pro českého výrobce 31 884 Kč. Vydání GMDN kódu, pokud ho již výrobce nemá (pro vstup na evropský trh je vyžadován). Poté co výrobce bude splňovat veškeré požadavky na systém UDI se musí registrovat do databáze GUDID. Do této databáze si výrobce musí o povolení registrace zažádat přímo FDA, není možno se zde rovnou registrovat. Předposledním všeobecným požadavkem FDA je požadavek na správné výrobní postupy. Tyto požadavky jsou uvedeny ve směrnici 21 CFR Part 820. Výrobce je povinen vytvořit a řídit systém kvality, aby bylo zajištěno, že jejich výrobky soustavně splňují příslušné požadavky a specifikace. A konečně posledním všeobecným požadavkem FDA na zdravotnické prostředky, který je jako jediný z výše uvedených „*post market*“ požadavkem je povinné hlášení výrobců pro FDA a to prostřednictvím MDR (*Medical device reporting*). Výrobce je povinen podávat měsíční zprávy o vážných zraněních či úmrtí a o závadách zdravotnického prostředku prostřednictvím elektronického formuláře 3500A.

Celkově je tedy celý proces uvedení bariatrického lůžka českého výrobce zpoplatněn 132 006 Kč. A časová náročnost celého procesu uvedení na americký trh je cca 40 dní. Doba 40 dní je za předpokladu, že si výrobce zažádá o potřebné náležitosti současně a

nebude připlácet 5 594Kč za urychlení obdržení DUNS number. V případě, že si český výrobce bude chtít připlatit a tím také zkrátit celkovou dobu trvání celého procesu uvedení na trh, bude celková cena činit 137 600 Kč a celková doba uvedení se zkrátí o pět pracovních dní. Celý proces uvádění bariatrického lůžka na americký trh byl zpracován také formou procesních map a rozhodovacích stromů, což může českému výrobcí posloužit jako přehledný návod. Pravidelně jsem konzultovala průběžné výsledky praktické části s českým výrobcem, který vidí přínos a využitelnost této diplomové práce.

Celý proces uvedení zdravotnického prostředku na americký trh je složitý proces a bylo velmi náročné porozumět této problematice. Jelikož jak jsem již zmiňovala v úvodu, není v ČR zpracován žádný dokument, který by se zabýval podrobným popisem regulace zdravotnických prostředků v USA a podrobně zpracované dokumenty nebyly nalezené ani v rámci EU. Proto jsem mnou získané poznatky o celém procesu uvedení zdravotnického prostředku na trh konzultovala prostřednictvím emailu s oddělením FDA CDRH, které má na starosti regulaci zdravotnických prostředků.

Obecný přístup k této problematice je v USA oproti Evropě odlišný. Myslím, že výhodou v USA je v nastavení této problematiky skutečnost, že veškerá rozhodnutí napříč státy jsou konzistentní a to díky jedinému správnímu orgánu. Tím je tak zajištěno, že všude platí stejná pravidla. Což znamená pro americké výrobce, dovozce a distributory zdravotnických prostředků usnadnění působení na trhu. Oproti tomu v Evropské unii jsou procesy regulace zdravotnických prostředků rozloženy mezi mnoho dílčích orgánů, kde každý členský stát vykazuje určité niance v oblasti národní regulace. Co se týče údajů, které je výrobce povinen dodat k uvádějímu zdravotnickému prostředku na trh je přístup v USA rovněž odlišný od přístupu v EU. V USA FDA vyžaduje, aby právě jimi mohl být nově uváděný prostředek přezkoumán a ověřen, aby FDA provedlo vyhodnocení bezpečnosti a efektivnosti tudíž veškeré testování provádí regulující orgán sám. Proto výrobci a další subjekty uvádějící zdravotnické prostředky na trh musí notifikovat uváděný prostředek a to nejméně 90 dní před jeho uvedením na trh. Oproti tomu v EU probíhá testování technických požadavků prostřednictvím notifikovaných osob, což je neveřejný proces a výsledky těchto testů jsou sdíleny pouze mezi kompetentními autoritami. V USA jsou databáze veřejně dostupné a obecně je zde více dostupných údajů o uvedených zdravotnických prostředcích, třeba u prostředků třídy III je zveřejněné přezkoumání provedené FDA před uvedením tohoto prostředku na trh. Povinné je rovněž zveřejňování informací spojené se stažením zdravotnického prostředku z trhu či výskytu nežádoucích příhod. Za to v EU je databáze EUDAMED dostupná pouze pro kompetentní autority jednotlivých členských států a národní registry nebývají veřejné. To by se však mělo změnit, jelikož 15. června 2016 byla schválena Radou výboru Evropské unie dohoda o navrhovaném nařízení o zdravotnických prostředcích (MDR), která byla dosažena s evropským parlamentem. Revize, navržená Evropskou komisí v roce 2012 bude zavedena jako nařízení namísto směrnice a mělo by mimo jiné dojít k transparentnosti databáze EUDAMED.

Dalším rozdílem je klasifikace zdravotnických prostředků, kde v USA oproti EU nerozlišují diagnostické zdravotnické prostředky in vitro a řadí prostředky do rizikové třídy: I, II a III. Rozdíl v klasifikaci názorně ukazuje mnou popisované bariatrické lůžko,

které je v rámci EU klasifikováno do I. rizikové třídy a v USA je zařazeno do II. rizikové třídy.

Evropský trh je považován za „nadřazený“ trhu americkému, jelikož má dřívější přístup k novým technologiím. Je to způsobeno zdlouhavým procesem premarket přezkoumání, které představuje PMA pro úplně nové technologie vstupující na trh nebo pro zdravotnické prostředky III. třídy rizika, které může trvat 18 – 30 měsíců. Pro české výrobce je vstup na americký trh o to komplikovanější, že zde nejsou uznávány evropské certifikace. K zlepšení situace vstupu na americký trh by bylo uzavření transatlantického obchodního a investičního partnerství (TTIP). Jedná se o navrhovanou dohodu mezi Spojenými státy americkými a Evropskou unií o volném obchodu. Tím by došlo k zjednodušení vstupu na trh pro české výrobce zdravotnických prostředků. V současné době došlo k pozastavení vyjednávání o partnerství, jelikož se nový prezident chce soustředit na dvoustranné dohody s jednotlivými zeměmi.

Ačkoli vykazují USA i EU odlišný postoj u některých záležitostí v regulaci zdravotnických prostředků, přesto je hlavní cíl společný – ochrana veřejného zdraví.

7 Závěr

Ve své diplomové práci jsem shrnula problematiku uvedení zdravotnického prostředku na americký trh pro každou z klasifikačních tříd a poté jsem získané poznatky aplikovala pro konkrétní zdravotnický prostředek českého výrobce.

V teoretické části práce je popsán současný stav regulace zdravotnických prostředků v USA. Prostřednictvím procesních map byla provedena komparace systému regulace zdravotnických prostředků v USA a EU. Dále je zde podrobně rozebrán vstup na americký trh prostřednictvím 510(k) oznámení, u kterého FDA hodnotí podstatnou rovnocennost oproti predikátu a přezkoumání *Premarket Approval* (PMA) u kterého se vyhodnocuje, zda je uváděný zdravotnický prostředek bezpečný a účinný. Jsou zde popsány i další možnosti vstupu na americký trh včetně výjimek osvobozených od premarket přezkoumání.

V praktická část se zabývá uvedením zdravotnického prostředku, se kterým chce český výrobce expandovat na americký trh. Celá praktická část je zaměřena na celý proces uvedení na trh dle požadavků FDA. Bariatrické lůžko spadá dle klasifikace zdravotnických prostředků USA do II. třídy rizika, což by mělo být uvedeno na trh prostřednictvím 510(k) oznámení. Jelikož však bariatrické lůžko je osvobozeno od 510(k) oznámení, vztahují se na něj všeobecné kontroly FDA pro uvedení na trh. V praktické části jsou pomocí rozhodovacích stromů znázorněny veškeré kroky, které musí český výrobce udělat k úspěšnému vstoupení na americký trh. Jsou zde také shrnuty veškeré poplatky spojené s tímto procesem včetně časové osy. Praktická část diplomové práce poslouží výrobcí jako návod a průvodce celým procesem uvedení na americký trh.

Seznam použité literatury

- [1] Stručná charakteristika amerického trhu. *Ministerstvo zahraničních věcí: Velvyslanectví České republiky ve Washingtonu* [online]. Washington, 2016 [cit. 2016-7-9]. Dostupné z:
http://www.mzv.cz/washington/cz/obchod_a_ekonomika/vstup_na_us_trh/strucna_charakteristika_americkeho_trhu/index.html
- [2] Do USA více vyvážíme pneumatiky, léky i mikroskopy. *Český statistický úřad* [online]. Praha, 2016 [cit. 2016-6-13]. Dostupné z:
<https://www.czso.cz/csu/czso/do-usa-vice-vyvazime-pneumatiky-leky-i-mikroskopy>
- [3] JOHNSON, Judith. *FDA Regulation of Medical Devices* [online]. In: . Congressional research service, 2016, s. 53 [cit. 2016-10-9].
- [4] ESTRIN, Norman. *The Medical device industry: science, technology, and regulation in a competitive environment*. New York: M. Dekker, 1990. ISBN 08-247-8268-2.
- [5] What does FDA regulate?. *U.S. Food & Drug Administration* [online]. b.r. [cit. 2016-7-28]. Dostupné z:
<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194879.htm>.
- [6] SASTRY, Ashwani. Overview of the US FDA Medical Device Approval Process. *Current Cardiology Reports* [online]. 2014 [cit. 2016-7-13]. DOI: 10.1007/s11886-014-0494-3. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-014-0494-3>
- [7] Medical Device Regulation. *Www.fda.gov* [online]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2014 [cit. 2016-10-15]. Dostupné z:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/RegistrationandListing/ucm053196.htm>.
- [8] EMERGO GROUP, . *Brief History of US medical device regulation* [prezentace]. In: . Emergo Group, 2012 [cit. 2016-7-10].
- [9] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, . *Requests for Feedback on Medical Device Submissions: The Pre-Submission Program and Meetings with Food and Drug Administration Staff* [online]. In: . Silver Spring, MD, 2014, s. 57 [cit. 2016-11-15].
- [10] Final press conference of the TTIP 15th round of negotiations. *European Commission* [online]. New York: European Commission, 2016 [cit. 2016-11-9]. Dostupné z: <http://trade.ec.europa.eu/doclib/press/index.cfm?id=1553>.

- [11] WIZEMANN, Theresa. *Public health effectiveness of the FDA 510(k) clearance process: balancing patient safety and innovation : workshop report*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2010. ISBN 10.1056/NEJMhle1113918.
- [12] USA Medical device regulations. *Emergo* [online]. Sheffield, b.r. [cit. 2016-12-09]. Dostupné z: <https://www.emergogroup.com/resources/regulations-united-states>
- [13] KRAMER, Daniel, Shuai XU a Aaron KESSELHEIM. Regulation of Medical Devices in the United States and European Union. *The New England Journal of Medicine*. 2012. DOI: 10.1056/NEJMhle1113918. Dostupné také z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMhle1113918>
- [14] SORENSON, CORINNA a MICHAEL DRUMMOND. Improving Medical Device Regulation: The United States and Europe in Perspective. *The Milbank Quarterly*. 2014. DOI: 10.1111/1468-0009.12043. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/1468-0009.12043>
- [15] Device Classification Panels. *U.S. Food & Drug Administration* [online]. Silver Spring, 2014 [cit. 2016-9-14]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ClassifyYourDevice/ucm051530.htm>
- [16] 21 U.S. Code § 360: Registration of producers of drugs or devices. *15. Legal Information Institute* [online]. b.r. [cit. 2016-9-9]. Dostupné z: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/360>
- [17] Device regulation guidance. *U.S. Food & Drug Administration* [online]. Silver Spring, b.r. [cit. 2016-9-9]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices%20ClassifyYourDevice//DeviceRegulationandGuidance/Overview/>
- [18] *New Section 513(f)(2): Evaluation of Automatic Class III Designation, Guidance for Industry and CDRH Staff* [online]. In: . Rockville, MD, 1998, s. 10 [cit. 2016-9-10].
- [19] JAROW, Jonathan a John BAXLEY. Medical devices: US medical device regulation. *Urologic Oncology*. 2015. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.10.004. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143914003457>
- [20] The 510(k) Program: Transcript. *U.S. Food & Drug Administration* [online]. Silver Spring, 2014 [cit. 2016-9-7]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/Training/CDRHLearn/ucm425997.htm>

- [21] *Medical device databases* [online]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, b.r. [cit. 2016-10-29]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandguidance/Databases/default.htm>
- [22] CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH, . De Novo Classification Process: (Evaluation of Automatic Class III Designation). In: *Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff* [online]. Rockville, 2014, s. 16 [cit. 2016-10-18].
- [23] RÍOS VALENTÍN, Elixandra. *FDA Enforcement: Analysis of Current Trends in Pharmaceutical & Medical Device Industries and Development of Preventive Practices for Continuous Compliance* [online]. 2014 [cit. 2016-10-11]. Dostupné z: <http://search.proquest.com.ezproxy.techlib.cz/docview/1562268661?pq-origsite=summon>
- [24] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, . *30-Day Notices, 135-Day Premarket Approval (PMA) Supplements and 75- Day Humanitarian Device Exemption (HDE) Supplements for Manufacturing Method or Process Changes* [online]. In: . Rockville, MD, 2011, s. 11 [cit. 2016-10-18].
- [25] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, . *Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies* [online]. In: . Rockville, MD, 2013, s. 40 [cit. 2016-10-15].
- [26] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, . *Humanitarian Device Exemption (HDE): Questions and Answers* [online]. In: . Rockville, MD, 2014, s. 31 [cit. 2016-10-15].
- [27] LAVINE, G. FDA planning identification system to track medical devices. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 2009 [cit. 2016-11-16]. DOI: 10.2146/news090026. Dostupné z: <http://web.a.ebscohost.com.ezproxy.techlib.cz/ehost/detail/detail?sid=40fa3a5f-b623-4ef5-97f1-179b6067b864%40sessionmgr4008&vid=0&hid=4212&bdata=Jmxhbmc9Y3Mmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#AN=36883196&db=a9h>
- [28] ABOUT AccessGUDID. *U.S. National Library of Medicine: Access Gudid* [online]. b.r. [cit. 2016-10-28]. Dostupné z: <https://accessgudid.nlm.nih.gov/about-gudid#what-is-udi>
- [29] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, . *Global Unique Device Identification Database (GUDID)* [online]. In: . Silver Spring, MD, 2014, s. 42 [cit. 2016-10-28].

- [30] HENEGHAN, C. a M. THOMPSON. Rethinking medical device regulation. *Journal of The Royal Society of Medicine* [online]. 2012 [cit. 2016-11-16]. DOI: 10.1258/jrsm.2012.12k030. Dostupné z: <http://jrsm.rsmjournals.com/cgi/doi/10.1258/jrsm.2012.12k030>
- [31] MIER, Barry a Janet ROBERTS. Hip implant complaints surge, even as the dangers are studied. *The New York Times: Informace o vyřešení prostředku v databázi FDA, Medical & Radiation Emitting Device Recalls* [online]. 2011 [cit. 2016-7-8].
- [32] MIER, Barry. F.D.A. Seeks to Tighten Regulation of All-Metal Hip Implants. *The New York Times*. 2013.
- [33] FREEMANTLE, N. Commentary: Evaluating and regulating device therapy. *British Medical Journal* [online]. London, 2011 [cit. 2016-10-16]. DOI: 10.1136/bmj.d2839. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d2839>
- [34] Medical devices. *European Commission* [online]. b.r. [cit. 2016-11-3]. Dostupné z: <http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/>
- [35] TAN, Youngtian. Ensuring Medical Device Effectiveness and Safety: A Cross - National Comparison of Approaches to Regulation. *PMC US National Library of Medicine, National Institute of Health* [online]. 2014 [cit. 2016-9-9]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4091615/>
- [36] PARVIZI, N. a K. WOODS. Regulation of medicines and medical devices: contrasts and similarities. *Clinical Medicine* [online]. 2014 [cit. 2016-10-27]. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-1-6. Dostupné z: <http://www.clinmed.rcpjournals.org/cgi/doi/10.7861/clinmedicine.14-1-6>
- [37] HONC, Tomáš. *Zdravotnické prostředky třídy I v procesu uvedení na trh* [online]. Zdravotnictví a právo, 2006 [cit. 2016-11-16]. ISSN 1211-6432. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=bmc07002560>
- [38] KRÁL, Jakub. *Analýza právní úpravy zdravotnických prostředků*. Brno, 2013. Rigorózní práce. Masarykova univerzita, Právnická fakulta.
- [39] Resource library for medical device professionals. *Emergo Group* [online]. b.r. [cit. 2016-11-3]. Dostupné z: <https://www.emergogroup.com/resources/charts>
- [40] Medical device regulations in Europe. *Emergo* [online]. b.r. [cit. 2016-11-09]. Dostupné z: <https://www.emergogroup.com/resources/regulations-europe>
- [41] Notifikace zdravotnických prostředků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha, 2016 [cit. 2016-10-25]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/notifikace-zdravotnickych-prostredku>
- [42] CROMSOURCE, *Changes to EU medical device legislation What you need to know: What you need to know* [online]. In: . 2016, s. 9 [cit. 2016-11-24].

- [43] KRÁL, Jakub. *Konečné znění nových nařízení EU: hlavní změny* [prezentace]. In: ERUDIKUM, . Praha: Porta medica, 2016, s. 11 [cit. 2016-11-20].
- [44] CHENG, Michael. *Medical device regulations: global overview and guiding principles*. Geneva: World Health Organization, 2003. ISBN 92-415-4618-2.
- [45] TAMURA, Atsushi a Hiromu KUTSUMI. Multiregional medical device development: regulatory perspective. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2014. DOI: 10.1007/s12328-014-0478-2. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s12328-014-0478-2>
- [46] IMDRF, *Outcome statement of the IMDRF: 4 management committee* [online]. In: . Belgie, 2013, s. 2 [cit. 2016-11-22].
- [47] The Transatlantic Trade and Investment Partnership. *European Commission* [online]. 2016 [cit. 2016-11-6]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/ireland/news/key-eu-policy-areas/ttip_en
- [48] EUROPEAN COMMISSION, *TTIP a regulace: Přehled* [online]. In: . b.r., s. 18 [cit. 2016-11-6].
- [49] Opening remarks U.S. and EU chief. *Office of the United states trade representative* [online]. 2016 [cit. 2016-11-16]. Dostupné z: <https://ustr.gov/about-us/policy-offices/press-office/press-releases/2016/october/opening-remarks-us-and-eu-chief>
- [50] *Device Registration and Listing* [online]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, b.r. [cit. 2017-04-12]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/registrationandlisting/>
- [51] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, . The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)]. In: *Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff* [online]. 2014, s. 42 [cit. 2016-12-01].
- [52] CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH, a CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH. Medical Device Classification Product Codes. In: *Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff* [online]. 2013, s. 16 [cit. 2016-12-01].
- [53] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, . FDA and Industry Procedures for Section 513(g) Requests for Information under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. In: *Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff* [online]. 2012, s. 16 [cit. 2016-12-01].

- [54] Premarket Notification 510(k). *U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION* [online]. Silver Spring, 2016 [cit. 2016-11-30]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/default.htm>
- [55] *510(k) Premarket Notification: Databases* [online]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, b.r. [cit. 2016-11-28]. Dostupné z: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm>
- [56] How to Prepare a Traditional 510(k). *U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION* [online]. Silver Spring, b.r. [cit. 2016-12-04].
- [57] How to Prepare an Abbreviated 510(k). *U.S. Food & Drug Administration* [online]. Silver Spring, b.r. [cit. 2016-12-04]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm134574.htm>
- [58] How To Prepare A Special 510(k). *U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION* [online]. Silver Spring, b.r. [cit. 2016-12-04]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm134573.htm>
- [59] 510(k) Submission Process. *U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION* [online]. Silver Spring, b.r. [cit. 2016-12-04]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm070201.htm>
- [60] U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, . *510(k) Third Party Review Program: Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Third Party Review Organizations* [online]. In: . 2013, s. 34 [cit. 2017-01-22].
- [61] U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, . *The New 510(k) Paradigm: Alternate Approaches to Demonstrating Substantial Equivalence in Premarket Notifications* [online]. In: . 1998, s. 18 [cit. 2016-12-01].
- [62] Premarket Approval (PMA). *U.S. Food and Drug Administration* [online]. Silver Spring, b.r. [cit. 2016-12-01]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/default.htm>
- [63] PMA Application Methods. *U.S. Food and Drug Administration* [online]. Silver Spring, b.r. [cit. 2016-12-02]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm048168.htm>

- [64] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, . Premarket Approval Application Modular Review. In: *Guidance for Industry and FDA Staff* [online]. 2003, s. 17 [cit. 2016-12-07].
- [65] PMA Guidance Documents. *U.S. Food & Drug Administration* [online]. Silver Spring, b.r. [cit. 2016-12-02]. Dostupné z:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm143067.htm>
- [66] CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH, . Modifications to Devices Subject to Premarket Approval (PMA) - The PMA Supplement Decision-Making Process. *Guidance for Industry and FDA Staff* [online]. 2008 [cit. 2016-12-02]. Dostupné z:
<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm089360.pdf>
- [67] CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH, . Real-Time Premarket Approval Application (PMA) supplements. In: *Guidance for Industry and FDA Staff* [online]. 2006, s. 10 [cit. 2016-12-03].
FY2017 MDUFA User Fees. *U.S. Food and Drug Administration* [online]. Silver Spring, 2016 [cit. 2016-12-02]. Dostupné z:
<http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/MedicalDeviceUserFee/ucm452519.htm>
- [68] FY2017 MDUFA User Fees. *U.S. Food and Drug Administration* [online]. Silver Spring, 2016 [cit. 2016-12-02]. Dostupné z:
<http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/MedicalDeviceUserFee/ucm452519.htm>

Seznam použitých obrázků a grafů

Obrázek 1: Proces uvedení zdravotnického prostředku na trh v USA [12]	8
Obrázek 2: Příklad UDI štítku zdravotnického prostředku [28]	16
Obrázek 3: Proces uvedení ZP a aktivního implantabilního prostředku na trh v EU [40]	21
Obrázek 4: Proces uvedení diagnostického prostředku in vitro na trh v EU [40].....	22
Obrázek 5: Cesty uvádění zdravotnického prostředku na americký trh [zdroj vlastní] 32	
Obrázek 6: Veřejně dostupné informace z 510(k) databáze FDA [55].....	35
Obrázek 7: Rozhodovací strom 510(k) [úprava vlastní]	37
Obrázek 8: Formy 510(k) [zdroj vlastní]	39
Obrázek 9: Časová osa pro 510(k) [59]	50
Obrázek 10: Schéma procesu uvádění ZP na americký trh [vlastní zpracování].....	59
Obrázek 11: Všeobecné kontroly na zdravotnický prostředek dle FDA.....	64
Obrázek 12: Proces navrhování ZP " <i>waterfall design process</i> "	66
Obrázek 13: Registrace českého výrobce do systému FURLS	69
Obrázek 14: Registrace zdravotnického prostředku do DRLM modulu.....	75
Obrázek 15: Informace obsažené na UDI čárovém kódu	76
Obrázek 16: Časová osa procesu získání GMDN kódu	80
Obrázek 17: Požadavky na implementaci systému UDI.....	81
Obrázek 18: Komparace všeobecných požadavků na ZP, 510(k) a PMA	87

Seznam tabulek

Tabulka 1: Ukázka z veřejné databáze FDA klasifikace produktů, infuzní pumpa [21]	11
Tabulka 2: Regulační proces zdravotnických prostředků na trhu v USA [12]	13
Tabulka 3: Způsob regulace a podání žádosti dle klasifikace ZP [12].....	13
Tabulka 4: Časový harmonogram zavádění UDI [27]	17
Tabulka 5: Rozdíl v označení CE u klasifikačních tříd ZP [vlastní zpracování]	20
Tabulka 6: Regulační proces zdravotnických prostředků v EU [40]	23
Tabulka 7: Regulační proces diagnostických zdravotnických prostředků in vitro v EU [40].....	24
Tabulka 8: Zásadní změny legislativy EU [42].....	25
Tabulka 9: Vývoj každoročních registračních poplatků u FDA [50].....	30
Tabulka 10: Komparace tradiční, zkrácené a speciální formy 510(k) [56 - 59]	40
Tabulka 11: Konstrukce a zamýšlené použití zdravotnického prostředku [vlastní zpracování].....	42
Tabulka 12: Poplatky pro rok 2017 [68]	57
Tabulka 13: Komparace 510(k) a PMA [vlastní zpracování]	58
Tabulka 14: Technické parametry uváděného lůžka.....	61
Tabulka 15: Klasifikace a regulace bariatrického lůžka dle FDA [21].....	63
Tabulka 16: Vytvoření účtu v systému FURLS	68
Tabulka 17: Informace o uváděném zdravotnickém prostředku z DRLM modulu	71
Tabulka 18: Souhrnné informace o registrovaném zdravotnickém prostředku	73
Tabulka 19: Požadavky na výrobce k zavedení systému UDI.....	77
Tabulka 20: Informace, které výrobce zadává do databáze GUDID	78
Tabulka 21: Informace nutné k získání DUNS number	79
Tabulka 22: Příklady aspektů design input	82
Tabulka 23: Požadavky design review	83
Tabulka 24: Požadavky design verification	83
Tabulka 25: Typy MDR	85
Tabulka 26: Hlášení nežádoucích událostí (MDR)	85
Tabulka 27: Poplatky a časová náročnost celého procesu uvádění na trh	86

Seznam příloh

Příloha 1: Obsah přiloženého CD/DVD disku.....	103
--	-----

Příloha 1: Obsah přiloženého CD/DVD disku

Přiložený CD/DVD disk obsahuje následující soubory uložené ve formátu pdf:

- 1) klíčová slova
- 2) abstrakt česky
- 3) abstrakt anglicky
- 4) naskenované zadání diplomové práce
- 5) kompletní diplomová práce