

Directive 98/79/EC, její transpozice do národní legislativy (Nařízení vlády č. 453/2004 Sb. ze dne 7. července 2004, kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro) a změny, které přináší proti dosavadním předpisům

Tento dokument byl vypracován jako společné stanovisko České asociace výrobců prostředků zdravotnické techniky in vitro CZEDMA a Referenční laboratoře MZ ČR pro klinickou biochemii při Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1.LF UK.

Komu je směrnice určena?

- výrobcům diagnostických zdravotnických prostředků in vitro (dále in vitro diagnostika, IVD)
- příslušným orgánům státní správy
- uživatelům IVD (pro informaci)
- notifikovaným osobám

Jak je směrnice transponována do české legislativy?

Dne 4. srpna 2004 bylo publikováno ve Sbírce zákonů částka 151 a téhož dne nabylo účinnosti Nařízení vlády ze dne 7. července 2004, kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro. Toto nařízení vlády (dále jen NV 453) plně transponuje směrnici 98/79/EC do naší legislativy. Pokud dále v tomto textu mluvíme o některých charakteristických rysech a vlastnostech směrnice, splňuje tyto vlastnosti beze zbytku i NV 453. Také přílohy 1 až 9 Směrnice a NV 453 včetně číslování jsou prakticky identické.

Jaké změny přináší NV 453 proti dosavadním předpisům?

1. Dochází k podstatné změně proti dosavadním předpisům (zákon č. 22/1997 Sb. a NV 286/2001 Sb.). Podle těchto předpisů byl výrobce IVD se sídlem v ČR a nebo jeho dovozce povinen vystavit prohlášení o shodě a na vyžádání poskytnout uživateli ujištění, že toto prohlášení o shodě bylo vydáno. Po převzetí Směrnice 98/79/ES do legislativy ČR již žádné takové **ujištění vydáno být nemůže; plně postačuje značka CE** na výrobku a na návodu k použití.
2. Směrnice povoluje, aby v přechodném období od 7. 12. 2003 do 7. 12. 2005 byly uváděny do provozu IVD bez označení značkou CE a tedy vyhovující předpisům platným v jednotlivých členských zemích EU před převzetím Směrnice do jejich národních legislativ. Podmínkou je, aby konkrétní IVD byl uveden na trh před 7. 12. 2003. Uvedením na trh se rozumí vyrobení zcela konkrétního IVD (šarže, výrobní číslo, atd.) a jeho předání do distribučního řetězce. Smyslem tohoto dvouletého přechodného období je zabránit ztrátám v distribuční síti. V podmínkách ČR to znamená, že pro taková IVD, uvedená na trh dle dosavadních předpisů, je výrobce nebo dovozce povinen ujištění o vystavení prohlášení o shodě poskytnout.
3. Podle dosavadních předpisů byl výrobce či dovozce povinen ohlásit IVD Ministerstvu zdravotnictví České republiky (MZd ČR). Nyní po převzetí Směrnice platí pro výrobce se sídlem v ČR povinnost ohlásit výrobek MZd ČR, které jej zadá do souboru údajů, které se uchovávají v Evropské databázi, která je přístupná příslušným orgánům státní správy členských států EU. Dovoze IVD do ČR ministerstvu nic ohlašovat nebude; tyto výrobky byly ohlášeny orgánu státní správy v zemi, kde má sídlo jejich výrobce nebo jeho zmocněný zástupce a proto údaje o tomto výrobku se již nacházejí rovněž v Evropské databázi. Podrobnosti viz NV 453 § 11.

Co říká NV 453, respektive Direktiva 98/79/EC?

- a) definuje diagnostické zdravotnické prostředky in vitro (in vitro diagnostic medical devices – IVD) jako:
- IVD vyrobená a určená k použití pro účely rozborů v klinických laboratořích, aniž jsou předmětem obchodování,
 - mechanická laboratorní zařízení zvláště navržená pro diagnostická vyšetření in vitro,
 - IVD vyrobená z tkání, buněk nebo látek lidského původu,
 - příslušenství in vitro diagnostik, se kterými se zachází jako se samostatnými in vitro diagnostiky,
 - IVD, kterými jsou kalibrátory a kontrolní materiály potřebné k určení nebo ověření funkční způsobilosti jejich uživatelem.
- b) Podle Směrnice nejsou IVD:
- nástroje, přístroje, zařízení nebo jiné předměty včetně programového vybavení určené k použití pro výzkumné účely bez jakéhokoliv lékařského cíle,
 - mezinárodně osvědčené referenční materiály a materiály používané pro programy externího posuzování systémů jakosti,
 - činidla, která jsou vyrobena v laboratořích zdravotnického zařízení pro účely použití v prostředí těchto laboratoří a nejsou předmětem obchodování,
 - zdravotnické prostředky pro invazivní odběr vzorků z lidského těla,
 - IVD, která byla vyrobena ve zdravotnickém zařízení a používají se pouze v tomto zdravotnickém zařízení, aniž byla předána jinému uživateli,
 - jiné zdravotnické prostředky vyrobené za použití látek lidského původu (s výjimkou IVD uvedených v odstavci 2 písm. C)
- c) dělí IVD podle míry rizika pro pacienta v případě jejich selhání do čtyř skupin, z nichž dvě přímo vyjmenovává v Příloze č. 2,
- seznam A - stanovení krevních skupin - systém ABO, Rh (C, c, D, E, e), anti – Kell, (HIV 1 a 2, HTLV I a II, a hepatitidy B, C a D).
 - seznam B - anti-Duffy, anti-Kidd, nepravidelných protilátek proti erytrocytům, zarděnky, toxoplasmóza, fenylketonurie, cytomegalovirus, chlamydie, HLA tkáňových skupin DR, A a B, PSA, vyhodnocení rizika trizómie 21, IVD k měření krevního cukru pro sebetestování
- Dalšími skupinami jsou: IVD pro sebetestování a ostatní IVD, které jsou v NV 453 označeny jako typ C a D,
- d) deklaruje povinnosti a práva výrobců IVD, resp. jejich zplnomocněných zástupců (Authorised Representatives), příslušných orgánů státní správy (Competent Authorities) a notifikovaných osob,
- e) deklaruje požadavky na vývoj a výrobu IVD a podmínky, za jakých mohou být uváděny na trh a do provozu (viz. Dodatky),
- f) definuje, jaké informace je výrobce povinen poskytnout uživateli (viz. Dodatky),
- g) požaduje systematické vyhodnocování zkušeností výrobcem po jejich uvedení na trh a do provozu,
- h) zavádí režim hlášení nežádoucích příhod spojených s provozem a užíváním IVD příslušným orgánům státní správy a předcházení těmto nežádoucím příhodám (v ČR se jedná o MZd a SÚKL),
- i) deklaruje IVD jako stanovené výrobky, což znamená, že se u nich posuzuje shoda jejich vlastností s požadavky této Směrnice,
- j) nařizuje výrobcům IVD výrobek posouzený jako shodný označit značkou shody CE,
- k) povoluje od 7. 12. 2003 uvádět na trh v členských zemích Evropské unie pouze IVD označené značkou shody CE,

- l) vymezuje přechodné období od 7. 12. 2003 do 7. 12. 2005, kdy je možné uvádět do provozu (nikoli na trh) IVD uvedená na trh podle dřívějších předpisů jednotlivých členských zemí EU,
- m) **stanoví, že všechny IVD, které jsou ve shodě se Směrnicí a jsou označeny značkou CE, mají volný a rovný přístup na trhy všech členských zemí EU.**

Směrnice neřeší, jaká IVD mohou být používány pro poskytování zdravotní péče v jednotlivých členských zemích EU. V ČR to upravuje zákon č. 123/2000 Sb. ve znění zákona 130/2003 Sb., který výslovně stanoví (v § 4), že pro poskytování zdravotní péče mohou být používány výhradně zdravotnické prostředky, které jsou shodné, to znamená, které splňují požadavky příslušných nařízení vlády (pro IVD je to NV 453).

Jak musí výrobce postupovat při uvádění IVD na trh?

- 1) Výrobce posoudí shodu výrobku s požadavky Směrnice a jejích příloh, které se daného IVD týkají.
- 2) Jestliže je výrobek posouzen jako shodný, vystaví výrobce ES prohlášení o shodě (EC Declaration of Conformity).
- 3) Označí výrobek značkou CE.

Prohlášení o shodě je interním dokladem výrobce, který je povinen předložit **pouze příslušným orgánům státní správy v členské zemi EU (v ČR Ministerstvu zdravotnictví a SÚKL), kde je zapsáno jeho sídlo, a dále notifikovaně(ným) osobě(bám)**. Je-li sídlo výrobce mimo EU, je povinen určit v jedné členské zemi zplnomocněného zástupce, který za něj jedná ve smyslu Směrnice. Jediným a dostatečným důkazem pro uživatele a další orgány kromě výše uvedených, že se jedná o IVD shodný s požadavky Směrnice, je značka shody CE přímo na výrobku nebo na jeho obalu výrobku a na návodu k použití.

Jak se provádí posuzování shody?

- Typ D – shodu posuzuje výrobce sám dle Směrnice a Přílohy č. 1 – Základní požadavky.
- Typ C – shodu posuzuje výrobce sám; dle Směrnice a Přílohy č. 1 – Základní požadavky; posuzování shody návrhu výrobku se účastní notifikovaná osoba.
- Typ B – shoda se posuzuje dle Směrnice a Přílohy č. 1 – Základní požadavky; notifikovaná osoba se účastní posuzování shody výrobku „v plném rozsahu“.
- Typ A – shoda se posuzuje dle Směrnice, Přílohy č. 1 – Základní požadavky a Přílohy č. 10 – Společné technické specifikace*; notifikovaná osoba se účastní posuzování shody výrobku „v plném rozsahu“ a dále schvaluje uvolňování jednotlivých výrobních šarží.

Notifikovaná osoba v případě kladného posouzení shody vydává výrobcí potvrzení. Toto potvrzení je interním dokladem výrobce, které je povinen předložit pouze příslušným orgánům státní správy či notifikované osobě. Potvrzení (certifikát) notifikované osoby **nenahrazuje prohlášení o shodě a nejedná se ani o „certifikát značky CE“**. Pro všechny typy IVD vystavuje prohlášení o shodě výlučně sám výrobce nebo jeho zplnomocněný zástupce. V případě, že se posuzování shody účastnila notifikovaná osoba, musí být značka shody CE vždy doprovázena jejím identifikačním číslem.

**/ Tyto „Společné technické specifikace“ byly přijaty „Rozhodnutím Evropské komise 2002/364/EC ze 7. 5. 2002 o společných technických specifikacích pro in vitro diagnostické zdravotnické prostředky“. Velmi podrobně stanovují zejména podmínky ověřování funkční způsobilosti IVD, které spadají do skupiny A seznamu z přílohy 2, včetně počtu a charakteru klinicky charakterizovaných použitých vzorků a způsob výstupní kontroly jednotlivých šarží.*

DODATKY**Požadavky, které klade Směrnice na IVD - Příloha č. 1 – Základní požadavky****a) Všeobecné požadavky**

1. IVD musí být navržena a vyrobena tak, aby při použití (dle specifikace výrobce) byla bezpečná. Jakákoli rizika musí být přijatelná ve srovnání s přínosem pro pacienty.
2. Konečné řešení zvolené pro návrh musí vycházet ze stavu vědy a techniky odpovídajícímu době výroby.
3. IVD musí dosáhnout funkční způsobilosti stanovené výrobcem (citlivost k příslušnému rozboru, citlivost pro diagnózu, analytická specifita, diagnostická vhodnost, přesnost, opakovatelnost, reprodukovatelnost, včetně kontroly týkající se vzájemné interference, rušivých vlivů a meze detekce).
4. Hodnoty, které jsou stanovené pro kalibrátory nebo pro kontrolní materiály musí být ověřeny pomocí dostupných referenčních metod měření, případně dostupných materiálů vyšší úrovně.
5. IVD musí být dostatečně stabilní po dobu použitelnosti nebo po dobu životnosti stanovenou výrobcem.
6. IVD musí být navržena, vyrobena a zabalena takovým způsobem, aby jejich charakteristiky a funkční způsobilost pro určený účel nebyly nepříznivě ovlivněny nevhodnými podmínkami skladování nebo dopravou (teplotou, vlhkostí vzduchu apod.), přičemž musí být dodrženy pokyny určené výrobcem.

b) Požadavky na návrh a výrobu

Požadavky na návrh a výrobu podrobně rozvádějí všeobecné požadavky v následujících oblastech:

1. Chemické a fyzikální vlastnosti.
2. Infekce a mikrobiální kontaminace
3. Vlastnosti IVD ve vztahu k výrobě a prostředí
4. IVD sloužící jako nástroj nebo přístroj s měřicí funkcí
5. Ochrana před zářením
6. Požadavky na IVD připojená ke zdroji energie nebo vybavená zdrojem energie
7. Požadavky na IVD pro sebetestování
8. Informace poskytované výrobcem (viz dále - Dodatky)

Informace poskytované výrobcem

- 1.1. Ke každému IVD musí být poskytnuty informace potřebné k jeho bezpečnému a řádnému použití, s přihlédnutím k proškolení a znalostem možných uživatelů, a k identifikaci výrobce. Těmito informacemi se rozumějí údaje uvedené na značení a v návodech k použití. Pokud je to proveditelné a vhodné, musí být informace potřebné k bezpečnému použití IVD uvedeny na samotném IVD, popřípadě, kde to přichází v úvahu, na prodejním obalu. Pokud není úplné označování každé jednotky IVD prakticky proveditelné, musí být informace uvedeny na obalu, popřípadě v návodech k použití poskytnutých s jedním nebo více IVD.
Návod k použití musí být poskytnut uživateli nebo provázet IVD nebo být přiložen v balení jednoho nebo více IVD.
V řádně zdůvodněných a výjimečných případech takovéto návody k použití nejsou pro IVD zapotřebí, jestliže může být řádně a bezpečně použit bez nich.
- 1.2. V případech, kde to přichází v úvahu, lze informace poskytnout ve formě symbolů. Každý použitý symbol a identifikační barva musí být v souladu s harmonizovanými normami. V oblastech, pro které harmonizované normy neexistují, musí být použité symboly a barva popsány v průvodní dokumentaci k IVD.
- 1.3. U IVD obsahujících látku, která může být považována za nebezpečnou s ohledem na charakter a množství jejích složek a forem, ve kterých jsou přítomny, musí být použity příslušné výstražné symboly a splněny požadavky na označování podle příslušných předpisů.
V případech, kdy pro nedostatek místa celou informaci nelze připojit na samotné IVD nebo na jeho značení, umístí se výstražné symboly na značení a ostatní informace požadované tímto nařízením se uvedou v návodech k použití.
- 1.4. Značení musí obsahovat následující podrobné údaje, které podle vhodnosti mohou být v podobě symbolů:
 - 1.4.1. jméno, příjmení a adresa místa trvalého pobytu, jestliže výrobcem je fyzická osoba nebo obchodní firma a její sídlo, je-li výrobcem právnická osoba (dále jen "identifikační údaje").
U IVD dovážených do členských států Evropských společenství s předpokladem jejich distribuce v České republice, musí značení, vnější obal nebo návody k použití obsahovat i identifikační údaje zplnomocněného zástupce,
 - 1.4.2. podrobné údaje nezbytné pro uživatele k jednoznačné identifikaci IVD a obsahu obalu,
 - 1.4.3. v případě potřeby slovo "STERILNÍ" ("STERILE") nebo prohlášení ozřejmující jakýkoliv zvláštní mikrobiologický stav nebo stupeň čistoty,
 - 1.4.4. kód šarže, před kterým je uveden symbol "ŠARŽE" ("LOT") nebo sériové číslo,
 - 1.4.5. v případě potřeby určení data, do kterého by IVD nebo jeho část měly být bezpečně použity bez zhoršení funkční způsobilosti vyjádřené v tomto pořadí: rok, měsíc, a kde to přichází v úvahu, den,
 - 1.4.6. v případě IVD pro ověření funkční způsobilosti, slova "pouze pro ověření funkční způsobilosti",
 - 1.4.7. v případě potřeby prohlášení udávající, že IVD je pro použití in vitro,
 - 1.4.8. zvláštní skladovací, popřípadě manipulační podmínky,
 - 1.4.9. v případě potřeby zvláštní provozní pokyny,
 - 1.4.10. odpovídající výstrahy případně nutná bezpečnostní opatření,
 - 1.4.11. pokud je IVD určeno pro sebetestování, musí být tato skutečnost zřetelně uvedena.

- 1.5. Není-li určený účel použití uživateli zřejmý, výrobce uvede tento účel v návodech k použití a na značení IVD, přichází-li to v úvahu.
- 1.6. Pokud je to účelné a prakticky proveditelné, musí být IVD a oddělené součásti podle potřeby značeny údaji o šaržích, aby bylo možno učinit odpovídající kroky ke zjištění rizik představovaných těmito IVD jejich oddělitelnými součástmi.
- 1.7. V případě potřeby musí návod k použití obsahovat následující podrobné údaje:
 - 1.7.1. uvedené v bodu 1.4. s výjimkou bodu 1.4.4. a 1.4.5.,
 - 1.7.2. o složení výsledku reakčních činidel (reakční produkt) podle povahy a množství nebo koncentrace aktivní složky (složek) činidla (činidel) nebo soupravy a vyjádření, kde to přichází v úvahu, že IVD obsahuje další složky, které mohou ovlivnit měření,
 - 1.7.3. o podmínkách a době skladování po prvním otevření primární nádoby, spolu se skladovacími podmínkami a stabilitou pracovních činidel,
 - 1.7.4. o funkčních způsobilostech,
 - 1.7.5. týkající se určení veškerých zvláštních potřebných zařízení včetně informací potřebných pro identifikaci takového zvláštního zařízení pro řádné použití,
 - 1.7.6. o typu vzorku plánovaného pro použití, o zvláštních podmínkách odběru, postupu přípravy a v případě potřeby, skladovacích podmínkách, včetně instrukcí pro přípravu pacienta,
 - 1.7.7. o postupu, který je třeba dodržet při použití IVD,
 - 1.7.8. o postupu měření, který je třeba dodržet u IVD, a dále podle potřeby k:
 - 1.7.1.1. podstatě postupu,
 - 1.7.1.2. specifickým charakteristikám analytické funkční způsobilosti (např. citlivost, specificita, přesnost, opakovatelnost, reprodukovatelnost, meze detekce a rozsah měření, včetně informací potřebných ke zvládnutí známých významných rušivých vlivů), omezení metody a informace o použití dostupných postupů a materiálů referenčního měření ze strany uživatele,
 - 1.7.1.3. dalším potřebným postupům nebo manipulaci před použitím IVD (např. rekonstituce, inkubace, ředění, kontrola nástrojů aj.),
 - 1.7.1.4. účelnosti požadavku zvláštního školení,
 - 1.7.9. týkající se matematického postupu, na jehož základě je proveden výpočet analytického výsledku,
 - 1.7.10. o opatřeních v případě změn analytické funkční způsobilosti IVD,
 - 1.7.11. týkající se vhodných informací pro uživatele o
 - 1.7.11.1. vnitřní kontrole jakosti včetně specifických validačních postupů,
 - 1.7.11.2. zjistitelnosti kalibrace IVD,
 - 1.7.12. týkající se referenčních intervalů pro zjišťovaná množství, včetně popisu příslušné referenční populace,
 - 1.7.13. o vlastnostech IVD umožňujících identifikaci vhodných IVD nebo vybavení, při jejichž použití je dosažena bezpečná a řádná kombinace v případě, že IVD musí být instalováno, spojeno nebo použito v kombinaci s dalšími IVD nebo vybavením, aby splňovalo požadavky pro jeho určený účel použití,
 - 1.7.14. potřebné k ověření, zda je IVD řádně instalováno a může správně a bezpečně pracovat, včetně potřebných podrobných údajů o povaze a četnosti údržby a kalibraci, které jsou nezbytné k řádné a bezpečné funkci, informace o bezpečné likvidaci odpadů,
 - 1.7.15. o jakémkoli dalším potřebném zákroku nebo manipulaci před použitím IVD (např. sterilizace, konečná kompletace aj.),

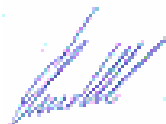
- 1.7.16. nezbytné pro případ poškození ochranného obalu a podrobné údaje o vhodných resterilizačních nebo dekontaminačních postupech,
- 1.7.17. o vhodných postupech, které dovolují opakované použití IVD včetně čištění, dezinfekce, balení, resterilizace, nebo dekontaminace a omezení počtu opakovaných použití, jestliže je IVD určeno k opakovanému použití,
- 1.7.18. týkající se předběžných bezpečnostních opatření, která musí být přijata za dostatečně předvídatelných podmínek prostředí z hlediska vystavení účinkům magnetických polí, vnějších elektrických vlivů, elektrostatického výboje, tlaků a tlakových změn, zrychlení, tepelných zdrojů vzplanutí, popřípadě dalších okolností,
- 1.7.19. týkající se předběžných bezpečnostních opatření, která musí být přijata proti jakýmkoli zvláštním a neobvyklým rizikům souvisejícím s použitím nebo likvidací IVD, včetně zvláštních ochranných opatření, kde IVD obsahuje látky lidského nebo zvířecího původu, musí být věnována pozornost jejich možné nakažlivé povaze,
- 1.7.20. o specifikacích pro IVD určená k sebetestování, a to
- 1.7.20.1. výsledky musí být vyjadřovány a poskytovány způsobem, který je snadno pochopitelný pro neodborníka; informace musí být poskytovány spolu s radou pro uživatele a postupem, jde-li o pozitivní, negativní nebo nejasné výsledky, a o možnosti nesprávného pozitivního nebo nesprávného negativního výsledku; zvláštní podrobné údaje mohou být vynechány, pokud ostatní informace dodané výrobcem jsou dostatečné k tomu, aby mohl uživatel použít IVD a porozumět výsledku (výsledkům) získanému (získaných) IVD,
- 1.7.20.2. informace musí obsahovat vyjádření, že uživatel by neměl činit jakékoliv závěry o zdravotním dopadu získaných výsledků, aniž by tyto výsledky nejdříve konzultoval se svým lékařem,
- 1.7.20.3. informace musí obsahovat poučení, je-li IVD pro sebetestování použito pro sledování existující nemoci, že pacient může pozměnit způsob léčby pouze tehdy, pokud byl v tomto smyslu náležitě proškolen,
- 1.7.21. datum vydání poslední revize návodu k použití.

Jiné informace než ty, které jsou uvedeny ve Směrnici, nejsou výrobci povinni poskytovat a jak ukazuje praxe z uplatňování směrnice v EU, také zpravidla uživatelům neposkytují. Podrobnější informace, než ty, které jsou uvedeny ve směrnici, nejsou ke správnému užití IVD třeba. Jejich uvolnění by mohlo mít za následek prozrazení důvěrných informací výrobního či obchodního charakteru.

V Praze 15. září 2004



Ing. Vratislav Svoboda, CSc.
předseda CZEDMA



Ing. Petr Šmíd, CSc.
autor dokumentu



Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA.
vedoucí Referenční laboratoře MZ ČR pro klinickou biochemii při Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK