

Regulatorni aspekti nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje

Ivanušić Capak, Ivana

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:057927>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Ivanušić Capak

**REGULATORNI ASPEKTI NANOTEHNOLOŠKIH MEDICINSKIH
PROIZVODA ZA SAMOTESTIRANJE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018. god.

Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 26. rujna 2018. godine u Zagrebu, na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Jasmina Lovrić
2. doc. dr. sc. Ivan Pepić
3. dr. sc. Ivica Malnar, znanstv. sur., HALMED.

Rad ima 74 lista.

Ovaj specijalistički rad izrađen je na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Iskreno zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu, bez čije pomoći izrada ovog rada ne bi bila moguća. Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci, osobito suprugu.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je sustavnim pregledom dostupne literature prikazati regulatorne aspekte nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje u Europskoj uniji. Detaljnije će biti opisani bitni regulatorni elementi u postupku odobravanja te subjekti i procesi u prometu nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje. U vidu nedavnih bitnih regulatornih promjena pažljivije će se razmatrati Direktiva 98/79/EC i Uredba 2017/746 o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima s naglaskom na bitne razlike. Nadalje, pružit će se uvid u utjecaj nanotehnologije na medicinske proizvode, nanomaterijale u nanotehnološkim medicinskim proizvodima za samotestiranje i primjenu takvih proizvoda. Predloženim istraživanjem će se nastojati uz pregled propisa koji prate proizvodnju, registraciju i promet nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje, dotaknuti i aktualni trendovi, akademske spoznaje i tržišni dosezi vezani uz iste proizvode.

MATERIJAL I METODE

Rad je pisan u obliku preglednog rada. Za potrebe istraživanja pretražena je domaća i strana literatura, propisi koji reguliraju promet medicinskih proizvoda i nanotehnologije u Europskoj uniji, mrežne stranice proizvođača nanotehnoloških medicinskih proizvoda te stranice radnih skupina i foruma vezanih uz temu istraživanja. Pretraživanje znanstvenih, stručnih i preglednih radova obavljeno je elektroničkim putem, pri čemu su pretražene bibliografske baze podataka (PubMed) i baze podataka s cjelovitim tekstom (Science Direct). Propisi i vodiči preuzeti su s mrežnih stranica Narodnih novina i Europske Komisije, Europske agencije za lijekove, Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i iz dostupnih radova.

REZULTATI

Svojstva nanomaterijala koji se koriste u medicinskim proizvodima opisana su Smjericama za određivanje potencijalnih zdravstvenih učinaka nanomaterijala korištenih u medicinskim proizvodima (Znanstveni odbor za pojavu i identificiranje novih rizika, 2015.) što predstavlja i središnji dokument koji spaja područje nanotehnologije i medicinskih proizvoda. Direktiva 98/79/EC o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima koja je donedavno pratila promet medicinskih proizvoda za samotestiranje kao krovna uredba uspostavljena je prije tridesetak godina i nije značajnije mijenjana do Uredbe 2017/746. Spomenutom regulativom se nastoji održati nesmetan promet proizvoda na jedinstvenom tržištu zemalja članica Europske Unije uz visoke standarde kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti medicinskih proizvoda zbog zaštite zdravlja pacijenata, a u skladu s namjenom proizvoda. S ciljem stavljanja na tržište nanotehnološkog medicinskog proizvoda za samotestiranje potrebno je zadovoljavati bitne zahtjeve i proći odgovarajući postupak ocjene sukladnosti. Proizvođač je nositelj pravne odgovornosti za medicinske proizvode za samotestiranje u svim aspektima i propisuje mu se kao obaveza imati cjelovit sustav upravljanja kvalitetom.

ZAKLJUČAK

Medicinski proizvodi za samotestiranje važni su u dijagnostici i kontroli bolesti te se uslijed dostupnosti i razvoja novih tehnologija i trendova personalizirane medicine na tržištu opravdano očekuje porast broja nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje. Za područje nanomedicine ne postoji jedinstven skup propisa. Proizvođač kao odgovorna osoba mora biti u tijeku s najnovijim spoznajama u tehnologiji i promjenama u medicinskoj praksi i regulativi kako bi plasirao nanotehnološki medicinski proizvod na tržište i nesmetano ga držao u prometu. Uredba 2017/746 o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima predstavlja prijelomnu i dugo očekivanu promjenu u regulativi, krovna je uredba koja prati promet nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje i u središte stavlja sigurnost i učinkovitost medicinskih proizvoda za samotestiranje, sljedivost i transparentnost, kliničke dokaze i obavezan sustav vigilancije. Specifičnosti u regulativi medicinskih proizvoda za samotestiranje ponajviše se vežu uz razvrstavanje u klasu rizika, ocjenu sukladnosti, kliničke dokaze i prepoznavanje uloge krajnjih korisnika u procesu dijagnostike.

SUMMARY

OBJECTIVE

The aim of this study is to systematically review the regulatory aspects of nanotechnological medical devices for self-testing in the European Union by a systematic review of available literature. The essential regulatory elements in the approval process and the subjects and processes in the marketing of nanotechnological medical devices for self-testing will be described in detail. The parallels between Directive 98/79/EC and Regulation 2017/746 on *in vitro* diagnostic medical devices will be particularly analyzed in view of the recent regulatory changes. The study will also explore the impact of nanotechnology on medical devices, nanomaterials used in medical devices for self-testing and the application of nanotechnological medical devices for self-testing. The proposed research will seek to review the related trends, academic achievements and commercial reaches along with the review of the regulations that accompany the production, registration and marketing of nanotechnological medical devices for self-testing.

MATERIAL AND METHODS

This paper presents a review paper. For the purpose of the research domestic and foreign literature, regulations regulating the field of medical devices and nanotechnology in the European Union, web pages of manufacturers of nanotechnological medical devices and working groups and forums related to the topic were reviewed. Original scientific and review articles were searched electronically using bibliographic database (PubMed) and full text database (Science Direct). Regulations and guides were downloaded from the web pages of the Official Gazette of Republic of Croatia (Narodne novine) and the European Commission, European Medicines Agency (EMA) and the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) websites.

RESULTS

The properties of nanomaterials used in medical devices are described in the Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Risks – SCENIR, 2015) which also presents a central document that merges the fields of nanotechnology and medical devices. Directive 98/79/EC on *in vitro* diagnostic medical devices, which until recently monitored marketing of medical devices for self-testing, was established some thirty years ago and was not substantially changed until Regulation 2017/746 although change was greatly needed. New regulation seeks to keep the uninterrupted single market of EU member states and high standards of quality, safety and efficacy of medical devices for the protection of patients' health. In order for nanotechnological medical devices for self-testing to be placed on the market, they must meet the essential requirements and pass an appropriate conformity assessment procedure. The manufacturer is responsible for all aspects of medical devices for self-testing and is credited as having the obligation to have a complete quality management system.

CONCLUSION

Medical devices for self-testing present important tools for diagnostic and control of diseases, and because of the availability and development of new technologies and trends of personalized medicine we can expect an increase of the number of nanotechnological medical devices for self-testing on the market. There is no single set of regulations for nanomedicine. The manufacturer as the responsible subject must keep up with the latest achievements in technology and changes in medical practice and regulations to successfully market nanotechnological medical devices for self-testing. Regulation 2017/745 on *in vitro* diagnostic medical devices presents a breaking and long-awaited change in the regulations, focuses on the safety and efficacy of medical devices for self-testing, traceability and transparency, clinical evidence and a mandatory vigilance system. Specifics in the regulation of medical devices for self-testing are mostly linked to risk classification, conformity assessment procedure, clinical evidence and the role of lay people in the self-testing process.

SADRŽAJ

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 1 |
| 1.1. Utjecaj nanotehnologije na medicinu - nanomedicina | 1 |
| 1.2. Pregled regulative u području nanomedicine | 3 |
| 1.3. Regulatorna in vitro dijagnostičkih medicinskih proizvoda | 5 |
| 1.3.1. Smjernice i standardi za medicinske proizvode za samotestiranje | 7 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 9 |
| 3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI..... | 10 |
| 3.1. Razvoj nanotehnoloških in vitro dijagnostičkih medicinskih proizvoda..... | 11 |
| 3.1.1. Nanomaterijali u <i>in vitro</i> dijagnostičkim medicinskim proizvodima | 13 |
| 3.2. Primjena nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje | 18 |
| 3.3. Revizija Direktive 98/79/EC o in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodima i predstojeće promjene | 24 |
| 3.4. Stavljanje na tržište i promet medicinskih proizvoda za samotestiranje | 27 |
| 3.5. Studije provjere izvedbenih mogućnosti nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje (studije učinkovitosti)..... | 30 |
| 3.6. Bitni zahtjevi za nanotehnološke medicinske proizvode za samotestiranje | 33 |
| 3.7. Proizvodnja nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje | 36 |
| 3.8. Ocjena sukladnosti nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje | 39 |
| 3.9. Razvrstavanje (klasifikacija) nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje unutar klasa rizika..... | 45 |
| 3.10. Vigilancija nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje | 49 |
| 4. RASPRAVA..... | 55 |
| 5. ZAKLJUČAK | 61 |
| 6. LITERATURA | 62 |
| 7. ŽIVOTOPIS | 69 |

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Utjecaj nanotehnologije na medicinu - nanomedicina

Nanomedicina koristi nova fizička, kemijska i biološka svojstva nanostruktura u lijekovima i medicinskim proizvodima koje pružaju nove mogućnosti, no mogu biti povezane i s rizicima [1].

U preporukama Europske komisije iz 2011. godine objavljena je definicija nanomaterijala, pri čemu nanomaterijal označava prirodni, slučajni ili proizvedeni materijal koji sadrži čestice u nevezanom stanju ili kao skupine ili kao aglomerat, i gdje je 50% ili više čestica u brojčanoj raspodjeli veličina, s jednom ili više vanjskih dimenzija, u rasponu veličina od 1 do 100 nm. Fulereni, nanočestice grafena ili jednoslojne ugljikove nanocjevčice s jednom ili više vanjskih dimenzija ispod 1 nm trebaju se smatrati nanomaterijalom.

Međunarodna organizacija za standardizaciju (eng. International Organization for Standardization; ISO) definira nanomaterijal kao materijal s bilo kojim vanjskim dimenzijama u nanoskali te materijal koji ima unutarnju strukturu ili površinu strukture u nanoskali, dok je nanoskala opet definirana unutar raspona veličina od približno 1 nm do 100 nm.

U Smjernicama za određivanje potencijalnih zdravstvenih učinaka nanomaterijala koji se koriste u medicinskim proizvodima, na zahtjev Europske komisije je zaključeno da je veličina univerzalno primjenjiva za nanomaterijale i da je najprikladnija mjera. Predložena donja granica veličine je 1 nm. Gornja granica veličine od 100 nm najčešće se koristi, iako ne postoji znanstveni dokaz koji bi podržao takvu vrijednost kao odgovarajuću. Korištenje jedne gornje granice može biti ograničavajuće za klasifikaciju nanomaterijala i prikladniji bi mogao biti diferencirajući pristup. U regulatorne svrhe, raspodjela veličine čestica također bi se trebala razmatrati kroz srednju vrijednost i standardnu devijaciju veličine. Raspodjela veličina materijala trebala bi biti predstavljena kao brojčana raspodjela veličina.

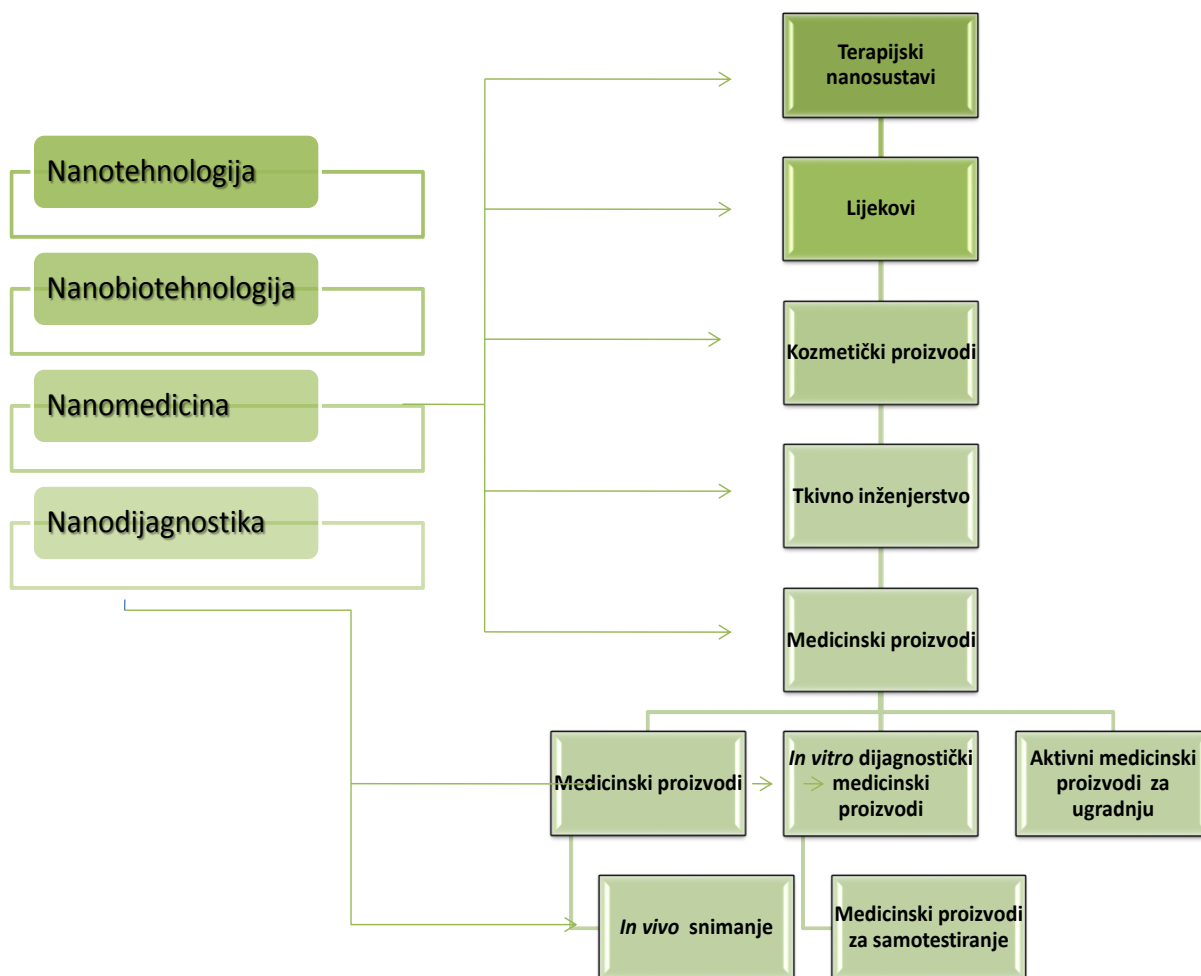
Ne postoji nedvosmislena znanstvena osnova na temelju koje bi se sugerirala specifična vrijednost za raspodjelu veličina čestica ispod koje bi se očekivalo da materijali koji sadrže čestice u rasponu od 1 do 100 nm ne pokazuju svojstva slična nanomaterijalima. Takvom smjernicom nanomaterijal bi se trebao sastojati od 50% ili više čestica koje imaju veličinu između 1 nm i 100 nm. U posebnim slučajevima prag raspodjele veličina od 50% može se zamijeniti pragom od 1 do 50% [2].

Svojstva materijala u nanometarskoj skali (10^{-9} m) često se razlikuju u fizičkim, kemijskim i biološkim svojstvima od istog materijala u većoj skali. Štoviše, na nanometarskoj skali odvijaju se biološki procesi. Unutar područja nanometarskih dimenzija omjer površine prema volumenu je takav da svojstva površine postaju intrinzični parametar potencijalnih međudjelovanja čestica ili materijala. Omotač čestica i funkcionalizacija njihovih površina (čak i na više razina) povećavaju biokompatibilnost čestica i vrijeme cirkulacije u krvi i osiguravaju visoko selektivno vezanje za željenu metu [3].

Nanomedicina ima potencijal unaprijeđenja prevencije, rane dijagnostike i liječenja bolesti. Primjena podrazumijeva upotrebu materijala i proizvoda dizajniranih za interakciju s tijelom na substancičnoj (npr. molekularnoj) razini uz visoku razinu specifičnosti. Potencijalno se takva primjena može provesti u ciljanu staničnu i tkivno specifičnu kliničku primjenu dizajniranu za postizanje maksimalnog terapijskog učinka uz minimalne nuspojave. Uz terapijsku primjenu, takve tehnologije će proširiti granice molekularne dijagnostike, unaprijediti dijagnostiku bolesti kao i razvoj personalizirane medicine [4].

Tri najveća područja primjene u nanomedicini su dostava lijekova, regenerativna medicina/tkivno inženjerstvo i dijagnostika [LK5].

Kada se govori o medicinskim proizvodima i aktivnim medicinskim proizvodima za ugradnju, velika se pažnja posvećuje aspektima sigurnosti primjene i mogućim štetnim učincima, tj. procjeni rizika nanotehnoloških medicinskih proizvoda koji su u kontaktu s ljudskim tijelom.



Slika 1. Primjena nanotehnologije u medicini [5].

1.2. Pregled regulative u području nanomedicine

Od 2004. godine regulacija i nadzor nad okolišnim, zdravstvenim i sigurnosnim rizicima u području nanotehnologije prošli su značajne promjene u Europi kako bi se postrožila kontrola, poboljšala regulatorna pitanja i znanje o nanotehnološkim rizicima. U razdoblju do 2008. godine regulatorna politika EU temeljila se na tri značajke:

- a) nespecifičnom regulatornom pristupu gdje su nanomaterijali obuhvaćeni postojećom regulativom uz minimalnu harmonizaciju na nacionalnom ili nadnacionalnom nivou, kroz pravila na europskoj razini;
- b) provedbi politike uz podršku Organizacije za gospodarsku suradnju i razvoj (eng. Organisation for Economic Cooperation and Development; OECD) ili europskih znanstvenih servisa i odbora: Zajednički istraživački centar (eng. Joint Research Center; JRC), Europska skupina za etiku u znanosti i novim tehnologijama (eng. European Group on Ethics in Science and New Technologies; EGE), i
- c) politika EU je provođena u odsutnosti službene europske definicije ili internacionalnog dogovora što nanomaterijali stvarno jesu (uz iznimke regulative o kozmetičkim proizvodima) [6].

Europska komisija je uspostavila dvije horizontalne nanospecifične mjere, kodeks ponašanja za odgovorna znanstvena i tehnološka istraživanja u području nanotehnologije (Code of Conduct for responsible nanosciences and nanotechnologies research, 2008.) i preporučenu definiciju nanomaterijala u regulatorne svrhe (2011.a). Kodeks ponašanja bila je prva nanospecifična EU regulatorna mjera koja nije pravno obvezujuća, ali je komplementarna regulativi te pruža smjernice i principe kako bi se usvojio odgovorni pristup prema nanotehnologiji i istraživanjima. Sastoji se od sedam principa: društveno dobro, održivost, oprez, demokracija, izvrsnost, inovacija i odgovornost [7]. Definicija nanomaterijala prihvaćena je u regulativi o medicinskim proizvodima i očekuje se da bude uklopljena u ostala područja regulative u EU [6].

Europska agencija za lijekove i nacionalne regulatorne agencije svake zemlje članice odgovorne su za pitanja vezana uz promet lijekova i medicinskih proizvoda koji sadrže nanočestice u Europskoj uniji [8, 9]. Tijekom protekla tri desetljeća mnogo je nanolijekova prve generacije odobreno za kliničku primjenu. Europska agencija za lijekove nudi smjernice

o nanolijekovima na svojim stranicama koje pomažu proizvođačima u pripremi zahtjeva za odobravanje lijekova za humanu primjenu [10].

Smjernice Europske agencije za lijekove o određivanju mogućih zdravstvenih rizika vezanih uz nanomaterijale korištene u medicinskim proizvodima važan su dokument dostupan na stranicama EMA-e koji se osvrće na uporabu nanomaterijala u medicinskim proizvodima, osobito vezano uz sigurnosne aspekte koji moraju biti razmotreni u procjeni sigurnosti nanomaterijala i razmatraju se zajedno sa ISO 10993-1:2009 standardom „Biološka procjena medicinskih proizvoda“ („Biological evaluation of medical devices“). Vodič naglašava potrebu za posebnim razmatranjima vezanim uz sigurnosnu procjenu nanomaterijala u vidu posebnih svojstava, interakcija i učinaka koji se mogu razlikovati od konvencionalnih formi istog materijala [1, 10]. U vodiču je po prvi puta dana i fizičko-kemijska karakterizacija nanomaterijala korištenih u medicinskim proizvodima. Korištenje standarda kao što su IEC 62366-1:2015 Medicinski proizvodi – Dio 1: Primjena inženjerstva iskoristivosti u medicinskim proizvodima (Medical devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices) i ANSI/AAMI HE75 Inženjerstvo ljudskih faktora – Dizajn medicinskih proizvoda (Human factors engineering – Design of medical devices) dobra su oruđa za određivanje iskorištenja [10, 11].

1.3. Regulatorna in vitro dijagnostičkih medicinskih proizvoda

Proces odobravanja medicinskih proizvoda prošao je put „harmonizacije“ u Europskoj uniji, međutim regulacija medicinskih proizvoda ne spada pod jednu središnju agenciju. Osnova pravnog okvira za medicinske proizvode od 1990. do svibnja 2017. godine sastojala se od tri direktive Europske Komisije koje su povremeno podlijegale promjenama:

- 1) većina medicinskih proizvoda obuhvaćena je Direktivom 93/42/EC;

- 2) *in vitro* medicinski dijagnostički proizvodi Direktivom 98/79/EC;
- 3) aktivni medicinski proizvodi za ugradnju Direktivom 90/385/EC.

Cilj direktiva bio je osiguranje visoke razine zaštite ljudskog zdravlja i sigurnosti te pravilno funkcioniranje jedinstvenog tržišta [12,13]. Uredba (EU) 2017/745 vezana uz medicinske proizvode i Uredba (EU) 2017/746 o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima stupile su na snagu i počinju se primjenjivati od 26. svibnja 2020. i 26. svibnja 2022. godine. Uz direktivu o medicinskim proizvodima, primjenjivi su i propisi vezani uz ostala područja kao što su europski kemijski propisi za registraciju, procjenu, odobravanje i ograničavanje kemikalija (European Chemical Regulation for Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals -REACH), propisi o kozmetičkim proizvodima (Cosmetics Regulation (EC) No 1223/2009), Zahtjevi i postupci za odobrenje lijekova za humanu uporabu kao i pravila za konstantan nadzor proizvoda nakon što su odobreni u Direktivi 2001/83/EC i Regulativi (EC) Br. 726/2004, Direktiva o općoj sigurnosti proizvoda (General Product Safety Directive (92/59/EEC), Direktiva o elektromagnetskoj kompatibilnosti (Directive of Electromagnetic Compatibility (2004/ 108/EC) i druge [8].

In vitro medicinski proizvod se definira kao svaki medicinski proizvod koji je reagens, proizvod reagensa, kalibrator, kontrolni materijal, komplet sastavnih dijelova, instrument, naprava, dio opreme, programska oprema ili sustav bez obzira na to upotrebljava li se sam ili u kombinaciji, koji je proizvođač namijenio za *in vitro* uporabu radi ispitivanja uzoraka, uključujući donacije krvi i tkiva, podrijetlom iz ljudskog tijela, isključivo ili uglavnom u svrhu pribavljanja informacija koje su jedno ili više od sljedećeg:

- (a) povezane s fiziološkim ili patološkim procesom ili stanjem;
- (b) povezane s urođenim tjelesnim ili psihičkim oštećenjima;
- (c) povezane s predispozicijom za oboljenje ili bolest;
- (d) za utvrđivanje sigurnosti i kompatibilnosti s potencijalnim primateljima;

(e) za predviđanje odgovora ili reakcija na liječenje;

(f) za utvrđivanje ili praćenje terapijskih mjera.

Proizvod za samotestiranje označava svaki proizvod koji je proizvođač namijenio da ga upotrebljavaju krajnji korisnici, uključujući proizvode za usluge testiranja koje se pružaju krajnjim korisnicima putem usluga informacijskog društva [14]. Zakon o medicinskim proizvodima (NN 76/2013) definira medicinski proizvodi za samotestiranje kao *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi koji je proizvođač namijenio za kućnu uporabu [25].

1.3.1. Smjernice i standardi za medicinske proizvode za samotestiranje

Opći zahtjevi za medicinske proizvode za samotestiranje navedeni su u EN 13532:2002 kao Općeniti zahtjevi za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode za samotestiranje (General requirements for *in vitro* diagnostic medical devices for self-testing).

Samotestiranje pacijenta je specifično obrađeno u ISO 15197 *In vitro* dijagnostički testni sustavi - zahtjevi za sustave za praćenje glukoze u krvi za samokontrolu u upravljanju dijabetesom (*In vitro* diagnostic test systems – requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus) i ISO 17593 Kliničko laboratorijsko ispitivanje i *in vitro* medicinski proizvodi - zahtjevi za *in vitro* monitoring sustave za samotestiranje oralne antikoagulantne terapije (Clinical laboratory testing and *in vitro* medical devices – requirements for *in vitro* monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy).

Važan dio medicinskih proizvoda za samotestiranje su pravilno označavanje i upute za uporabu koje moraju biti u skladu sa EN ISO 18113-4:2011- *In vitro* dijagnostički medicinski proizvodi - Informacije dobivene od proizvođača (označavanje) - Dio 4: *In vitro* dijagnostički reagensi za samotestiranje (*In vitro* diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 4: *In vitro* diagnostic reagents for self-testing) i EN ISO 18113-5:2011 *In vitro* dijagnostički medicinski proizvodi - Informacije dobivene od

proizvođača (označivanje) - Dio 5: *In vitro* dijagnostički instrumenti za samotestiranje (*In vitro* diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 5: *In vitro* diagnostic instruments for self-testing). Ovo zamjenjuje EN 592:2002 [15].

Internacionalni standard za testiranje u blizini pacijenta je ISO 22870 Testiranje u blizini pacijenta (Point-of-care testing – requirements for quality and competence) koji pruža specifične zahtjeve prema uređajima za testiranje u blizini pacijenta i namijenjen je za korištenje zajedno sa ISO 15189 - Medicinski laboratoriji - posebni zahtjevi za kvalitetom i sposobnošću (Medical laboratories – particular requirements for quality and competence). Zahtjevi ISO 22870 se primjenjuju kada se testiranje u blizini pacijenta provodi u bolnici, klinici ili zdravstvenoj organizaciji koja pruža zdravstvenu skrb.

Mnoge zemlje su razvile vlastite standarde za laboratorijsko testiranje i testiranje u blizini pacijenta i uglavnom postoji visoka razina prihvatljivosti od strane kolega i profesionalnih udruženja za tako stvorene standarde [16].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je sustavnim pregledom dostupne literature prikazati regulatorne aspekte nanotehnoških medicinskih proizvoda za samotestiranje u Europskoj uniji.

Detaljno će biti opisani bitni regulatorni elementi u procesu odobravanja te subjekti i procesi u prometu nanotehnoških medicinskih proizvoda za samotestiranje.

Posebno će se razmotriti prihvaćeni prijedlog za promjenu postojeće regulative koja značajno mijenja postojeće stanje, povući paralele između Direktive 98/79/EC i Uredbe 2017/746 i pokušati izvući bitni zaključci.

Pružiti će se uvid o utjecaju nanotehnologije na medicinske proizvode i detaljnije opisati nanomaterijali u nanotehnoškim medicinskim proizvodima za samotestiranje.

Predloženo istraživanje će nastojati uz pregled propisa koji prate proizvodnju, registraciju i promet nanotehnoških medicinskih proizvoda za samotestiranje obraditi i vezani dio aktualnih trendova, akademskih spoznaja i komercijalnih dosega.

3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Rad je pisan u obliku preglednog rada. Za potrebe istraživanja pregledana je domaća i strana literatura, propisi koji reguliraju promet medicinskih proizvoda i nanotehnologiju u Europskoj uniji, mrežne stranice proizvođača nanotehnoloških medicinskih proizvoda te stranice radnih skupina i foruma vezanih uz temu istraživanja.

Dostupni podaci su kritički razmatrani, uspoređivani i prikazani kroz pregledni rad koji obuhvaća područje registracije, prometa i manjim dijelom razvoja nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje.

Pretraživanje znanstvenih, stručnih i preglednih radova o prometu nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje obavljeno je elektroničkim putem, pri čemu su pretražne bibliografske baze podataka (PubMed), baze podataka s cjelovitim tekstom (Science Direct) te ostali javno dostupni materijali.

Literatura je pretražena prema temi i predmetu istraživanja, od općih prema specijaliziranim člancima nakon čega su sustavno prikazane dosadašnje spoznaje, razmatrana aktualna problematika i budući trendovi te su nakon razmatranja izvedeni vlastiti zaključci.

Propisi (direktive, zakoni, pravilnici) i vodiči preuzeti su s mrežnih stranica Narodnih novina i Europske Komisije, dijelom Europske agencije za lijekove, Agencije za lijekove i medicinske proizvode i iz dostupnih radova. Aktualni prijedlog promjene regulative preuzet je sa stranica Europske Komisije.

Informacije o komercijalno dostupnim proizvodima dobivene su pregledom radova, mrežnih stranica proizvođača i specijaliziranih stranica vezanih uz razvoj nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje.

3.1. Razvoj nanotehnoloških in vitro dijagnostičkih medicinskih proizvoda

Uporaba nanomaterijala u medicinskim proizvodima može biti značajno različita. U Smjernicama za određivanje potencijalnih zdravstvenih učinaka nanomaterijala koji se koriste u medicinskim proizvodima izdvojeni primjeri uključuju uporabu nanomaterijala u medicinskim proizvodima koji se mogu primjeniti izravno pacijentu (npr. željezni oksid ili zlatne nanočestice u antitumorskoj terapiji uz korištenje izvora toplinskog zračenja), nanomaterijali u obliku paste (npr. smjese za dentalne ispune), nanomaterijali dodani medicinskom proizvodu (npr. nanosrebro kao antibakterijsko sredstvo u oblozima za rane), nanomaterijali za oblaganje implantata s ciljem povećanja biokompatibilnosti (npr. nanohidroksiapatit), sprječavanja infekcije (npr. nanosrebro) ili ugrađeni nanomaterijali s ciljem poboljšavanja biomehaničkih značajki biomaterijala (npr. ugljikove nanocjevčice u stijenci katetera).

U svim navedenim slučajevima potrebno je uzeti u obzir potencijalno izlaganje nanočesticama. Dodatno je prepoznato kako trošenje medicinskih proizvoda može rezultirati otpuštanjem nanočestica, čak i kada sam proizvod ne sadrži nanomaterijale.

Prijavljena tijela za ocjenu sukladnosti, kao važan čimbenik u prometu medicinskim proizvodima, identificirala su upotrebu nanomaterijala u slijedećim područjima:

- ugljikove nanocjevčice u koštanom cementu;
- nanopasta hidroksiapatita za koštane ispune;
- polikristalna nanokeramika u dentalnoj medicini;
- nanosrebro ili drugi materijali koji se koriste za oblaganje u implantatima ili kateterima;
- nanosrebro koje se koristi kao antibakterijsko sredstvo u oblozima za rane [1].

U nanodijagnostici, krajnji cilj je identificiranje bolesti u najranijem mogućem stadiju. Primjenom nanotehnologije moguće je razviti dijagnostičke proizvode jače osjetljivosti,

specifičnosti i pouzdanosti, osigurati mogućnost različitih mjerenja istovremeno ili integriranje nekoliko analitičkih koraka, od pripreme uzoraka do detekcije, u jedan minijaturni uređaj.

Primjena mikro- i nanotehnologije u medicinskoj dijagnostici može se grupirati u dva područja:

- *in vitro* primjena (biosenzori i integrirani uređaji);
- *in vivo* primjena (uređaji za ugradnju, *in vivo* dijagnostika).

In vitro dijagnostički medicinski proizvod može biti jedan biosenzor ili integrirani uređaj koji sadrži mnogo senzora. Biosenzor se obično sastoji od dvije komponente: detektora i transduktora. Biosenzor, poput enzima, sposoban je za prepoznavanje i 'signaliziranje' (kroz biokemijske promjene) prisutnosti, aktivnosti ili koncentracije specifične biološke molekule u analitičkom uzorku i osnova je za detekciju [17]. Transduktor se koristi za prevođenje biokemijskog signala u kvantificirani signal [3]. Interakcija između analita i biološkog elementa će inducirati odgovor u uređaju kao što je promjena boje, električni potencijal na površini, stvaranje topline ili protok elektrona. Nanotehnologija igra vrlo važnu ulogu i u građi detektora i transduktora [17].

Ključna pozitivna svojstva biosenzora su njihova specifičnost i osjetljivost. Smanjivanje biosenzora dopušta manje uzorke i integrirane nizove senzora koji istodobno određuju više analita u jednom uzorku. Veća specifičnost smanjuje invazivnost dijagnostičkog proizvoda i istodobno pojačava učinkovitost u smislu pružanja bioloških informacija kao što su fenotip, genotip ili proteomi. Nekoliko kompleksnih preparata i analitičkih koraka može se inkorporirati u „laboratorij na čipu“ (eng. lab on a chip; LOC) koji može miješati, obrađivati i odvajati tekućine ostvarujući analizu uzoraka i identifikaciju. Integrirani uređaji mogu se koristiti u ranoj dijagnostici bolesti i za praćenje napretka terapije u standardnom kliničkom okruženju ili kao proizvodi za testiranje u blizini pacijenta (eng. point of care testing; POCT)

[3]. Trend je povećanja uporabe nanoelektromehaničkih sustava u medicinskoj dijagnostici, osobito u imunološkim ispitivanjima u području onkologije i dijabetesa [17].

U kontekstu *in vitro* dijagnostike, nanotehnologija se koristi za razvoj novih senzora i *in vitro* testova iz više razloga:

- za poboljšanje i povećanje osjetljivosti postojećih testova;
- za primjenu testova u blizini pacijenta; ili
- razvoj potpuno novih dijagnostičkih platformi.

3.1.1. Nanomaterijali u *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima

Fizičko-kemijska svojstva nanomaterijala kao što su veličina, oblik, sastav i drugo mogu se modificirati kako bi stvorili materijal s različitim željenim karakteristikama. Nanomaterijali u medicinskim proizvodima za samotestiranje mogu biti nosači signalnih markera ili direktni nositelji signala za osjetljivu i specifičnu analizu. Mogu ubrzati prijenos elektrona, kada se primjenjuju kao funkcionalni materijali na površinu elektrode biosenzora, poboljšati osjetljivost i specifičnost detekcijskih sustava i povećati reproducibilnost i pouzdanost testova zbog svojstava kao što su visok odnos površine prema volumenu, dobra električna svojstva i kemijska stabilnost.

Zbog lakoće smanjivanja transdukcijskog sustava i čitavog uređaja, integracija nanomaterijala u mikrobiosenzore nudi mogućnost proizvodnje nosivih, jeftinih uređaja jednostavnih za uporabu. Upotreba nanomaterijala u bioosjetljivim uređajima omogućava istodobnu višestruku detekciju biomarkera i dijagnozu bolesti u ranom stadiju. Otvorena su vrata prema detekciji analita u tragovima i dizajniranju ultrasjetljivih, brzih i povoljnih testova korištenjem minimalne količine uzoraka. Predviđa se da će se najveća primjena u budućnosti ostvariti na području testiranja u blizini pacijenata te promjena iz skupe dijagnostike u kasnom stadiju bolesti u manje skupu i manje invazivnu dijagnostiku u ranom stadiju određenih bolesti [18].

Zlatne nanočestice najraširenije su nanočestice u dijagnostici; pokazuju značajke izvrsne biokompatibilnosti, dobre stabilnosti, lake funkcionalizacije za biomolekule i odgovarajuća optoelektrična svojstva na koje utječe veličina, oblik i okolni kemijski okoliš. Uglavnom se koriste za proizvodnju snažnog i stabilnog vidljivog signala u lateralnim protočnim testovima. Uključene su u različite konstrukcije elektrode kao dio supstrata elektrode, signalne transdukcijske sonde ili nanooznake. Najčešća uporaba zlatnih nanočestica je u brzim testovima kao što su testovi za određivanje trudnoće u kojima se zlatne nanočestice koriste kao markeri boje još od 1980-ih [5]. Osim u testovima za određivanje trudnoće, zbog svoje stabilnosti koriste se i u testovima za detekciju ovulacije, u dijagnostici HIV-a, za detekciju ranog stadija srčane bolesti i ranu dijagnozu oštećenja bubrega [5, 17, 19]. Zlatne elektrode korištene su za detekciju karcinoembrionalnog antigena (CEA), prostata specifičnog antigena (PSA), α -fetoproteina i homocisteina. Primarni testovi za testiranje u blizini pacijenata temeljeni na elektrodama sa zlatnim nanočesticama pokazuju značajne mogućnosti u otkrivanju stanica tumora humanih IgG antitijela i anti-hepatitis B površinskih antigena, humanih serum albumina, beta amiloida i apolipoproteina E [18]. Zajedno s kratkim segmentima DNA mogu se koristiti za detekciju genskih sekvenci [19].

Zlatno magnetski nanokompoziti s magnetskom jezgrom koja je obložena zlatom najčešći su hibridni materijali za proizvodnju dijagnostičkih testova. Dizajnirani su biotestovi temeljeni na printanim elektrodama za analiziranje različitih biomarkera, npr. anti-Treponema pallidum, receptor epidermalnog faktora rasta, p24 antigen virusa humane imunodeficijencije i nukleinske kiseline.

Magnetske nanočestice primjenjuju se u magnetskim tekućinama, katalizi, bioseparaciji, metodama snimanja i detekciji ciljanih molekula. Mnogo tipova magnetskih nanočestica je sintetizirano ili karakterizirano, ali u medicinskim proizvodima za samotestiranje najčešće se koriste molekule željeznog oksida (Fe_2O_3 i Fe_3O_4). Jeftinije su od zlatnih nanočestica, optička

svojstva im se gotovo uopće ne mijenjaju u agregiranom stanju i često se koriste kao obojane oznake u lateralnim protočnim testovima zbog snažne smeđe boje vidljive u svim spektrima. Zanimljiva je i njihova mimetička aktivnost slična peroksidu pa se tako Fe_3O_4 koristi za razvijanje biosenzora za određivanje hepatitisa B, praćenje glukoze i određivanje srčanih troponina-I i melamina. Koriste se u medicinskim proizvodima za pri sumnji na tuberkulozu i pokazuju rezultate u detekciji plaka kod Alzeihmerove bolesti [20, 21].

Ugljikove nanocjevčice koriste se kao transduktori zbog visoke osjetljivosti, specifičnosti, brzine analize, niskog troška i lakoće uporabe. Njihovo sparivanje s lateralnim protočnim testovima može pružiti brzu, izvedivu i osjetljivu metodu za detekciju biomolekula kao što su DNA i proteini. Koriste se za elektrokemijsku detekciju humanog gonadotropina, razvijanje biosenzora temeljenih na enzimima za određivanje 3-hidroksibutirata (HB) u serumu dijabetičkih pacijenata, za platforme za dijagnostiku serotonina, vazopresina i dr.

Grafen i njegovi derivati pružaju obećavajuću platformu za osjetljivu kliničku dijagnostiku karcinoma, detekciju D-amino acid enantiomer-biomarkera koji su uključeni u *Vibrio cholera* bolest, određivanje srčanog troponina I i drugo [18].

Tablica 1. Primjeri korištenja nanočestica u *in vitro* dijagnostici [5, 17, 19, 20, 21].

| <i>In vitro</i> dijagnostika | |
|------------------------------|--|
| Nanočestice / senzori | Primjena |
| Zlatne nanočestice | Imunološka ispitivanja, molekularna dijagnostika, detekcija genetskih sekvenci Dijagnostički testovi za otkrivanje ranog stadija srčane bolesti, bolesti bubrega Medicinski proizvodi za samotestiranje za rano otkrivanje trudnoće, ovulacije i |

| | |
|---|---|
| | tuberkuloze |
| Superparamagnetske čestice željeznog oksida | Stanično razvrstavanje, ekstrakcija/pročišćavanje nukleinskih kiselina, detekcija bakterija Dijagnostika plaka kod Alzheimerove bolesti Medicinski proizvodi za samotestiranje za kontrolu dijabetesa i dijagnostiku tuberkuloze |
| Kvantne točke | Genotipizacija, analiza krvi, DNA mapiranje, imunološka ispitivanja, detekcija patogenih mikroorganizama, dijagnostika karcinoma |

Tablica 2. Primjeri primjene i komercijalno dostupnih nanotehnoloških *in vitro* medicinskih proizvoda u Europi i SAD-u [5, 17, 22, 23, 24].

| Medicinski proizvod / Komercijalno ime | Indikacije | Nanotehnološka komponenta | Tvrtka |
|---|---|--------------------------------------|--|
| GridION™ sustav MinION™ | Sustavi za analizu pojedinih molekula (DNA, RNA, proteina i sl.) u personaliziranoj medicini, zaštiti okoliša i dr. | Nanopore | Oxford Nanopore Technologies (UK) |
| Nanosenzorska testna platforma | Analiza organskih komponenti daha za ranu detekciju i dijagnozu bolesti | Nanosenzorska platforma | Applied Nanodectors (UK) |
| Q-POC™ | 15-minutna dijagnostika zaraznih | Nanosenzorska platforma | QuantuMDx Group (UK) |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | bolesti kao što su malarija, TB i HIV | | |
| CellTracks® | Detekcija cirkulirajućih tumorskih i endotelijalnih stanica | Magnetne nanočestice: ferofluidi | Immunicon Corporation (SAD) |
| NanoChip® Technology | Analiza DNA/RNA uzoraka | | CombiMatrix Corporation (SAD) |
| Microarrays | Brza analiza uzoraka, dijagnoza zaraznih bolesti | | CombiMatrix Corporation (SAD) |
| Dijagnostički testovi | | | DNA Medicine Institute (SAD), MagArray (SAD), Nano Science Diagnostics (SAD) |
| Dijagnostički testovi, određivanje niskih razina proteina | | Zlatne nanočestice | Nanosphere (SAD), Oxonica (SAD) |
| | Dijagnostika HIV, reagensi za označavanje kod PCR, RNA; Western blotting | Zlatne nanočestice | Amersham/GE (UK) Nanoprobes Inc. (Yaphank, NY, SAD) |
| | Dijagnostika karcinoma | Magnetske nanočestice | Immunicon (SAD) |
| Klinička separacija stanica | Imunodijagnostika | Magnetske nanočestice | Dynal/Invitrogen (Norveška), Miltenyi Biotec (Njemačka), Immunicon (SAD) |

| | | | |
|-----------------------------------|--|------------------------|--|
| | Praćenje respiracijske funkcije | Ugljikove nanocjevčice | Nanomix (SAD) |
| | Reagensi za označavanje: Western blotting, protočna citometrija, biodetekcija | Kvantne točke | Evident Technologies (SAD), Quantum Dot Corp. (SAD), Nanoco Technologies Ltd (UK) |
| Lateralni protočni testovi | Trudnoća | Zlatne nanočestice | British Biocell (UK), Amersham (UK), Nymox (SAD) |

3.2. Primjena nanotehnoških medicinskih proizvoda za samotestiranje

Medicinski proizvodi za samotestiranje su namijenjeni korištenju od strane osoba bez stručnih ili znanstvenih kvalifikacija te formalnog zdravstvenog ili sličnog obrazovanja za:

- kućnu uporabu ili u sličnom okruženju od strane korisnika;
- testiranje od strane druge osobe (npr. laboratorija) bez nadzora zdravstvenog stručnjaka pri čemu se rezultati vraćaju izravno osobi od koje je uzorak uzet [25, 26].

Dijagnostički setovi za samotestiranje mogu se kupiti bez recepta ili doznake u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama, ili u određenim slučajevima, izvan njih i koristiti kod kuće neovisno o zdravstvenim stručnjacima. Često testovi uključuju uporabu urina, krvi, sline ili fecesa. Provođenje nekih testova traje nekoliko minuta i rezultati se prikazuju promjenom boje, dok drugi zahtijevaju kompleksniju tehnologiju i ekspertizu pri čemu se uzorci šalju u laboratorij i vraćaju klijentu [27]. Produžetak kućnog testiranja su laboratoriji gdje pojedinci mogu naručiti niz kliničkih testova bez sudjelovanja liječnika, iako se klijenta upućuje liječniku ovisno o rezultatima testa. Uključeni testovi obuhvaćaju ranu dijagnostiku

bolesti/infekcije (npr. antitijela na HIV), indikatore izlaganja toksičnim industrijskim tvarima, prehrambene i alergijske profile, testiranje na drogu i standardne krvne grupe [28].

Mnogo je različitih tipova testova koji se mogu koristiti kod kuće, a koriste se u dijagnostici:

- karcinoma crijeva,
- celijakije,
- klamidioze,
- razine kolesterola,
- cistične fibroze,
- cistitisa,
- dijabetesa,
- genskih nasljednih bolesti,
- plodnosti,
- sindroma iritabilnog kolona,
- osteoporoze,
- trudnoće,
- karcinoma prostate.

Broj medicinskih proizvoda za samotestiranje je značajno povećan, ponajviše kao rezultat tehnološkog napretka. Neki testovi za samotestiranje već su dugo u uporabi kao dio standardne medicinske prakse, primjerice kućni glukometri [27]. Isplativi su, učinkoviti i rezultati se mogu provjeriti te pomažu pri:

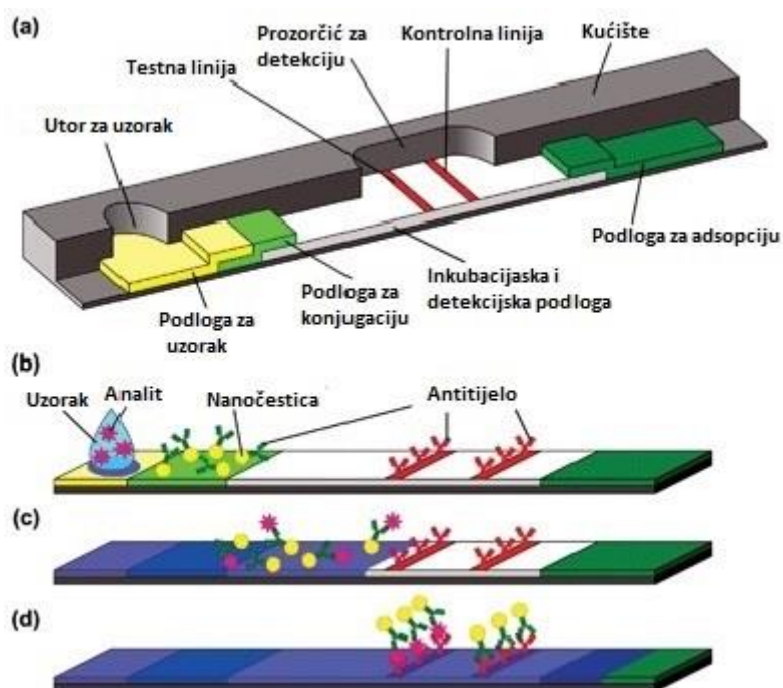
- otkrivanju mogućih zdravstvenih stanja kod kojih se ne javljaju simptomi kako bi se ranije započelo liječenje i smanjile komplikacije bolesti, npr. kolesterol, hepatitis;
- otkrivanju specifičnih stanja kada se ne javljaju nikakvi znakovi, npr. trudnoća;
- praćenju stanja kako bi se omogućile česte promjene terapije, npr. praćenje razine glukoze.

Unatoč prednostima medicinskih proizvoda za samotestiranje, potrebno je biti na oprezu jer takva samotestiranja nikako ne bi smjela zamijeniti periodičke odlaske liječniku [29]. Vrlo važno pitanje koje se postavlja u kontekstu medicinskih proizvoda za samotestiranje je razina točnosti proizvoda potrebna pri samotestiranju [27].

Prvi kućni testovi za trudnoću uvedeni su još 1976. godine i od tada do danas su najčešće korišteni medicinski proizvodi za samotestiranje. Testovi za trudnoću koriste antitijela za detektiranje humanog korionskog gonadotropina (hCG) kojega luče trofoblastične stanice placente i koji je idealan marker trudnoće jer brzo i konzistentno raste u ranoj trudnoći i može se otkriti u urinu. Postoje u tri formata: kao trakice, kazete i testni štapići [30].

Temelje se na jednoj od najpopularnijih imunokemijskih metoda, tj. lateralnom protočnom imunološkom testu. Test ne zahtjeva obučeno osoblje ili skupu opremu i rezultat se često vidi kao jednostavni „da“ ili „ne“ odgovor. Mogu se koristiti za analizu skoro svih bioloških tkiva: urina, suza, sline, seruma, plazme, pune krvi, biopsiranog tkiva ili tekućine [31].

Test za trudnoću je ujedno najpoznatiji primjer uporabe zlatnih nanočestica u medicinskim proizvodima za samotestiranje. Koristi svojstvo agregacije zlatnih nanočestica za stvaranje kolorimetrijskog odgovora. Zlatne nanočestice se vežu na antitijela komplementarna hormonu hCG i mikrosfere od lateksa. Ako je hormon prisutan u uzorku, vezati će se na mikrosfere kada se štapić nađe pod mlazom urina i doći će do stvaranja agregata nanočestica. Otopina prolazi kroz papirnati filter i ako je hCG prisutan, filter će vezati agregate i dovesti do promjene boje. Ako nema hormona trudnoće, zlatne nanočestice će proći kroz filter zbog male veličine [32]. Testovi za trudnoću su tradicionalno dizajnirani tako da se rezultat opaža golim okom [31].



Slika 2. Shematski prikaz lateralnog protočnog testa sa zlatnim nanočesticama: a) Podloga za uzorak (ulaz za uzorak i filtriranje), podloga za konjugiranje (reaktivni agensi i detekcijske molekule), zona inkubacije i detekcije s testnom i kontrolnom linijom (detekcija analita i test funkcionalnosti) i konačna podloga za adsorbent (aktiviranje tekućine), b) početak testa dodavanjem tekućeg uzorka, c) antitijela konjugirana na zlatne nanočestice vežu antigen, d) čestice s antigenima se vežu na testnu liniju (pozitivan rezultat), čestice bez antigena se vežu na kontrolnu liniju (dokaz validnosti) [33].

Nedostatak opisanih testova je što takve strategije označavanja daju signal niskog intenziteta i daju samo kvalitativne ili semikvantitativne rezultate [31]. Trenutno ne postoje standardni kriteriji za određivanje i testiranje izvedbenih značajki testova za trudnoću. Ranije studije su pokazale da testovi za trudnoću značajno variraju u izvedbenim mogućnostima, a u odsutnosti novijih podataka o učinkovitosti testova i nedostatku standardizacije bilo kakva izjava o učinkovitosti testova je potencijalno obmanjujuća. Podaci o točnosti testova određuju se na temelju laboratorijskog testiranja koje izvodi laboratorijski tehničar u idealnim uvjetima tako

da tvrdnje o postocima točnosti valja uzeti s rezervom. Istraživanja primjene su pokazala da osjetljivost kućnih testova za samotestiranje opada kada korisnik izvodi test na vlastitom urinu u kućnom okruženju u usporedbi sa samotestiranjem u kontroliranim laboratorijskim uvjetima [30].

Praćenje glukoze u perifernoj krvi pomoću medicinskih proizvoda za samotestiranje široko je prepoznat element učinkovite kontrole dijabetes mellitusa tipa 1 i tipa 2. Kontinuirano praćenje glukoze (eng. continuous glucose monitoring; cGM) je metoda praćenja pacijenata u riziku od nokturalne hipoglikemije, a samopraćenje glukoze u krvi (eng. self-monitoring of blood glucose; SMBG) je namijenjeno dobivanju učestalih rezultata tijekom dana. Standard EN ISO 15197 *In vitro* dijagnostički testovi – Zahtjevi za sustave za praćenje glukoze u krvi za samotestiranje u upravljanju dijabetes melitusom (eng. *In Vitro* Diagnostic Test Systems - Requirements for Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus) jasno, u detalje specificira zahtjeve za glukometre u pogledu učinkovitosti, točnosti i preciznosti. Revizijom norme postroženi su minimalni kriteriji učinkovitosti [34].

Glukometri i testne trakice su ključni u održavanju zdravlja dijabetičara i osoba koje pate od infekcija urinarnog trakta [35]. Pacijenti s dijabetes melitusom mjere razinu glukoze u krvi četiri do šest puta dnevno kako bi dozu inzulina prilagodili unosu hrane, razini fizičke aktivnosti i ispravili nefiziološke glikemijske digresije. Pri kontinuiranom praćenju glukoze potrebno je znatno smanji potrebnu količina krvi za testiranje i razviti što jednostavnije uređaje koji osiguravaju bezbolan proces. Privlačna mogućnost za mjerenje glukoze u krvi su biokompatibilni polimerni nanosenzori implantirani pod kožu (kao tetovaža). Zanimljiva je i uporaba nanobiosenzora za praćenje koncentracije glukoze iz sline, daha i suza [36, 37]. Nanobiosenzori pružaju razinu prilagođavanja osjetljivosti prema potrebi analize, omogućuju različite razine detekcije za praćenje glukoze u urinu, kapilarnoj, venskoj krvi i intersticijalnoj tekućini. Uporaba nanomaterijala s funkcionalnim biočesticama može dramatično poboljšati

stabilnost i specifičnost detekcijskih sustava. Nanotehnologija omogućava smanjivanje i integraciju biokomponenti, transdukcijskih sustava, elektronike i mikrofluida u kompleksnoj nanobiosenzorskoj arhitekturi i omogućava izlaznu analizu LOC uređaja za brzo i jeftino praćenje glukoze i mnoštva fizioloških metabolita koristeći male volumene uzoraka [36].

Samotestiranje pacijenta u praćenju i kontroli koagulacijskih poremećaja odnosi se na pacijente koji koriste dijagnostičke uređaje za mjerenje vlastitog INR (International Normalized Ratio) i komunikaciju rezultata sa zdravstvenim djelatnikom za interpretaciju rezultata. S druge strane, samostalno upravljanje od strane pacijenta (eng. patient self-management; PSM) odnosi se na one pacijente koji sami mjere INR, interpretiraju rezultate i donose odluke [38]. Oralna antikoagulacijska terapija (eng. Oral anti-coagulant therapy; OAT) je indicirana za nekoliko stanja kao što su fibrilacija atriya, duboka venska tromboza, plućna embolija i infarkt. U slučaju samotestiranja pacijent je prethodno educiran o traženim ciljanim terapijskim vrijednostima te izvještava o rezultatima svog liječnika koji ih interpretira, određuje doze OAT i izvještava pacijenta o novoj dozi. Samotestiranje se postiže ručnim uređajima koji se zovu koagulometri i koji se općenito dijele u dvije kategorije: koagulometri za samotestiranje (mali, prenosivi; koriste kapilarnu krv iz prsta) i veliki, multifunkcionalni koagulometri za profesionalnu uporabu. Svi koagulometri rade, uglavnom, na istom principu: kap kapilarne krvi (10-30 μL) stavi se na testnu trakicu i umeće u koagulometar. Proces zgrušavanja je iniciran od strane tromboplastina i posljedično se otkrije formirani ugrušak. Svi koagulometri su kalibrirani lot-specifičnim kodiranim čipom ili pohranjeni lot-specifičnom konverzijskom jednadžbom [39]. Pacijenti prilikom praćenja rezultata samotestiranja razvijaju dublje razumijevanje terapije, a liječnici imaju bolje mogućnosti optimiranja liječenja zbog pristupa podacima samotestiranja u realnom vremenu [40].

FDA na svojim stranicama nudi popis svih odobrenih *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda koji obuhvaćaju i medicinske proizvode za samotestiranje (eng. IVD Over the Counter Database) [41]. Putem Europske baze medicinskih proizvoda (Eudamed) takve cjelovite informacije još nisu dostupne, dok se na stranicama HALMED-a nalazi baza medicinskih proizvoda u kojoj se mogu naći svi medicinski proizvodi za samotestiranje u prometu u Hrvatskoj [42].

3.3. Revizija Direktive 98/79/EC o in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodima i predstojeće promjene

Ubrzani razvoj, inovacije u području medicinskih proizvoda i kompleksne tehnologije prisilile su zakonodavce na izradu revizije regulatornih okvira kako bi se doveli u korak s postojećim trendovima. Također, štetni događaji povezani s medicinskim proizvodima za ugradnju posljednjih nekoliko godina bili su znatno eksponirani u medijima, pod povećanim svjetlom javnosti te je jačao pritisak za strožim zakonima u području medicinskih proizvoda. Europska Komisija je 2012. godine usvojila paket mjera o inovacijama u zdravlju u kojoj se Direktiva o medicinskim proizvodima (93/42/EEC) i Direktiva o aktivnim medicinskim proizvodima za ugradnju (90/385/EEC) planirala zamijeniti Regulativom o medicinskim proizvodima, a Direktiva o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima (98/79/EC) Regulativom o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima. Uredbe su objavljene 5. svibnja 2017. godine u Službenom listu Europske Unije, a stupile su na snagu dvadesetog dana od dana objave pri čemu se Uredba (EU) 2017/745 primjenjuje od 26. svibnja 2020. godine, a Uredba (EU) 2017/746 od 26. svibnja 2022. godine.

Cilj revizije je bio osiguranje visoke razine zdravlja i sigurnosti europskih građana, usvajanje značajnih tehnoloških i znanstvenih postignuća kroz protekla dva desetljeća i daljnji nesmetan promet medicinskih proizvoda na tržištu Europske unije. Revizija je uključivala proširenje

opsega regulative, bolje nadgledanje neovisnih prijavljenih tijela, jasna prava ekonomskih sudionika i jače kliničke dokaze. Osobiti naglasak je stavljen na jačanje ključnih elemenata postojećega regulatornog pristupa, kao što su nadzor nad prijavljenim tijelima, razvrstavanje rizika, postupci ocjenjivanja sukladnosti, procjena učinkovitosti i studije učinkovitosti, vigilancija i nadzor tržišta, te uvođenje odredbi za osiguravanje transparentnosti i sljedivosti u odnosu na *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode s ciljem poboljšanja zdravlja i sigurnost. Općenito je stajalište kako su novi propisi stroži, detaljniji i sveobuhvatniji. Jasno je kako su obuhvaćeni svi medicinski proizvodi: od gaza, trakica, preko testova za trudnoću i samomjerača glukoze u perifernoj krvi do implantanata za kukove, dojke i slično.

Kako bi se povećala transparentnost, sljedivost i omogućila lakša komunikacija između proizvođača, operatera, prijavljenih tijela, nadležnih tijela i Europske Komisije, uvodi se Europska baza podataka (Eudamed) kao obavezan čimbenik u prometu medicinskih proizvoda. U nju će se integrirati informacije o registraciji medicinskih proizvoda s jedinstvenim identifikacijskim brojem proizvoda (eng. Unique Device Identification Number; UDI), o prijavljenim tijelima i baze podataka s postupcima ocjene sukladnosti, certifikatima, štetnim događajima i kliničkim studijama.

Trebalo bi uspostaviti stručni odbor, Koordinacijsku skupinu za medicinske proizvode (eng. Medical Device Coordination Group; MDCG), sastavljen od osoba koje su imenovale države članice na temelju njihove uloge i stručnosti u području medicinskih proizvoda, radi obavljanja zadaća koje su mu povjerene Uredbom, davanja savjeta Komisiji te pomaganja Komisiji i državama članicama pri osiguravanju usklađene provedbe Uredbe.

Postupak za registriranje i praćenje prijavljenih tijela je proširen i ojačan, obvezni su zapošljavati liječnike ili kliničke stručnjake i implementirati rotacijski sustav za glavne auditore u nadzornim auditima. Dužnosti prijavljenih tijela su i nenajavljene inspekcije jednom u svakih pet godina u kojem testiraju odgovarajući uzorak iz proizvodnje kako bi

utvrdili sukladnost s tehničkom dokumentacijom, regulatornim zahtjevima i sustavom upravljanja kvalitetom. Pravilan rad prijavljenih tijela od ključne je važnosti za osiguravanje visoke razine zaštite zdravlja i sigurnosti te povjerenja građana u sustav. Imenovanje i praćenje prijavljenih tijela koje, u skladu s iscrpnim i strogim kriterijima, obavljaju države članice, trebalo bi podlijegati kontrolama na razini Europske unije, ojačati njihov položaj u odnosu na proizvođača zbog nesmetanih nenadanih revizija na mjestu proizvodnje [14].

Za proizvođače je naglašeno kako sustavi upravljanja kvalitetom, vigilancijski i postmarketinški nadzorni sustav moraju biti sastavni dijelovi upravljanja kvalitetom. Prikupljeni podaci moraju se sustavno analizirati, dokumentirati i koristiti za ažuriranje tehničke dokumentacije. Proizvođači moraju zapošljavati osobu odgovornu za regulatornu sukladnost, osobe odgovorne za provođenje kliničkih ispitivanja moraju pružiti dokaze za kliničku kompetentnost i moraju sklopiti ugovore o preuzimanju financijske odgovornosti u slučaju neispravnih medicinskih proizvoda. Princip izvođenja postupaka suglasnosti u osnovi ostaje isti [43].

Ono što se iz temelja mijenja je sustav klasifikacije *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda: iz klasifikacije temeljene na listama - na sustav temeljen na pravilima. Novim sustavom proizvodi su podijeljeni u četiri klase (A, B, C, D) ovisno o osobitom riziku za pojedinca i društvo [44].

Zaključno je moguće reći da je glavni predmet zanimanja Uredbe svakako stroži premarketinški i postmarketinški nadzor medicinskog proizvoda i sljedivost uzduž opskrbnog lanca s glavnim ciljem zaštite zdravlja pacijenata. Osnovni prigovori na dosadašnje propise uključuju nedovoljno jasne i stroge kriterije tijela za ocjenu sukladnosti kao privatnih kompanija i veća usredotočenost regulatora na ekonomske aspekte funkcioniranja tržišta nego na zdravlje pacijenata. Takve izmjene trebale bi pridonijeti ispravljanju starih pogrešaka i uspostavljanju boljeg sustava.

3.4. Stavljanje na tržište i promet medicinskih proizvoda za samotestiranje

U Europskoj uniji treba poznavati niz propisa o prometu medicinskih proizvoda za samotestiranje od kojih je krovna Uredba (EU) 2017/746 Europskog parlamenta i Vijeća o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima te o stavljanju izvan snage Direktive 98/79/EC i Odluke Komisije 2010/227/EU. Primjenjivi i dostupni standardi koriste se u većini slučajeva prilikom ocjene sukladnosti i od velike su važnosti za ispunjavanje bitnih uvjeta [8, 10, 11].

Kako bi proizvođač stavio medicinski proizvod na tržište mora svrstati proizvod u odgovarajuću klasu rizika, odabrati odgovarajući put ocjene sukladnosti i dokazati sukladnost s bitnim zahtjevima. Odgovornost za sigurnost, kvalitetu i učinkovitost medicinskih proizvoda, tj. ispunjavanje bitnih uvjeta, uvijek je obveza proizvođača. Proizvođači definiraju i namjenu medicinskih proizvoda. Uvoznici mogu biti odgovorni za proizvode uvezene izvan Europske unije [7, 45].

U EU svaki medicinski proizvod prije stavljanja na tržište mora imati oznaku europske sukladnosti (fran. Conformité Européenne; CE) koja označava da proizvod udovoljava bitnim zahtjevima. Na nju se gleda kao na izjavu proizvođača da proizvod zadovoljava sve odgovarajuće odredbe regulative uključujući one vezane uz sigurnost i sve one za koje je procijenjeno da trebaju biti u sukladnosti [46].

Ishođenje CE oznake uključuje:

- provjeru i sukladnost s propisima koji se odnose na medicinski proizvod;
- izbor postupka ocjene sukladnosti;
- pripremu dizajn dosjea (za proizvode za koje je potrebno);
- pripremu tehničke dokumentacije;
- pripremu izjave o sukladnosti;
- podnošenje dokumenata tijelu za ocjenu sukladnosti (ako je potrebno);
- registraciju kod nadležnog tijela (od strane proizvođača ili ovlaštenog predstavnika);

- primjenu CE oznake i stavljanje proizvoda na tržište;
- implementaciju sustava vigilancije i postmarketinškog nadzora praćenjem sigurnosti i učinkovitosti, pregled uporabe i bilo koje daljnje potrebne aktivnosti.

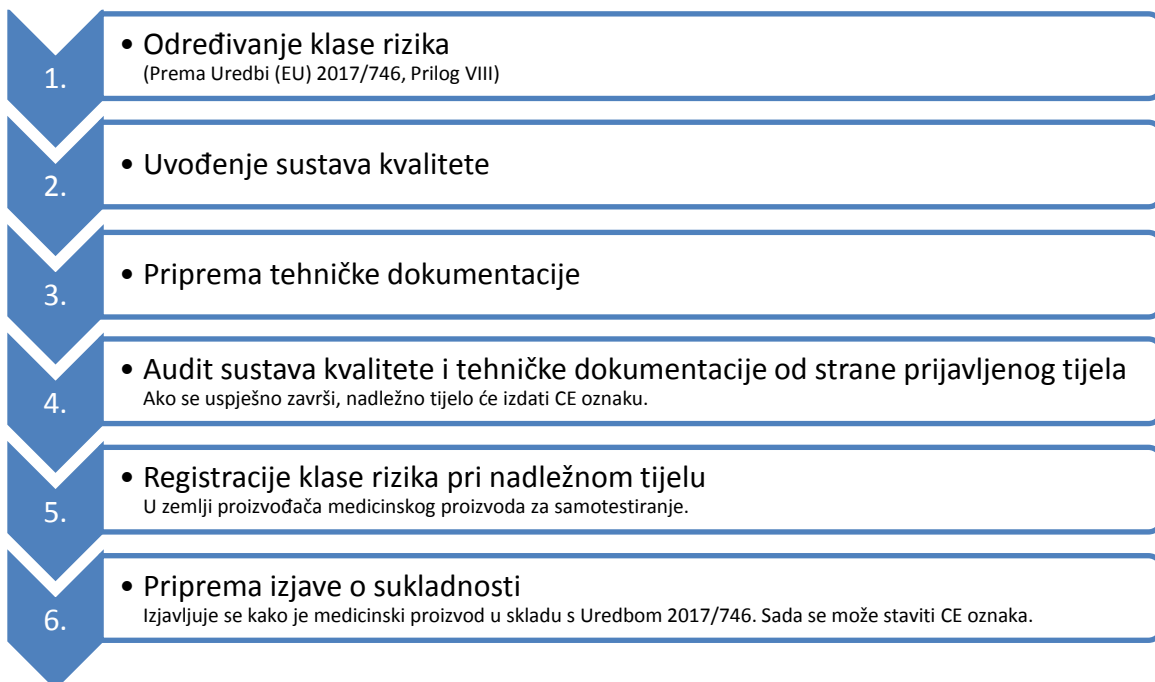
Stavljanje na tržište podrazumjeva aktivnosti koje će medicinski proizvod učiniti dostupnim. Staviti proizvod na tržište i učiniti ga dostupnim označava bilo kakav transfer proizvoda, bilo da se radi o transferu legalnog vlasništva ili fizičkoj predaji proizvoda distributeru ili krajnjem korisniku. Medicinski proizvodi koji se izlažu na izložbama, sajmovima i slično ne moraju biti označeni CE oznakom pod uvjetom da se ne koriste uzorci uzeti od sudionika i ako su jasno označeni da nisu na prodaju [47]. Medicinski proizvodi koji se koriste za studije učinkovitosti također ne moraju nositi CE oznaku.

Postupak dobivanja oznake suglasnosti naziva se ocjena sukladnosti i provodi se ovisno o klasi rizika medicinskog proizvoda [7].

Medicinski proizvodi koji nisu namijenjeni ugradnji i smatraju se niskog rizika su „*self-marketed*“ što znači da proizvođač sam certificira suglasnost i primjenjuje CE oznaku. Visokorizični proizvodi moraju proći iscrpniju vanjsku reviziju. Kroz složeni sustav propisa, prijave za odobrenje visoko rizičnih medicinskih proizvoda mogu se podnijeti u bilo kojoj državi članici i pregledavaju se od strane prijavljenog tijela (eng. Notified Body; NB) koje je autoriziralo nadležno tijelo (eng. Competent Authority; CA) ili nadležno regulatorno tijelo. Prijavljena tijela su privatne tvrtke koje sklapaju ugovor s proizvođačima za pružanje certifikata uz naknadu i trenutno ih je oko 76 na području EU. Proizvođač može individualno odabrati prijavljeno tijelo unutar EU, ako je ono akreditirano za provođenje odgovarajućeg postupka ocjene sukladnosti [38]. Prijavljeno tijelo za ocjenu sukladnosti radi inspekciju i pregled funkcije i sigurnosti proizvoda, dizajna, proizvodnih procesa i uvjeta. Na temelju audita prijavljenog tijela, zemlja članica EU izvještava Europsku Komisiju odgovara li medicinski proizvod standardima ili ne. Nadležna tijela postoje u svakoj zemlji članici EU i

ovlaštena su od strane vlade za nadgledanje i osiguranje sukladnosti medicinskih proizvoda s odredbama direktiva. Nadležno tijelo određuje tijelu za ocjenu suglasnosti da osigura provedbu postupka ocjene sukladnosti prema važećim kriterijima [46].

Kada se prijavljeno tijelo složi da medicinski proizvod zadovoljava uvjete za sukladnošću, izdaje CE oznaku i proizvod se stavlja na tržište. Do nedavno, CE oznaka je značila da se ne provode daljnje kontrole i evaluacije, međutim 2010. godine postrožili su se zahtjevi za odobrenje proizvoda na temelju sličnosti s prethodnim predmetnim uređajem. Također se zahtjeva proaktivni postmarketinški nadzor proizvoda od strane proizvođača. Postmarketinški događaji (povlačenja s tržišta i drugo) moraju se prijaviti u središnju bazu podataka (Eudamed) kako bi se olakšalo prosljeđivanje informacija o štetnim događajima diljem EU. Baza podataka trenutno je dostupna Europskoj Komisiji i nadležnim tijelima, ali ne i javnosti iako se i taj proces mijenja.



Slika 3. Pregled regulatornog procesa za medicinske proizvode za samotestiranje [38].

3.5. Studije provjere izvedbenih mogućnosti nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje (studije učinkovitosti)

Prilikom stavljanja medicinskog proizvoda za samotestiranje na tržište proizvođač mora korištenjem odgovarajućeg puta ocjene sukladnosti dokazati da proizvod zadovoljava bitne zahtjeve sigurnosti i učinkovitosti medicinskih proizvoda, tj. dokazati izvedbenu učinkovitost u normalnim uvjetima od strane namijenjenih korisnika u namijenjenom okruženju [48].

Dokazivanje usklađenosti s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti trebalo bi se temeljiti na kliničkim dokazima. Klinički dokazi se temelje na podacima o znanstvenoj valjanosti, analitičkoj učinkovitosti i kliničkoj učinkovitosti proizvoda, ako je primjenjiva, koje služe prikupljanju znanstvenih podataka i dokazivanju sukladnosti proizvoda. U pravilu, trebali bi potjecati iz studija učinkovitosti. Pravila za studije učinkovitosti trebaju biti u skladu s dobro uhodanim međunarodnim smjernicama u tom području, primjerice s međunarodnom normom ISO 14155:2011 o dobroj kliničkoj praksi za klinička ispitivanja medicinskih proizvoda, Helsinškom deklaracijom Svjetske liječničke udruge o etičkim načelima za medicinska ispitivanja koji uključuju ispitanike, Direktivom 2010/63/EU o zamjeni, smanjenju i poboljšanju u području pokusa na životinjama i dr. Za proizvode klasa C i D proizvođači bi trebali sažeti glavne aspekte sigurnosti i učinkovitosti proizvoda te rezultat procjene učinkovitosti u dokumentu koji bi trebao biti javno dostupan.

Inače, klinička korist za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode bitno se razlikuje od onoga što se primjenjuje za farmaceutske proizvode ili za terapijske medicinske proizvode. Razlika je u tome da se korist *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda sastoji u pružanju točnih medicinskih informacija o pacijentima, po potrebi provjerljivih u odnosu na medicinske informacije dobivene upotrebom drugih dijagnostičkih postupaka i tehnologija, dok je konačni klinički rezultat za pacijenta ovisan o daljnjim dijagnostičkim i/ili terapijskim opcijama koje bi mogle biti dostupne [14].

Cilj je dokazati da proizvod zadovoljava bitne zahtjeve za svrhu i populaciju kojoj je namijenjen. Isto se ne može procijeniti na osnovu analitičkih podataka, literature i/ili iskustva stečenim rutinskim dijagnostičkim testiranjem. Studije moraju uzeti u obzir znanstvene principe, operacijske i etičke standarde sažete u protokolu. Studije provjere izvedbenih mogućnosti izvode se obično u fazi odobrenja medicinskog proizvoda za samotestiranje kako bi se utvrdila sukladnost, iako se mogu izvoditi i u postmarketinškoj fazi. Proizvođač navodi i obrazlaže razinu kliničkih dokaza koja je potrebna za dokazivanje sukladnosti s odgovarajućim općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti. Ta razina kliničkih dokaza mora biti primjerena s obzirom na svojstva proizvoda i njegovu namjenu.

Studije koje se rade za medicinske proizvode za samotestiranje su opservacijskog tipa, što znači da rezultati dobiveni za vrijeme testiranja ne utječu na odluke o liječenju i rade se paralelno s rutinskim dijagnostičkim testiranjem, ili su intervencijskog tipa, pri čemu rezultati testiranja mogu utjecati na odluke o liječenju.

Pri razmatranju dizajna potrebno je uzeti u obzir moguće rizike, slijediti odgovarajuće etičke principe i biti u sukladnosti s regulatornim zahtjevima. U obzir se uzima svrha testa, uzorkovanje i rukovanje uzorcima, mjesto izvođenja studije, statistički dizajn, potencijalni rizici i etički aspekti.

U protokolu studija navode se svrha, cilj, populacija studije, opis metoda testiranja i interpretacija rezultata, mjesto studije i praćenja, tip uzoraka, prikupljanje uzoraka, priprema, rukovanje i skladištenje, inkluzijski i ekskluzijski kriteriji, ograničenja, upozorenja i mjere opreza, prikupljanje podataka, analiza podataka, potrebni materijali, broj mjesta izvođenja studija (ako je primjenjivo), klinički rezultati i zahtjevi za praćenje ispitanika. Dodatno, u studiji se identificiraju ključni faktori koji mogu utjecati na potpunost i važnost rezultata, kao što su namijenjeni postupci praćenja sudionika, algoritmi odlučivanja, postupak razdvajanja odstupanja, maskiranje, pristupi statističkoj analizi ili metode bilježenja rezultata.

Pravilno izvedena studija trebala bi biti u skladu s kliničkim protokolom, lokalnim zakonima i pravilnicima, a na temelju zahtjeva Sustava upravljanja kvalitetom i jamčiti će zaštitu ispitanika, integritet podataka i njihovu prikladnost za ocjenu sukladnosti s bitnim zahtjevima. U razmatranjima za takve studije treba voditi računa o neovisnosti, kvalifikacijama i osposobljenosti osoblja koje provodi studiju, odgovarajućoj infrastrukturi, odgovarajućim kalibracijskim protokolima i sredstvima kontrole te važnim metodama za određivanje statusa uzoraka ispitanika.

Izvješće studije treba sadržavati protokol, rezultate i zaključke kliničke studije i treba biti razumljivo neovisnoj strani koja nema uvid u ostale dokumente. Rezultati i zaključci trebaju biti transparentni, slobodni od predrasuda i klinički relevantni. Izvještaj treba sadržavati sva odstupanja i devijacije od protokola te podatke koji su isključeni uz odgovarajuće objašnjenje [48, 49].

Novom uredbom predlaže se kako bi na razini EU trebalo uspostaviti elektronički sustav koji bi osigurao da sve intervencijske studije kliničke učinkovitosti i druge studije učinkovitosti koje uključuju rizik za ispitanike budu zabilježene i prijavljene u javno dostupnoj bazi podataka, ali bez unošenja osobnih podataka ispitanika. Državi članici u kojoj se provodi studija učinkovitosti prepušta se više ovlasti, a tako i da odredi odgovarajuće tijelo koje će sudjelovati u ocjenjivanju zahtjeva za provođenje studije učinkovitosti, da organizira sudjelovanje etičkih povjerenstava unutar rokova za odobrenje te studije, oni mogu prekinuti ili suspendirati studije ili povući odobrenje ako to smatraju potrebnim radi osiguranja visoke razine zaštite ispitanika.

Jedan od temelja revizije nove Uredbe su zahtjevi za jačim kliničkim dokazima učinkovitosti kao neizostavna obaveza proizvođača [14].

3.6. Bitni zahtjevi za nanotehnološke medicinske proizvode za samotestiranje

Proizvođač smije staviti medicinski proizvod za samotestiranje na tržište Europske unije samo kada udovoljava bitnim zahtjevima koji su postavljeni u direktivi o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima Dodatak I IVD Direktive 98/797EC, tj. Prilog I Uredbe (EU) 2017/746. Opisani zahtjevi su uglavnom široki i općeniti te se tako npr. navodi da *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi moraju biti projektirani i proizvedeni tako, da pri uporabi pod uvjetima i u svrhu za koju ih određuje proizvođač ne ugrožavaju posredno niti neposredno kliničko stanje ili sigurnost korisnika ili drugih osoba i da omjer rizika i koristi mora biti prihvatljiv i povezan s visokim stupnjem zaštite zdravlja i sigurnosti. Detaljniji i specifični zahtjevi su opisani za pojedine podskupine, no, i dalje su relativno općeniti.

Svi medicinski proizvodi bez obzira na klasu proizvoda moraju:

- zadovoljavati bitne zahtjeve, uključujući zahtjeve u pogledu informacija koje proizvođač mora dostaviti;
- imati procjenu kliničke učinkovitosti i nuspojava, ako je primjenjivo, pretkliničkom i kliničkom procjenom;
- biti odgovarajuće praćeni putem sustava vigilancije;
- imati CE oznaku (osim iznimaka);
- biti registrirani od nadležnog tijela gdje proizvođač (ili ovlaštenu predstavnik) imaju prijavljenu adresu poslovanja.

Proizvod mora ispunjavati opće zahtjeve sigurnosti i učinkovitosti u skladu s namjenom proizvoda. Bitni zahtjevi za medicinske proizvode za samotestiranje moraju udovoljiti kriterije koji se tiču dizajna, proizvodnje, označavanja i uputa za uporabu. Ne moraju se svi bitni zahtjevi odnositi na jedan proizvod već proizvođač sam određuje koji su primjenjivi za njegov uređaj prema namijenjenoj svrsi. Proizvođači obično pokazuju sukladnost koristeći

listu za provjeru sukladnosti s bitnim zahtjevima koja razmatra svaki zahtjev i primjenjivost istog [50].

U općim zahtjevima naglašava se kako proizvođači moraju uspostaviti, provoditi, dokumentirati i održavati sustav upravljanja rizicima. Bitni zahtjevi odnose se na procjenu rizika proizvoda uključujući:

- analitičku i dijagnostičku osjetljivost;
- analitičku i dijagnostičku specifičnost;
- točnost;
- ponovljivost;
- obnovljivost.

Način na koji proizvođači mogu dokazati da su zadovoljili bitne zahtjeve je da budu u sukladnosti s važnim standardima. Harmonizirani standardi, kao što su ISO 13485 Sustav Upravljanja Kvalitetom ili ISO 14971 Upravljanje rizicima su izrađeni u svrhu usklađivanja s direktivom. Ako su zahtjevi takvih standarda u potpunosti zadovoljeni, pretpostavka je da proizvodi udovoljavaju bitnim zahtjevima [51]. Proizvođači mogu odabrati primjeniti harmonizirane standarde na dizajn i sustav osiguranja kakvoće pri čemu se pretpostavlja da je proizvod u sukladnosti s bitnim zahtjevima, što ne mora biti slučaj, no, ako se ne primjenjuju standardi tada proizvođač mora odabrati drugi put dokazivanja sukladnosti.

Europska Komisija je zatražila razvoj standarda od strane Europskih tijela za određivanje standarda i pri tome postoje 3 općenite skupine standarda:

- horizontalni standardi koji upravljaju zajedničkim zahtjevima, npr. sterilizacija medicinske opreme;
- proizvodni standardi za specifične tipove uređaja;
- standardi kvalitete za osiguranje kvalitete dizajna i proizvodne procese [50].

Primjeri za to su ISO 9000 serija kvalitativnih standarda i za proizvod specifični ISO 13485 koji inkorporiraju ISO 9000 u kontekst medicinskih proizvoda. Već spomenuti standardi za medicinske proizvode za samotestiranje su EN 13532:2002.

Svojstva i učinkovitost proizvoda posebno se provjeravaju u slučaju proizvoda za samotestiranje na učinkovitost koju postižu laici, a u slučaju proizvoda za testiranje u blizini pacijenta, za učinkovitost koja se postiže u odgovarajućim okruženjima (primjerice, pacijentov dom, jedinice hitne pomoći).

Medicinski proizvodi za samotestiranje moraju biti dizajnirani i proizvedeni na takav način da su im izvedbene mogućnosti u skladu s namijenjenom svrhom uzimajući u obzir vještine i sredstva koja su dostupna korisniku i utjecaj koji može nastati kao posljedica razumno predvidljivih odstupanja u tehnici i okruženju korisnika. Moraju biti dizajnirani na takav način da ih krajnji korisnik lako koristi u svim fazama postupka i da je rizik od pogreške sveden na najmanju moguću mjeru prilikom rukovanja uređajem i interpretacije rezultata. Kada je moguće, medicinski proizvodi za samotestiranje moraju uključivati mogućnost kontrole provjere od strane korisnika, npr. postupak kojim korisnik može provjeriti, da će proizvod za vrijeme uporabe raditi kako je namijenjeno i da korisnik bude upozoren ako proizvod nije uspio pružiti željeni rezultat.

Za medicinske proizvode za samotestiranje, uz ispitivanja o uporabi od strane krajnjih korisnika, posebno se proučavaju i označavanje i upute za uporabu [52]. Pisane upute moraju biti toliko jasne da nadomještaju znanje i iskustvo zdravstvenog djelatnika. Korisniku tada mora biti jasno što treba učiniti, mora moći točno provesti upute, interpretirati rezultate, znati što učiniti i što ti rezultati znače za njegovo zdravlje. Nepravilna uporaba kućnih testova može dovesti do pogrešnih rezultata, npr. lažno pozitivnih. Osnovni zahtjevi pružaju detalje vezane uz označavanje medicinskih proizvoda i općenite informacije koje prate proizvod.

Na oznakama jasno mora biti naznačeno da je proizvod namijenjen za samotestiranje, ako je to slučaj, ili kada brze analize nisu namijenjene za samotestiranje, to se mora jasno isključiti. Na oznaci za proizvode za samotestiranje mora se navesti vrsta uzorka potrebnog za obavljanje testiranja (krv, slina, urin i drugo), eventualna potreba za dodatnim materijalima radi ispravog funkcioniranja i kontaktni podaci za pomoć. Ime proizvoda za samotestiranje ne smije odražavati namjenu različitu od one koju je naveo proizvođač.

U uputama za uporabu proizvoda namijenjenih za samotestiranje pružaju se detalji o postupku testiranja, jasno je opisana namjena proizvoda i rezultati se moraju predstaviti na način da ih korisnici mogu bez teškoća razumjeti. Moraju se pružiti informacije o radnjama koje korisnik mora poduzeti u slučaju pozitivnog, negativnog ili neodređenog rezultata, ograničenja testiranja i mogućnost dobivanja pogrešnog pozitivnog ili pogrešnog negativnog rezultata. Također se pružaju informacije o svim čimbenicima koji mogu utjecati na rezultat testiranja kao što su spol, dob, lijekovi ili dr. Pružene informacije moraju uključivati izjavu u kojoj se jasno navodi da korisnik ne bi trebao donijeti nikakvu medicinski važnu odluku bez savjetovanja s odgovarajućim zdravstvenim djelatnikom, informacije o posljedicama i prevalenciji bolesti, informacije specifične za državu (telefon, internetske stranice). Za *in vitro* medicinske proizvode za samotestiranje koji se koriste za praćenje prethodno dijagnosticirane bolesti ili stanja navodi se da bi pacijent trebao prilagoditi liječenje samo ako je za to prethodno osposobljen na odgovarajući način [14].

3.7. Proizvodnja nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje

Životni ciklus medicinskih proizvoda za samotestiranje podrazumjeva nekoliko faza kao što su koncepcija i razvoj, proizvodnja, pakiranje i označavanje, oglašavanje, prodaja, uporaba i odlaganje proizvoda, a koje se mogu međusobno preklapati. Faza razvoja uključuje planiranje razvoja, verifikaciju/ validaciju dizajna, testiranje prototipa i kliničke pokuse, tj.

implementaciju svih znanstvenih principa koji osiguravaju sigurnost i učinkovitost proizvoda [53].

Proizvodnja medicinskih proizvoda počiva na principima dobre proizvođačke prakse (eng. Good Manufacturing Practice; GMP) koja uključuje zahtjeve povezane s metodama, ustanovama i kontrolama korištenim za dizajn, proizvodnju, pakiranje, označavanje, skladištenje, instaliranje i servisiranje medicinskih proizvoda i daje uvid u osnovne standarde koje proizvođač medicinskih proizvoda mora zadovoljavati u proizvodnim procesima. Proizvodi moraju biti konstantno visoke kvalitete, zadovoljavati sigurnosne i tehničke zahtjeve, odgovarati namijenjenoj svrsi i nadasve biti sigurni za uporabu [47].

Proizvođač je osoba odgovorna za projektiranje, proizvodnju, pakiranje i označavanje proizvoda prije stavljanja na tržište bez obzira radi li to ta osoba samostalno ili u njeno ime radi treća osoba.

Ukoliko želi primjeniti CE oznaku i staviti medicinski proizvod na tržište, proizvođač mora:

1. identificirati primjenjivu direktivu i harmonizirane standarde;
2. provjeriti specifične zahtjeve za proizvod;
3. identificirati je li potrebna neovisna ocjena sukladnosti od strane prijavljenog tijela;
4. testirati proizvod i provjeriti sukladnost [47].

Proizvođač je odgovoran:

- razvrstati medicinski proizvod u odgovarajuću klasu rizika, izraditi propisanu tehničku dokumentaciju i provesti ili osigurati provođenje primjenjivog postupka ocjenjivanja sukladnosti medicinskog proizvoda;
- sastaviti izjavu o sukladnosti, označiti medicinski proizvod oznakom CE;
- čuvati tehničku dokumentaciju i izjavu o sukladnosti nakon što je medicinski proizvod stavio u promet, najmanje pet godina;
- osigurati postupke radi održanja sukladnosti proizvodne serije;

- propisno označiti medicinski proizvod te priložiti uputu za uporabu;
- poduzeti potrebne korektivne radnje kada smatra ili ima razloga vjerovati da medicinski proizvod koji je stavio u promet nije sukladan;
- osigurati se od štetnih posljedica koje bi mogle nastati uporabom medicinskih proizvoda [25].

Uredbom je određeno kako proizvođači trebaju imati izrađen sustav za upravljanje kvalitetom razmjerno klasi rizika i vrsti pojedinog proizvoda.

Sustav upravljanja kvalitetom uključuje, među ostalim, odgovornost upravljanja, upravljanje sredstvima, uključujući odabir i nadzor dobavljača i podizvođača, upravljanje rizicima, procjenu učinkovitosti, realizaciju proizvoda, među ostalim planiranje, projektiranje, razvoj, proizvodnju i pružanje usluga i postupak za praćenje i mjerenje proizvodnje, analizu podataka i poboljšanje proizvoda.

Uputno je osigurati da se nadzor i kontrola proizvodnje proizvoda provode unutar organizacije proizvođača te da ih obavlja osoba odgovorna za usklađenost s propisima uz minimalne uvjete osposobljenosti. Proizvođač je odgovoran provoditi procjenu učinkovitosti [14].

Od proizvođača medicinskih proizvoda za samotestiranje se traži da ima ovlaštenog predstavnika na teritoriju Europske unije, međutim, sva odgovornost vezana uz proizvodnju i stavljanje na tržište je na proizvođaču. Ugovornim odnosima se mogu riješiti određeni odnosi s distributerima, nadležna tijela imaju ulogu nadzora, no, i dalje je sva pravna odgovornost na proizvođaču. Uredbom se u potankosti definiraju pravne obaveze i odnosi između proizvođača, ovlaštenih zastupnika, uvoznika i distributera.

3.8. Ocjena sukladnosti nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje

Ocjena sukladnosti osnovni je dio Novog pristupa (eng. New Approach) u kojem proizvođači mogu legalno na tržište staviti medicinske proizvode usklađene s važećim propisima i bitnim zahtjevima. Osnovni cilj postupka je utvrđivanje sukladnosti s važećim propisima i primjena CE oznake koja osigurava nesmetan promet proizvoda na tržištu Europske unije [50]. Proizvođač u postupku sakuplja prilaže potrebnu dokumentaciju u koju spadaju izjava o sukladnosti, tehnička dokumentacija, dizajn dosje, odluke i certifikati prijavljenog tijela i dokazi o dobroj proizvođačkoj praksi. Uz osnovni sustav dobre proizvođačke prakse, medicinski proizvodi za samotestiranje zahtjevaju Potpuni sustav osiguranja kvalitete (eng. Full Quality Assurance System) [54].

Izjava o sukladnosti (eng. Declaration of Conformity; DoC) je pisana izjava proizvođača kojom on službeno izjavljuje kako proizvod udovoljava odgovarajućim propisima. Mora se obavezno čuvati u tehničkom dosjeu i sadržavati adresu proizvođača, identifikacijski broj proizvoda kojim se omogućava sljedivost, popis važećih direktiva, ime i poziciju osobe koja izjavu potpisuje, a koja ujedno mora imati razinu odgovornosti dovoljnu da osigurava istinitost izjave. U izjavi se također identificira tko je prvi i direktni kontakt za nadležna tijela. Razina i složenost detalja tehničke dokumentacije te dizajn dosjea ovise o postupku ocjene sukladnosti. Općenito treba pokrivati dizajn, proizvodnju i funkciju medicinskog proizvoda. Funkcija proizvoda uključuje instalaciju, pripremu za uporabu, provjere prije uporabe, održavanje, kalibraciju i servisiranje odgovarajuće određenom proizvodu. Podaci moraju pokazati da će uređaj raditi sigurno i učinkovito sukladno namjeni. Proizvođač uvijek mora imati tehnički dosje (tehničku dokumentaciju) sa svim informacijama o fazi dizajna i proizvodnje, a detalji ovise o prirodi proizvoda i onime što se s tehničke strane smatra potrebnim.

Tehnička dokumentacija mora uključivati:

- općeniti opis proizvoda, uključujući sve planirane izmjene i namijenjenu uporabu;
- crtež dizajna, metode proizvodnje i dijagrame komponenti, podskupova, krugova;
- opise i objašnjenja potrebna za razumijevanje ranije navedenih crteža, dijagrama i rada;
- rezultate analize rizika i popis harmoniziranih standarda, opis rješenja usvojenih za zadovoljavanje osnovnih uvjeta;
- u slučaju proizvoda koji su stavljeni na tržište kao sterilni, opis metoda sterilizacije i validacijskog izvještaja;
- rezultate kalkulacije dizajna i provedenih inspekcija;
- usvojena rješenja koja dokazuju da dizajn i konstrukcija udovoljavaju sigurnosnim principima;
- pretkliničku procjenu, kliničku procjenu;
- naljepnicu i upute za uporabu.

Mora se čuvati minimalno pet godina od proizvodnje i biti dostupna nadležnim tijelima za inspekciju u bilo koje doba. Uz sustav upravljanja kvalitetom, kontrolira se godišnje od strane prijavljenog tijela [47]. Prijavljeno tijelo mora potvrditi da proizvodi zadovoljavaju zajedničke tehničke specifikacije (eng. Common Technical Specification; CTS) i mora pustiti u promet svaku seriju proizvoda prije nego se stavlja na europsko tržište. Puštanje serije u promet često zahtjeva testiranje. Od proizvođača se očekuje da zadovoljavaju CTS koje radi ekspertna skupina Europske Komisije. CTS definira evaluacijske kriterije rada i kriterije za puštanje serije u promet [51].

Postupak ocjene sukladnosti je modularan i dopušta određenu fleksibilnost pri odabiru [56].

Postupci ocjene sukladnosti za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode opisani su u Dodacima III, IV, V, VI i VII Direktive 98/79/EC o *in vitro* medicinskim dijagnostičkim postupcima, tj. u prilogima IX, X i XI Uredbe 2017/746.

U slučaju ostalih *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda, tj. klasi A, proizvođač sam ocjenjuje sukladnost s bitnim zahtjevima i potpisuje izjavu o sukladnosti, može staviti CE oznaku i proizvod na tržište [50]. Za takve jednostavnije testove, moguće je samocertificiranje [46]. U svim ostalim slučajevima potrebna je suradnja s prijavljenim tijelima. Ako je *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod podložan ocjeni sukladnosti od strane nadležnog tijela, proizvođač mora obavijestiti nadležno tijelo o materijalnim promjenama u rasponu proizvoda ili u dizajnu ili u sustavu kvalitete [50]. Prijavljeno tijelo izdaje certifikate koji sadržavaju opseg proizvoda i trajanje. Najčešći su certifikat potpunog osiguranja kvalitete (eng. Full quality assurance certificate) u skladu s ISO 13485 i certifikat pregleda dizajna (eng. Design examination certificate). Certifikati, izjava o sukladnosti i CE oznaka potrebni su kako bi se proizvod stavio na tržište.

Postojala su četiri moguća puta za ocjenu sukladnosti dostupna proizvođačima medicinskih proizvoda za samotestiranje:

1. EC ispitivanje dizajna (eng. EC design examination) – Dodatak III 6;
2. Sustav potpunog osiguranja kvalitete (eng. Full quality assurance) – Dodatak IV;
3. Ispitivanje tipa EC plus EC verifikacija (eng. EC type examination plus EC verification) – Dodatak V + VI;
4. Ispitivanje tipa EC plus osiguranje proizvodne kvalitete (eng. EC type examination plus production quality assurance) – Dodatak V + VII.

Dodatak III 6 i IV bili su daleko najpopularniji modeli ocjene sukladnosti od strane proizvođača. Kada se primjenjivao sustav osiguranja potpune kvalitete, omogućavalo se proizvođaču da lakše dodaje više proizvoda odobrenom opsegu jer je tijelo za ocjenu

sukladnosti odobrilo sustav stvaranja proizvoda i novi proizvodi su mogli biti jednostavno pregledani kao dio rutinskog programa nadzora [10].

Zbog održavanja visokog nivoa sigurnosti uredbom 2017/746 određena je prilagodba odgovarajućih postupaka ocjene sukladnosti. Za proizvode klase A postupak ocjenjivanja sukladnosti u pravilu bi se trebao provoditi isključivo na odgovornost proizvođača, obzirom da takvi proizvodi predstavljaju nizak rizik za pacijente. Za proizvode klase B, klase C i klase D trebala bi biti obvezna primjerena razina uključenosti prijavljenog tijela. Postoje tri puta ocjene sukladnosti koji uključuju:

- ocjenjivanje sukladnosti na temelju sustava upravljanja kvalitetom i ocjenjivanja tehničke dokumentacije;
- ocjenu sukladnosti na temelju ispitivanja tipa;
- ocjenu sukladnosti na temelju jamstva kvalitete proizvodnje.

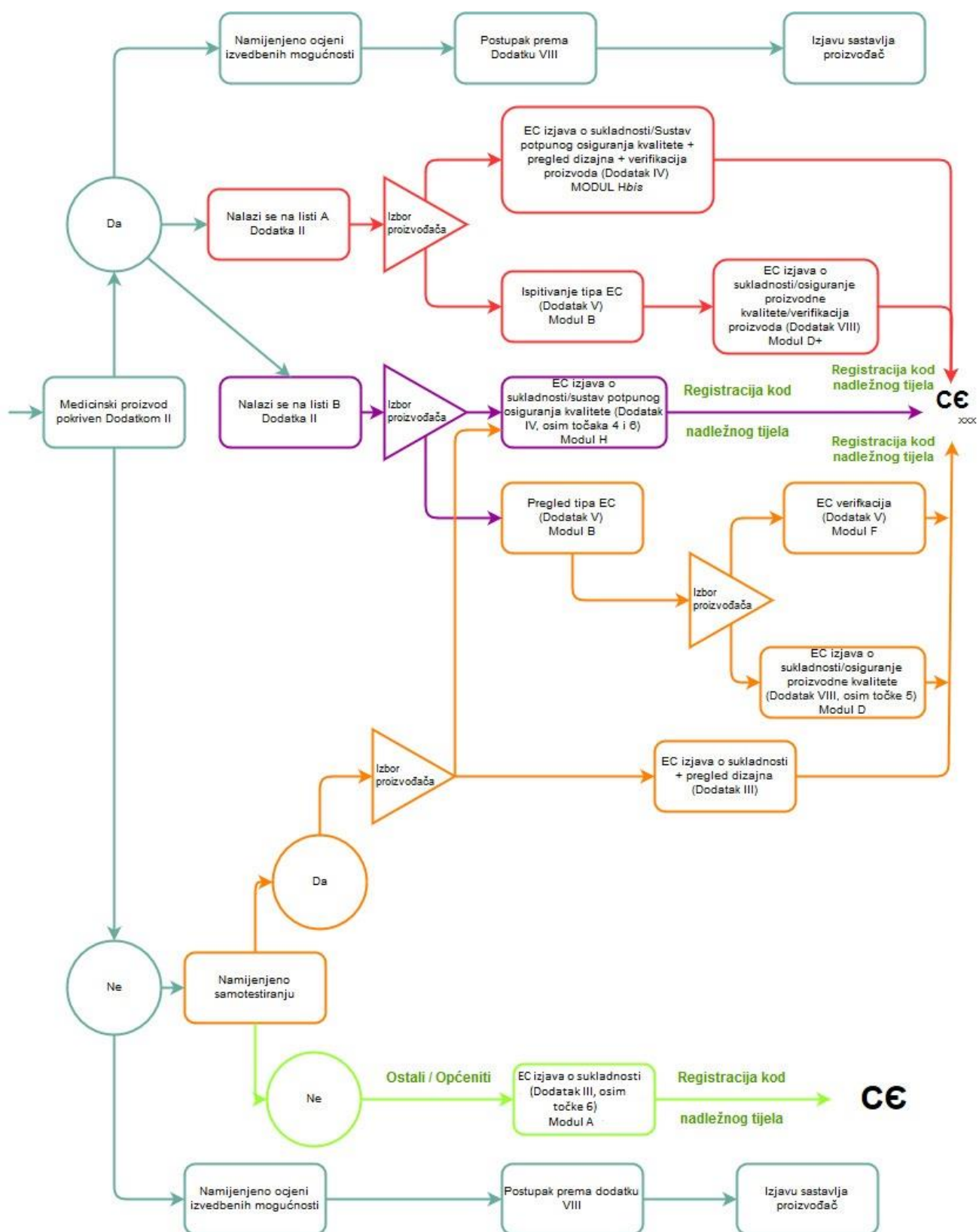
Osim općenitih postupaka vezanih uz klasu proizvoda, proizvođači medicinskih proizvoda za samotestiranje slijede postupak ocjenjivanja tehničke dokumentacije iz Priloga IX odjeljka 5.1. Proizvođač proizvoda klase B, C i D za samotestiranje i proizvoda za testiranje u blizini pacijenta podnosi prijavljenom tijelu zahtjev za ocjenjivanje tehničke dokumentacije koji sadrži razumljiv prikaz projektiranih svojstava i učinkovitosti proizvoda te se njime omogućava ocjenjivanje sukladnosti.

Zahtjev sadrži:

- izvješća o testiranju, uključujući rezultate studija provedenih s predviđenim korisnicima;
- primjerak proizvoda, kada je to izvedivo (ako je to potrebno, proizvod se vraća nakon obavljenog ocjenjivanja tehničke dokumentacije);
- podatke koji dokazuju prikladnost proizvoda u pogledu njegove namjene za samotestiranje ili testiranje u blizini pacijenta;

- informacije koje se osiguravaju s proizvodom na njegovoj oznaci i u uputama za uporabu.

Na temelju zahtjeva prijavljeno tijelo donosi svoju ocjenu [14].



Slika 4. Shematski prikaz postupaka ocjene sukladnosti prema Direktivi 98/79/EC o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima [55].

3.9. Razvrstavanje (klasifikacija) nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje unutar klasa rizika

Klasifikacija *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda temelji se na slijedećim kriterijima:

- namijenjenoj uporabi i indikacijama za uporabu specificiranim od strane proizvođača (specifični poremećaj, stanje ili rizični faktor za koji je test namijenjen);
- tehničkoj/znanstvenoj/medicinskoj ekspertizi namijenjenog korisnika (laik ili profesionalac);
- važnosti informacije za dijagnozu, uzimajući u obzir povijest bolesti ili poremećaja uključujući simptome koji mogu voditi kliničara.

Niz je načina na koji se može dokazati sukladnost s regulativom, a koje uključuju izbor testiranja i module osiguranja kvalitete. Dostupni izbori ovise o klasifikaciji uređaja. Proizvodi su grupirani u četiri kategorije prema predviđenom riziku povezanom s relativnom opasnošću za ljudsko zdravlje i/ili liječenje pacijenta ako *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod ne radi kako je namijenjen [50]. Rizik koji donosi svaki uređaj znatno ovisi o namijenjenoj uporabi.

Klasifikacija rizika proizvoda provodi se prema Listama Dodatka I i Dodatka II IVD Direktive, tj. prema Prilogu VIII Uredbe 2017/746.

Prema Direktivi 98/79/EC, četiri su kategorije *in vitro* dijagnostičkih medicinskih uređaja poredani prema predviđenom rastućem riziku:

- opći (ostali) *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi u koje spadaju svi *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi, osim onih nabrojanih u Dodatku II i *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi za samotestiranje;
- *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi za samotestiranje, tj. oni koje koriste laici u kućnom okruženju, osim onih nabrojanih u Dodatku II;

- *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi Dodatka II Lista A, uključujući reagense i proizvode za HIV I i HIV II, hepatitis B, C i D, reagense za određivanje ABO sustava i anti-Kell
- *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi Dodatka II Lista B, uključujući reagense i proizvode za testiranje rubeole, toksoplazme i fenilketonurije, kao i proizvode za samotestiranje razine glukoze u krvi [50].

In vitro dijagnostički medicinski proizvodi s liste A Dodatka II. razvrstani su još detaljnije na:

- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za određivanje krvnih grupa ABO sustava, Rhesus (C, c, D, E, e), anti – Kell;
- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za detekciju, potvrdu i kvantifikaciju markera HIV infekcije (HIV1 i HIV2), HTLV I i II i hepatitisa B, C, D u uzorcima ljudskog seruma;
- probirne dijagnostičke i potvrdne testove za varijante Creutzfeldt-Jakobove bolesti (vCJD).

In vitro dijagnostički medicinski proizvodi navedeni na listi B Dodatka II podijeljeni su na:

- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za određivanje krvnih grupa: anti-Duffy, anti-Kidd;
- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za određivanje atipičnih antieritrocitnih antitijela;
- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za detekciju i kvantifikaciju sljedećih kongenitalnih infekcija u ljudskim uzorcima: rubeola i toksoplazmoza;
- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za dijagnosticiranje nasljednih bolesti kao npr. fenilketonurija;
- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za određivanje sljedećih zaraznih bolesti: citomegalovirus i klamidija;

- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za određivanje sljedećih HLA tkivnih grupa (tkivnih antigena): DR, A, B;
- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale za određivanje sljedećih tumorskih markera: PSA;
- reagense i produkte reagensa uključujući kalibratore i kontrolne materijale i programsku podršku dizajniranu specijalno za evaluaciju rizika trisomije 21;
- sljedeće proizvode za samotestiranje uključujući i kalibratore i kontrolne materijale: samomjerači šećera u krvi [56].

Prema Uredbi 2017/749 proizvodi se razvrstavaju u klase rizika A, B, C i D, pri čemu se uzima u obzir namjena proizvoda i njima svojstveni rizici. Proizvodi namijenjeni za samotestiranje razvrstavaju se u klasu C, osim proizvoda za otkrivanje trudnoće, testiranje plodnosti i utvrđivanje razine kolesterola te proizvoda za otkrivanje glukoze, eritrocita, leukocita i bakterija u urinu, koji su razvrstani u klasu B. Proizvodi namijenjeni za testiranje u blizini pacijenta razvrstavaju se zasebno [14].

Tablica 3. Klasifikacija *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda prema Uredbi 2017/749 [44].

| Klasa | Rizik | Primjeri |
|--------------|---|---|
| A | Nizak rizik za pojedinca i javno zdravlje | Analizatori za kliničku kemiju, spremnici za uzorke |
| B | Umjeren rizik za pojedinca i/ili nizak rizik za za javno zdravlje | Vitamin B12, testovi za trudnoću, testne trakice za urin |
| C | Visok rizik za pojedinca i/ili srednji rizik za javno zdravlje | Samomjerači razine glukoze, HLA tipiziranje, PSA testovi, Rubella dijagnostika karcinoma, CDx |
| D | Visok rizik za pojedinca i visok rizik za javno zdravlje | Provjeravanje krvnih donora (HIV/HCV), tipiziranje krvnih grupa (A, B, 0) |

Pri određivanju klase uređaja, proizvođaču svakako mogu pomoći nadležna savjetodavna tijela. Određivanje klase uređaja prvi je korak koji proizvođač poduzima pri stavljanju proizvoda na tržište nakon čega slijedi odabir puta ocjene sukladnosti i suradnja s prijavljenim tijelima. Ovisno o klasifikaciji rizika zahtjevi za dokazivanjem sigurnosti proizvoda znatno razlikuju. Za medicinske proizvode za samotestiranje svakako je potrebno sudjelovanje prijavljenog tijela.

3.10. Vigilancija nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje

Proizvođači koji stavljaju medicinske proizvode za samotestiranje na tržište Europske unije obavezni su imati vigilancijski sustav za skupljanje i procjenu informacija o prijavljenim štetnim događajima i poduzimanje korektivnih radnji za sprječavanje ponovne pojave takvih događaja. Glavna svrha vigilancijskog sustava je zaštita pacijenata i drugih korisnika smanjenjem mogućnosti da će medicinski proizvod zakazati u svojoj funkciji [56]. Trenutni sustav nadzora svu odgovornost za sigurnost i premarketinško i postmarketinško praćenje ostavlja na proizvođaču. Premarketinška kontrola sigurnosti proizvoda oslanja se na odgovorajući postupak ocjene sukladnosti, a postmarketinška kontrola počiva na dobro uspostavljenom vigilancijskom sustavu. Dok proizvođači pripremaju izjavu u sukladnosti dužni su imati i održavati sistemsku proceduru za pregled, postmarketinšku analizu i implementaciju posebnih korektivnih mjera.

Europska Komisija je pružila Smjernice o vigilanciji medicinskih proizvoda koje su ažurirane u siječnju 2013. godine i ne predstavljaju pravno obvezujući dokument, ali su detaljnije navodile obveze proizvođača pri održavanju vigilancijskog sustava. Prihvatile su ih mnoge zemlje članice jer se pritisak na adekvatno postmarketinško praćenje sve više pojačavao. Uredbom (EU) 2017/746 su ispravljene nesukladnosti o vigilancijskom prijavljivanju između smjernica i direktiva, postroženi su kriteriji te se jasno navode obveze svih sudionika.

Svi bi proizvođači trebali imati izrađen sustav za upravljanje kvalitetom i sustav postmarketinškog nadzora, razmjerno klasi rizika i vrsti pojedinog proizvoda. Osim toga, s ciljem smanjenja rizika ili spriječavanja štetnih događaja vezanih uz medicinske proizvode, proizvođači bi trebali uspostaviti sustav upravljanja rizikom i sustav za prijavljivanje štetnih događaja i sigurnosnih korektivnih radnji [50]. Proizvođači bi trebali imati aktivnu ulogu tijekom postmarketinške faze sustavnim i aktivnim prikupljanjem informacija iz postmarketinških iskustava sa svojim proizvodima s ciljem ažuriranja tehničke dokumentacije

i suradnje s nacionalnim nadležnim tijelima zaduženima za vigilanciju i aktivnosti nadzora tržišta [14]. Na višoj razini, vigilancijski sustav je dio postmarketinškog nadzora (eng. Postmarket surveillance; PMS system).

Regulativa o medicinskim proizvodima uspostavlja dva osnovna mehanizma za pružanje informacija o medicinskim proizvodima za samotestiranje na tržištu. Jedan je postmarketinški nadzor koji predstavlja sistematski pregled i analizu postprodukcijских informacija uključujući klinička praćenja, pritužbe na kvalitetu, povratne informacije korisnika, vigilanciju i nove znanstvene informacije i literaturu. Kada proizvođač podnosi prijavu za procjenu sustava kvalitete kod prijavljenog tijela, prijava mora sadržavati opis PMS sustava svrha kojeg je implementiranje i održavanje sistemskih postupaka za pregled iskustva stečenog u postprodukcijскоj fazi i primjena korektivnih radnji. PMS je dio EN ISO 13485 koji indicira da bi proizvođači trebali imati dokumentirane procedure za sustav povratnih informacija kako bi pružili rano upozorenje o problemima u kvaliteti i objavili informacije o korektivnim i preventivnim radnjama, a ISO 14971:2007 služi za identificiranje i smanjivanje rizika povezanih s medicinskim proizvodima u svim fazama životnog ciklusa medicinskog proizvoda. Drugi mehanizam je povezan s vigilancijskim sustavom i uključuje zahtjeve za obavještanjem odgovarajućeg nadležnog tijela u vezi štetnih događaja na njihovom području / zemlji [57].

Štetni događaj vezan uz medicinski proizvod je svaki kvar, gubitak vrijednosti svojstava, izostanak ili smanjenje učinkovitosti medicinskog proizvoda, neželjen učinak medicinskog proizvoda, kao i svaka netočnost u označavanju ili uputi za uporabu, a kao posljedica je nastupila ili je mogla nastupiti smrt ili ozbiljno pogoršanje zdravstvenog stanja pacijenta, korisnika ili treće osobe [25].

Vigilancijski sustav uključuje proizvođače, nacionalna nadležna tijela i korisnika. Proizvođači i ovlašteni predstavnici moraju obavijestiti nadležno tijelo o štetnim događajima i korektivnim

radnjama kada su zadovoljeni kriteriji o oglašavanju. Proizvođači su odgovorni za istraživanje štetnih događaja i poduzimanje korektivnih radnji kada je potrebno. Osoba odgovorna za vigilanciju mora podnijeti inicijalni izvještaj nadležnim tijelima nakon kojeg slijedi konačni izvještaj. Inicijalni izvještaj treba sadržavati što je moguće više informacija, ali se ne smije odugovlačiti zbog skupljanja dodatnih informacija. Konačni izvještaj treba biti predan nakon što su skupljeni svi podaci, a najkasnije 30 dana od inicijalnog izvještaja. Proizvođač u zadanim rokovima mora prijaviti bilo kakav štetan događaj povezan s medicinskim proizvodom, a koji dovodi ili može dovesti do smrti ili ozbiljnog pogoršanja stanja pacijenta, korisnika ili bilo koje druge osobe. *In vitro* dijagnostički medicinski proizvod za samotestiranje ne može djelovati direktno na pojedinca, ali šteta se može očitovati kao posljedica medicinske odluke ili radnje koja se poduzima na temelju netočnih informacija i rezultata dobivenih testiranjem. Neizravna šteta se očituje kao pogrešna ili odgođena dijagnoza, odgođeno ili neodgovarajuće liječenje i transfuzija neodgovarajućih materijala. Ozbiljno pogoršanje stanja pacijenta se definira kao po život opasna bolest, trajno oštećenje tjelesne funkcije, stanje koje zahtjeva medicinsku ili kiruršku intervenciju i bilo kakva neizravna šteta kao rezultat netočnih rezultata testiranja *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda korištenog u skladu s uputama za uporabu proizvođača. Može se zaključiti kako bilo kakav incident vezan uz *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode za samotestiranje koji se može dovesti u vezu s ozbiljnim pogoršanjem ljudskog zdravlja treba prijaviti [50].

Štetni događaji se trebaju prijaviti :

- ako se radi o ozbiljnoj prijetnji javnom zdravlju: odmah, ali najkasnije dva dana nakon saznanja za događaj;
- ako se radi o smrti ili ozbiljnom, nepredviđenom narušavanju ljudskog zdravlja: odmah, ali najkasnije jedan dan nakon što se saznalo za događaj;
- drugo: odmah, ali ne kasnije od trideset dana nakon što se saznalo za događaj.

Smjernice navode da se ne trebaju prijavljivati događaji koji su očekivani i predvidljivi, primjerice nabrojani u uputama za uporabu ili na označavanju.

Proizvođači štetni događaj prijavljuju u zemlji u kojoj se događaj dogodio. Ne moraju imati predstavnika u svakoj zemlji članici Europske unije i jedna osoba može biti odgovorna za vigilancijsko izvještavanje na čitavom području Europske unije, međutim kako se štetni događaji prijavljuju u zemlji u kojoj se događaj dogodio i komunikacija sa nadležnim tijelima se obavlja na jeziku te zemlje, preporučljivo je imati lokalnog predstavnika [40]. Zadatak je proizvođača da pitanje vigilancijskog prijavljivanja riješi u suglasnosti s nadležnim tijelima zemlje u kojoj se štetni događaj dogodio i u skladu s njihovim preporukama. Svakako je potrebna suradnja s partnerima proizvođača u svim zemljama Europske unije. Smjernice određuju kako bi se trebala raditi izvješća i prijavljivati sigurnosni trendovi i signali [50]. Proizvođači medicinskih proizvoda za samotestiranje koji su stavljeni na raspolaganje na tržištu Unije izvješćuju relevantna nadležna tijela o svakom ozbiljnom štetnom događaju koji se tiče proizvoda i svakoj sigurnosnoj korektivnoj radnji. Nadležnija tijela odgovorna su za praćenje istraživačkih aktivnosti od strane proizvođača, a prijavljeno tijelo za procjenu kvalitete i učinkovitosti i audite vigilancijskog sustava [49].

MEDDEV 2.5/10 vodič o Europskim ovlaštenim predstavnicima nije pravno obvezujući kao direktiva ili uredba, ali navodi da se uz ovlaštenog predstavnika – naziv i adresu, kopiju naljepnice, pakiranja i upute za uporabu moraju predati ovlaštenom europskom predstavniku kako bi bile spremne za inspekciju od strane nadležnih tijela. Prema tome, medicinski proizvod za samotestiranje ili uzorak medicinskog proizvoda mora biti u sukladnosti s pravnim okvirom – na uređaju, pakiranju i uputama za uporabu [58].

Oglašavanje o medicinskim proizvodima nije bilo posebno specificirano u regulativi, ali ostavljen je niz općih naputaka kojima se naglasak stavlja na iznošenje točnih, odobrenih i neobmanjujućih navoda o medicinskim proizvodima, s time da ulogu u određenim zemljama

članicama imaju nacionalni zakoni, posebno oni koji su vezani uz etičko oglašavanje i antikorupcijske propise. Reklamiranje medicinskih proizvoda je propisano s nekoliko EU direktiva, od kojih je većina općenite primjene, kao i nacionalnim zakonima zemalja članica Europske unije. Pravi izazov je identifikacija primjenjivih odredbi i njihova primjena u specifičnim slučajevima.

U MDD 93/42/ EEC dane su osnovne smjernice koje navode :

- samo medicinski proizvodi kojima imaju CE oznaku smiju se staviti na tržište i promovirati;
- medicinski proizvodi koji nemaju CE oznaku smiju se izlagati na trgovačkim sajmovima i izložbama, međutim, moraju biti jasno označeni da su samo za potrebe izlaganja i da „nisu dostupni javnosti“;
- sve informacije vezane uz medicinske proizvode (uglavnom se odnosi na označavanje i upute za uporabu) moraju biti sukladne nacionalnim zahtjevima jezičnih standarda – u pravilu, to znači da informacije, u najmanju ruku, moraju biti na službenom jeziku zemlje članice;
- medicinski proizvodi smiju se promovirati samo u vezi s namijenjenom svrhom;
- medicinski proizvodi ne smiju sadržavati oznake koje bi mogle biti samozavaravajuće, u suprotnosti s CE oznakom ili na drugi način smanjivati vidljivost i čitljivost oznake.

Mogu se primjeniti i Direktiva 2006/114/EC u vezi obmanjujućeg i komparativnog oglašavanja ili Direktiva 2005/29/EC u vezi nepoštenih komercijalnih praksi.

Jedan od ključnih aspekata ostvarenja ciljeva Uredbe jest stvaranje Europske baze podataka za medicinske proizvode (Eudamed) koja bi trebala uključivati različite elektroničke sustave za prikupljanje i obradu informacija koje se odnose na proizvode na tržištu i relevantne gospodarske subjekte, određene aspekte ocjenjivanja sukladnosti, prijavljena tijela, potvrde, studije učinkovitosti, vigilanciju i nadzor tržišta. Ciljevi te baze podataka jesu povećanje opće

transparentnosti, među ostalim boljim pristupom informacijama za javnost i zdravstvene djelatnike, izbjegavanje višestrukih zahtjeva za izvješćivanjem i povećanje koordinacije. Elektronički sustav za vigilanciju i posttržišni nadzor uspostavlja Komisija u suradnji s državama članicama te prikuplja i obrađuje izvješća proizvođača o ozbiljnim štetnim događajima i sigurnosnim korektivnim radnjama, periodična sažeta izvješća proizvođača, izvješća proizvođača o razvojnim kretanjima, periodična izvješća o neškodljivosti, sigurnosne obavijesti proizvođača i informacije koje razmjenjuju nadležna tijela i Komisija. Sustav uključuje relevantne poveznice s bazom podataka jedinstvene identifikacije proizvoda (literatura).

Sljedivost proizvoda osigurava se putem sustava jedinstvene identifikacije proizvoda (UDI sustav) utemeljenog na međunarodnim smjernicama koja bi trebala znatno unaprijediti učinkovitost postmarketinških aktivnosti povezanih sa sigurnošću za proizvode zahvaljujući poboljšanom izvješćivanju o štetnim događajima, ciljanim sigurnosnim korektivnim radnjama i boljem praćenju koje provode nadležna tijela (literatura).

Na razini EU trebao bi se uspostaviti središnji portal za prijavljivanje ozbiljnih štetnih događaja i sigurnosnih korektivnih radnji.

Osim toga, potrebno je kontinuirano raditi na podizanju svijesti o važnosti prijavljivanja štetnih događaja svih sudionika na nacionalnoj razini [14].

Vigilancija medicinskih proizvoda zauzima sve veći značaj u prometu medicinskim proizvodima i bez kvalitetnog vigilancijskog sustava promet medicinskih proizvoda u budućnosti se neće moći nesmetano odvijati.

4. RASPRAVA

Opravdano se očekuje porast broja i upotrebe nanotehnoških medicinskih proizvoda za samotestiranje na tržištu. Zahvaljujući prvenstveno mobitelima, računalima i internetu, posljednjih dvadesetak godina svjedočimo ekspanziji novih tehnologija i njihovu utjecaju na različite aspekte života, pa tako i zdravlje. Medicinski proizvodi su pod utjecajem takvih trendova i u ovom razdoblju prošli značajan razvojni put. Za projektiranje i proizvodnju medicinskih proizvoda, osim znanja iz područja medicine, potrebno znanje fizike, elektronike, računarstva i dr. Medicinski proizvodi su raznovrsna skupina proizvoda, a svakako uključuju najsofisticiranije uređaje namijenjene terapijskim i dijagnostičkim postupcima. Zbog iznenađujućih, pozitivnih, ali još neistraženih svojstava koje mogu dati materijali u nanometarskoj skali, nanotehnologija je pronašla svoje mjesto u medicini, s izraženim trendovima daljnjih istraživanja i opsežnije primjene u području razvoja medicinskih proizvoda.

Uz rast dostupnih tehnologija, drugi značajan čimbenik su promijenjeni trendovi u zdravstvu. Medicina postaje personalizirana i okreće se pacijentu / korisniku. S jedne strane prisutno je starenje populacije, povećana pojavnost određenih bolesti, osobito karcinoma i kroničnih bolesti povezanih sa stilom života, a s druge, pojava novih dijagnostičkih mogućnosti, biomarkera, dijagnostičkih centara, terapijskih režima, različitih aplikacija i programa za prevenciju, kontrolu i praćenje zdravstvenih čimbenika. Samopraćenje fizioloških parametara već sada je uvjet za doziranje pri određenim bolestima. Pojedinci ujedno žele i preuzeti kontrolu nad svojim zdravljem te se koriste najrazličitijim aplikacijama na pametnim telefonima i mjeračima u smislu praćenja aktivnosti i brojčanih pokazatelja zdravstvenog statusa. Medicinski proizvodi za samotestiranje tako postaju važno sredstvo kontrole bolesti i u fokusu prevencije.

Proizlazi kako regulativa koja obuhvaća promet medicinskih proizvoda za samotestiranje mora biti aktualna, sveobuhvatna i interdisciplinarna.

Za područje nanomedicine ne postoji jedinstven skup pravila i nanotehnoški medicinski proizvodi za samotestiranje ne izdvajaju se unutar regulatornog okvira za ostale medicinske proizvode za samotestiranje. Za nanotehnologiju su se općenito razmatrala dva pristupa: jedan se oslanjao na izdvajanje propisa za nanotehnologiju u posebni regulatorni paket primjenjiv u svim područjima, a drugi na znanja o nanomaterijalima koji bi se kroz specifične direktive primjenili u posebnim područjima djelatnosti. Potonji pristup se pokazao u skladu s dosadašnjom praksom Europske Komisije i Vijeća Europe.

Svakako najvažniji dokument EMA-e posljednjih nekoliko godina za nanomaterijale u medicinskim proizvodima su Smjernice za određivanje potencijalnih zdravstvenih učinaka nanomaterijala korištenih u medicinskim proizvodima. U smjernicama su objašnjeni razni aspekti procjene sigurnosti i upravljanja rizicima pri upotrebi nanomaterijala u medicinskim proizvodima. Naglasak je na određivanju rizika i sigurnosti nanotehnoških (općih i aktivnih) medicinskih proizvoda za ugradnju, no, određeni dijelovi, kao što je fizičko-kemijska karakterizacija nanomaterijala korištenih u medicinskim proizvodima, itekako su primjenjivi i za medicinske proizvode za samotestiranje.

Direktiva 98/79/EC koja je donedavno pratila promet medicinskih proizvoda za samotestiranje uspostavljena je prije tridesetak godina i nije značajnije mijenjana. Iako su svi propisi harmonizirani na razini Europe unije, glavne zamjerke su bile u smislu: pretjerane kompleksnosti, nejasnoće, usredotočenosti na ekonomske aspekte i prodaju na zajedničkom europskom tržištu, a na uštrb zdravlja i sigurnosti pacijenta. Ukazivalo se na nedovoljne istražene rizike i aspekte sigurnosti medicinskih proizvoda, netransparentan rad prijavljenih tijela i neangažiranost nadležnih tijela.

Uredba 2017/746 dugoočekivana je i priželjkivana regulativna revizija u području *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda. I ovom uredbom se nastoji održati nesmetan promet proizvoda na jedinstvenom tržištu zemalja članica Europske unije, no sada je jači naglasak stavljen na visoke standarde kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda zbog zaštite zdravlja pacijenata, a u skladu s namjenom proizvoda. Postojeći regulatorni aspekti se postrožuju i uvode se novi koji će osigurati transparentnost i sljedivost. Jasno se žele odvojiti *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi od ostalih medicinskih proizvoda imajući u vidu posebnosti koje se tiču kliničkih dokaza, razvrstavanja u klase rizika, putu ocjenjivanja sukladnosti i drugo, ali se prihvaćaju i usklađuju svi segmenti regulative koji se smatraju općenitima i zajedničkim. Svakako najvažnija i skoro dramatična promjena dogodila se u području klasifikacije proizvoda pri čemu je podjela temeljena na listama zamijenjena klasifikaciji temeljenoj na grupama ovisno o procijenjenom riziku.

Proizvođač je nositelj odgovornosti za medicinske proizvode za samotestiranje u svim aspektima i propisuje mu se kao obveza imati kompletan sustav upravljanja kvalitetom. To je temelj proizvodnje u kojem se, uz ostalo, uredbom sada posebno apostrofiraju zahtjevi za upravljanje rizicima, procjenom učinkovitosti, dodjelom jedinstvene identifikacije proizvoda, sustavom posttržišnog nadzora i obaveznim vigilancijskim sustavom. Proizvođači na tržište stavljaju proizvod koji je u skladu sa svim odredbama regulative, a kako bi mogli napraviti takav korak, moraju poznavati sve dijelove regulative koji se odnose na njihov proizvod, bio on dio uredbe ili su primjenjive odredbe druge (nemedicinske) regulative. Moraju ići ukorak s novim tehnologijama, ali i osigurati da nove tehnologije koje primjenjuju u proizvodnji budu primjenjene u skladu s postojećim regulatornim okvirima. Odgovornost proizvođača je da proizvod svrsta u odgovarajuću klasu rizika, odabere adekvatni put ocjene sukladnosti, sastavi izjavu o sukladnosti, primjeni CE oznaku, uključuje prijavljena tijela i surađuje s nadležnim tijelima. Proizvođač ugovornim obvezama uređuje odnose sa partnerima, no uredbom se

definiraju koje su opće obaveze ovlaštenih predstavnika, uvoznika i distributera kako bi lanac odgovornosti bio jasan od proizvodnje do stavljanja medicinskog proizvoda za samotestiranje u uporabu.

Osim proizvođača, obavezni faktori u prometu medicinskim proizvodima za samotestiranje su prijavljena tijela za ocjenu sukladnosti i nadležna tijela, do sada dijelom zanemarena postojećom regulativom. Prijavljena tijela osporavana su kao privatne kompanije financijski ovisne o proizvođačima i podložne utjecajima od strane proizvođača. Za prijavljena tijela od sada postoje nadležna tijela, određuje se postupak imenovanja i prijave istih, definiran je skup općih i organizacijskih zahtjeva koje moraju ispunjavati, prati se i ponovo procjenjuje njihov rad i ocjenjuje tehnička dokumentacija i dokumentacija o procjeni učinkovitosti koju su proveli. Postrožuju se zahtjevi prema prijavljenim tijelima, ali i kroz odgovorno poslovanje jača pozicija u poslovanju. Nacionalno nadležno tijelo ima funkciju nadzora tržišta, a uredbom jača njihova prava i obaveze. Nadležno tijelo prati trendove na tržištu i postavlja se kao alarm koji uočava porast štetnih događaja na tržištu i reagira odgovarajućim korektivnim mjerama. Potiče se vrlo uska suradnja, koordinacija i razmjena informacija između nacionalnih tijela radi ujednačavanja regulatornog sustava na razini Europske unije, postavljanja visokih standarda kvalitete za medicinske proizvode i provedbe kvalitetnog sustava vigilancije.

Sljedivost i transparentnost medicinskih proizvoda za samotestiranje osiguravaju se primjenom jedinstvenog identifikacijskog broja koji se mora dodijeliti svakom proizvodu i uvesti u elektroničku bazu podataka. Elektronička baza podataka za medicinske proizvode tako proširuje svoj opseg izvan vigilancijskog sustava izvještavanja te postaje baza sa sustavima za registraciju proizvoda, gospodarskih subjekata, prijavljenih tijela, za studije učinkovitosti, postržišni nadzor i drugo. Informacije koje su do sada bile rezervirane samo za nadležna tijela i pravne subjekte postat će dostupne zdravstvenim djelatnicima i javnosti.

Osim faktora transparentnosti, Eudamed postaje centralno mjesto pohrane podataka, koordinacije i lakše izmjene i protoka informacija između svih čimbenika uključenih u promet medicinskih proizvoda. Bez kvalitetnog vigilancijskog sustava i sustava posttržišnog nadzora proizvođači medicinskih proizvoda za samotestiranje ne smiju poslovati na zajedničkom tržištu. Izrazito puno se radi na podizanju svijesti o važnosti prijavljivanja štetnih događaja i poduzimanja pravovremenih sigurnosno-korektivnih radnji. Vigilancijski sustav počiva na sustavu upravljanja kvalitetom i planu posttržišnog nadzora i inzistira se da proizvođači aktivno, neumorno i kontinuirano prate i skupljaju informacije, ažuriraju dokumentaciju, analiziraju prikupljeno i poduzimaju odgovarajuće korake prema rezultatima analize. Važno je da proizvođači izvještavaju pravovremeno i redovito nadležna tijela te transparentno i usko surađuju s njima u svrhu zaštite zdravlja pacijenata.

Zaštita zdravlja pacijenata ovisi o visokoj razini sigurnosti i učinkovitosti medicinskih proizvoda, a nikada kao do sada inzistira se da dokazi o sigurnosti i učinkovitosti počivaju na kliničkim dokazima koji, u pravilu, dolaze iz studija učinkovitosti. Studije učinkovitosti trebaju se provoditi prema visoko postavljenim etičkim načelima, u skladu s međunarodnim smjericama, u suradnji s odgovarajućim nadležnim tijelima i uz stručno i odgovorno osoblje. Načini zaštite privatnosti i prava svih sudionika u kliničkim studijama su precizno opisani i moraju se poštovati. Proizvođač treba pratiti i biti upoznat sa najnovijim saznanjima iz znanosti i medicinske prakse vezanim uz njegov medicinski proizvod kako bi ažurirao kliničke dokaze i po potrebi napravio novo ocjenjivanje istih. Klinički dokazi su postali neizostavan segment pri procesu registracije proizvoda i ocjenjivanja sukladnosti i kada se procjenjuje da proizvodi nemaju analitičku ili kliničku učinkovitost i na njih se ne primjenjuju posebni zahtjevi učinkovitosti potrebno je detaljno dokumentirati zašto. Medicinski proizvodi za samotestiranje razlikuje se od ostalih medicinskih proizvoda jer pružaju dijagnostičke, medicinske informacije koje moraju biti točne, iako klinička korist nije direktna, nego će

ovisiti u daljnim dijagnostičkim i/ili terapijskim mogućnostima dostupnim pacijentu. Medicinski proizvodi za samotestiranje uključuju sudjelovanje laika u procesu samotestiranja i važno je provoditi studije na laicima. Dužnost proizvođača je da upute i oznake na proizvodu budu specificirane prema detaljima odredbe, jasne i razumljive korisniku. Korisnik mora moći jednostavno izvesti proces uzimanja uzoraka i samotestiranja u kućnim uvjetima. Dobiveni rezultati moraju biti objašnjeni na način da korisniku bude jasno što znače i što on mora ili može dalje poduzeti. Uz to, mora se pružiti i jasno objašnjenje što znače „lažno-pozitivni“ ili „lažno-negativni“ rezultati. U svakom slučaju, pacijentu se mora pojasniti i apelirati na njegovu svijest da sa rezultatima dobivenim medicinskim proizvodom za samotestiranje potraži savjete stručnih zdravstvenih djelatnika.

Nanotehnološki medicinski proizvodi za samotestiranje pružaju pacijentu jednostavnu dijagnostiku na dlanu, ali istovremeno mora postojati i svijest o njihovim ograničenjima i rizicima. Dužnost regulatornog okvira i svih subjekata uključenih u promet medicinskih proizvoda za samotestiranje jest da ti rizici budu svedeni na minimum.

5. ZAKLJUČAK

- Medicinski proizvodi za samotestiranje važni su u prevenciji i kontroli bolesti te se pod utjecajem dostupnosti i razvoja novih tehnologija i trendova personalizirane medicine na tržištu opravdano očekuje porast broja nanotehnoloških medicinskih proizvoda za samotestiranje.
- Za područje nanomedicine i primjenu nanotehnologije u medicinskim proizvodima za samotestiranje ne postoji jedinstven skup propisa već nanotehnološki medicinski proizvodi za samotestiranje slijede regulatorni put ostalih *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda sa specifičnostima u području medicinskih proizvoda za samotestiranje.
- Proizvođač kao odgovorna osoba mora biti u tijeku sa najnovijim spoznajama u tehnologiji i promjenama u medicinskoj praksi koje treba ugraditi u sustav kakvoće kako bi plasirao nanotehnološki medicinski proizvod na tržište i nesmetano ga držao u prometu.
- Direktiva 98/79/EC nije odgovarajuće pratila dinamični razvoj *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda te je prihvaćen dugoočekivani prijedlog Uredbe 2017/746 kojom se pažnja stavlja na sigurnost i učinkovitost medicinskih proizvoda za samotestiranje, sljedivost i transparentnost, kliničke dokaze i obavezan sustav vigilancije.
- Specifičnosti u regulativi medicinskih proizvoda za samotestiranje ponajviše se vežu uz razvrstavanje u klasu rizika, ocjenu puta sukladnosti i kliničke dokaze.
- Za nanotehnološke medicinske proizvode za samotestiranje važno je prepoznati ulogu krajnjih korisnika u procesu samotestiranja te je veliki naglasak stavljen na upute i oznake na proizvodima koji moraju odgovarati zahtjevima regulative.

6. LITERATURA

1. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Opinion on the Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices. European Union; 2015.
2. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU). Official Journal of the European Union 2011; 275:38-40.
3. The European Technology Platform for Nanomedicine (ETPN): About nanomedicine. What is nanomedicine? *Dostupno na:* <http://www.etp-nanomedicine.eu/public/about-nanomedicine/what-is-nanomedicine>. *Pristupljeno 20. veljače 2017.*
4. Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine* 2007; 3:20–31.
5. Wagner V, Hüsing B, Gaisser S, Bock A-K. Nanomedicine: Drivers for development and possible impacts. Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
6. Justo-Hanani R, Daayan T. European risk governance of nanotechnology: Explaining the emerging regulatory policy. *Res Policy* 2015; 44:1527-1536.
7. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Human factors engineering – Design of medical devices. ANSI/AAMI HE75:2009/ (R)2013. American National Standard; 2010.
8. Van Norman GA. Drugs and Devices. Comparison of European and U.S. Approval Processes. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2016; 1(5):399-412.
9. The European Technology Platform for Nanomedicine (ETPN): Regulation of nanomedicine. *Dostupno na:* <http://www.etp-nanomedicine.eu/public/about-nanomedicine/regulations>. *Pristupljeno 5. travnja 2017.*

10. European Medicines Agency (EMA): Multidisciplinary – nanomedicines: The European Medicines Agency’s scientific guidelines on nanomedicines help medicine developers prepare marketing authorisation applications for human medicines. *Dostupno na:*
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000564.jsp&mid=WC0b01ac05806403e0. *Pristupljeno 10. ožujka 2017.*
11. EUR-Lex. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee. Regulatory aspects of nanomaterials [SEC(2008) 2036] /* COM/2008/0366 final */ *Dostupno na:*
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52008DC0366>
Pristupljeno 20. ožujka 2017.
12. European Commission: Medical Devices-Regulatory framework. *Dostupno na:*
https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework_en.
Pristupljeno 15. travnja 2017.
13. Yaneva-Deliverska M, Deliversky J, Lyapina M. Biocompatibility of medical devices –legal regulations in the European Union. *J of IMAB 2015; 21(1): 705-708.*
14. EUR-Lex: Uredba (EU) 2017/746 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima te o stavljanju izvan snage Direktive 98/79/EZ i Odluke Komisije 2010/227/EU. *Dostupno na:* <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX:32017R0746>. *Pristupljeno 20. lipnja 2017.*
15. Competent Authority (UK) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Guidance for notified bodies on the regulation of IVDs for self-testing. *Dostupno na:*
www.fdanews.com/ext/resources/files/.../0/.../07-16-12-IVD.pdf. *Pristupljeno 13. travnja 2017.*

16. Farrance I. Review: Policies, procedures and guidelines for point-of-care testing. RCPA Quality Assurance Programs Pty Ltd 2016.
17. NanoScientium. UK Nanomedicine Market, Current Status and Future Prospects - A Report for the NanoKTN, Version 3.2; 2014.
18. Syedmoradi L, Daneshpour M, Alvandipour M, i sur. Point of care testing: The impact of nanotechnology. Biosens Bioelectron 2017; 87: 373-387.
19. Laboratorio di Bionanotecnologie Universita di Sassari. List of nanotechnology applications. *Dostupno na: <http://bionanotech.uniss.it/?p=760>. Pristupljeno 6. travnja 2017.*
20. European Commision. European Technology Platform on NanoMedicine. Nanotechnology for Health: Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for NanoMedicine. Office for Official Publications of the European Communities; 2005.
21. Senjen R. Nanomedicine new solutions or new problems? Health Care Without Harm Europe (HCWH), 2013.
22. Understanding Nano.com: Nanotechnology in Medicine – Nanomedicine. *Dostupno na: <http://www.understandingnano.com/medicine.html>. Pristupljeno 30. ožujka 2017.*
23. Understanding Nano.com: Nanomedicine Companies and Products. *Dostupno na: <http://www.understandingnano.com/nanomedicine-companies.html>. Pristupljeno 13. travnja 2017.*
24. Sanvicens N, Pilar Marco M. Multifunctional nanoparticles –properties and prospects for their use in human medicine. Trends Biotechnol 2008;26: 425-433.
25. Narodne novine: Zakon o medicinskim proizvodima, broj 76/2013. *Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1521.html. Pristupljeno 3. travnja 2017.*

26. Australian Government. Department of Health Therapeutic Goods Administration (TGA). Classification of IVD medical devices. Version 2.0, 2015.
27. DEBATINGSCIENCEISSUES: Health and Self-testing. *PDF dokument dostupan na www.debatingscienceissues.com. Pristupljeno 20. veljače 2017.*
28. U.S.Congress. Office of Technology Assessment: Medical Testing and Health Insurance, OTA-H-384. Washington, DC:U.S. Government Printing Office; 1988, 153-155.
29. U.S. Department of Health and Human Services. U.S. Food and Drugs Administration (FDA). Home Use Tests. *Dostupno na: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/HomeUseTests/default.htm>. Pristupljeno 7. svibnja 2017.*
30. Gnoth C, Johnson S: Strips of Hope: Accuracy of Home Pregnancy Tests and New Developments. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74: 661-669.
31. Puertas S, Moros M, Ferandez-Pacheco R, Ibarra MR, Grazu V, De La Fuente JM. Designing novel nano-immunoassays: antibody orientation versus sensitivity. *Journal of Physics D: Applied Physics*, IOP Publishing 2010; 43:4012.
32. Winter J. Gold nanoparticle biosensors. *Dostupno na: <https://leelab.engineering.osu.edu/sites/nsec.osu.edu/files/uploads/WinterGoldNanoparticles.pdf>. Pristupljeno 30. travnja 2017.*
33. Mark D, Haeberle S, Roth G, Von Stetten F, Zengerle R. Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications. *Chem Soc Rev* 2010; 39: 1153-1182.
34. Lupp PB, Bietenbeck A, Beaudoin C, Giannetti A. Clinically relevant analytical techniques, organizational concepts for application and future perspectives of point-of-care testing. *Biotechnol Adv* 2016;34:139-160.

35. Lyberopoulou A, Efsthopoulos EP, Gazouli M. Nanotechnology-Based Rapid Diagnostic Tests. U: Saxena SK, ur. Proof and Concepts in Rapid Diagnostic Tests and Technologies. 2016.
36. Zhang W, Du Y, Ming L, Wang ML. Noninvasive glucose monitoring using saliva nano-biosensor. Sens Biosensing Res 2015;4: 23-29.
37. Seeker. Google's New Sugar-Sensing Contact Lens. *Dostupno na:* <https://www.seeker.com/googles-new-sugar-sensing-contact-lens-1768231487.html>. *Pristupljeno 7. ožujka 2017.*
38. ENATRANS. EU-funded Coordination and Support Action: Testing, regulation and reimbursement of Nanomedicine. A compendium for successful translation. 2016. *Dostupno na:* www.enatrans.eu/public/services/ecosystem-of-nanomedicine/enatrans-compedium. *Pristupljeno 8. travnja 2017.*
39. Sarwar Shah SG, Robinson I. Patients' perspectives on self-testing of oral anticoagulation therapy: Content analysis of patients' internet blogs. BMC Health Serv Res. 2011;11:25.
40. Roche Media Release: First PT/INR home self-testing device with Bluetooth technology enabling remote care programmes for anticoagulated patients. Roche; Basel, 2016.
41. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drugs Administration (FDA): OTC – Over the Counter. *Dostupno na:* <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfIVD/Search.cfm>. *Pristupljeno 7. svibnja 2017.*
42. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Medicinski proizvodi / Baza medicinskih proizvoda. *Dostupno na:* <http://www.halmed.hr/Medicinski-proizvodi/Baza-medicinskih-proizvoda/> *Pristupljeno 14. ožujka 2017.*

43. BTK: Modules of conformity assessment. *Dostupno na:*
<https://www.btk.gov.tr/File/?...ROOT%2F1%2FDocuments%2FSa>. *Pristupljeno 14. travnja 2017.*
44. Global Harmonization Task Force (GHTF). Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification (proposed document). 2008. *Dostupno na:*
<http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/procedural-docs/ghtf-sg1-n045-2008-principles-ivd-medical-devices-classification-080219>. *Pristupljeno 7. travnja 2017.*
45. European Commission. Growth. The European Single Market. CE marking. Manufacturers. *Dostupno na:* https://ec.europa.eu/growth/single-market/ce-marking/manufacturers_en. *Pristupljeno 13. ožujka 2017.*
46. Export.gov. An Introduction to Medical Device Legislation in the European Union. *Dostupno na:* <https://www.export.gov/article?id=An-Introduction-to-Medical-Device-Legislation-in-the-European-Union>. *Pristupljeno 12. travnja 2017.*
47. French-Mowat E, Burnett J. How are medical devices regulated in the European Union? *J R Soc Med* 2012;105:22-28.
48. European Commission. Guidelines on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies. 2010.
49. Michor S. Vigilance Reporting for Medical Devices in the EU. *Regulatory Focus* 2009; 25-29.
50. Castle G, Blaney R. European Union Regulation of In Vitro Diagnostic Medical Devices. *Dostupno na:*
<https://www.cov.com/~media/files/corporate/publications/2010/01/european-union-regulation-of-in-vitro-diagnostic-medical-devices.pdf>. *Pristupljeno 28. veljače 2017.*

51. BSI: A guide to the In Vitro Diagnostic Directive. *Dostupno na:* <https://www.bsigroup.com/.../BSI-md-ivd-diagnostic-directive-gu>. Pristupljeno 13. svibnja 2015.
52. Scognamiglio V. Nanotechnology in glucose monitoring: Advances and challenges in the last 10 years. *Biosens Bioelectron* 2013;47:12-25.
53. World Health Organization. Medical Device Regulations. Global overview and guiding principles. Geneva 2003.
54. Kelly B, Bogaert P. Medical Nanotechnology in Europe. *RAJ Pharma* 2008; 451-458.
55. Ce-marking: IVD-In Vitro Diagnostic Medical Devices: Conformity Assessment Routes. *Dostupno na:* <http://www.ce-marking.com/medical-devices-in-vitro-diagnostic.html>. Pristupljeno 2. travnja 2017.
56. Pravilnik o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, upisu proizvođača u očevidnik proizvođača, upisu medicinskih proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda te ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda, Narodne novine, broj 84/2013. *Dostupno na:* http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_84_1875.html. Pristupljeno 3. travnja 2017.
57. European Commission. Guidelines on a medical devices vigilance system. 2009.
58. Obelis: Promotion & advertising rules for Medical Devices by EU Directives. *Dostupno na:* <http://obelismedical.net/promotion-advertising-rules-for-medical-devices-by-eu-directives/>. Pristupljeno 4. travnja 2017.