



Synteettisen luukudossiirteen laajan käyttötarkoituksen mää- rittäminen

Atte Larinen

OPINNÄYTETYÖ
Kesäkuu 2024

Hyvinvointiteknologia YAMK

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Hyvinvointiteknologia

LARINEN, ATTE:

Synteettisen luukudossiirteen laajan käyttötarkoituksen määrittäminen

Opinnäytetyö 40 sivua, joista liitteitä 0 sivua
Kesäkuu 2024

Opinnäytetyössä on tutkittu lääkinnällisen laitteen laajan käyttötarkoituksen määrittämisen mahdollisuuksia Euroopan - ja Yhdysvaltojen lääkinnällisiä laitteita koskevien säädösten mukaan. Työn toimeksiantajana toimii Biomendex Oy, jonka tavoitteena synteettisen luukudossiirteen saattaminen markkinoille. Tavoitteena oli selvittää vaihtoehdot, mitä valmistajalta vaaditaan siirteen laajemman käyttötarkoituksen määrittämiseen muissakin kehon luiden puutostilojen korjaamisessa. Siirteen laajan käyttötarkoituksen määrittäminen monipuolistaa laitteen käyttöä ja täten myös lisää laitteen markkina-arvoa. Näin ollen toimeksiantajan ei tarvitse uudelleen-reguloida laitettaan laajan käyttötarkoituksen saavuttamiseksi.

Opinnäytetyö on tapaustutkimus. Analysointimenetelminä on käytetty perusteltua lain tulkintaa ja kannanottoa, sekä laillisesti markkinoilla olevien laitteiden tarkastelua osana vastaavanlaisten laitteiden vertailukehittämismenetelmää. Tutkimuksen viitekehyksen luomiseksi tutkimuksen suunnitteluvaiheessa on hyödynnetty kuvailevaa kirjallisuuskatsausta. Tutkimuksen tuloksena Euroopan lääkinnällisten laitteiden asetuksen mukaan implantoitavien lääkinnällisten laitteiden tulee todentaa laitteelle määritellyt käyttötarkoitukset kliinisellä arvioinnilla, jolla todennetaan laitteen asetuksessa määritellyt yleiset turvallisuus- ja suorituskyky vaatimukset. Yhdysvalloissa synteettisen luukudossiirteen laajan käyttötarkoituksen määrittäminen suoritetaan vertaamalla asianomaista laitetta jo laillisesti markkinoilla olevaan vastaavaan laitteeseen sekä todentamalla laitteiden eriäväisyydet kliinisin tutkimuksin tai tieteellisin artikkelein.

Kokonaiskuvana laitteen saattaminen Euroopan markkinoille on valmistajan näkökulmasta haastavampaa verrattuna Yhdysvaltoihin. Tosin Yhdysvaltojen markkinoilla olevia laitteita on moninkertainen määrä verrattuna Euroopan markkinoihin laitteen ollessa asetuksen mukaan saatettu markkinoille. Täten kilpailu markkinaosuudesta on kovempaa Yhdysvaltojen markkinoilla.

Asiasanat: Käyttötarkoitus, lääkinnällinen laite, synteettinen luukudossiirre, tapaustutkimus

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Master's Degree Programme in Well-being Technology

LARINEN, ATTE:

Defining a Wider Intended Use for Synthetic Bone Graft.

Master's thesis 40 pages, appendices 0 pages
June 2024

The objective of this case study was to explore available options to define a wider intended use for synthetic bone graft according to the European and US regulations for medical devices. The aim was to find diverse uses for the device to increase its marketing value and to avoid re-regulating the device to achieve a wider intended use.

Methods and analysis used are interpretation of the law with justification as well as review and compare the device in question with legally marketed devices. A descriptive literature review was used in the design phase of the study to provide a framework for the research.

As a result of this case study, the European Medical Devices Regulation requires implantable medical devices to be verified by a clinical evaluation of the intended use and verify general safety and performance of the device. In the US, a wider intended use is determined by comparing the device in question with a similar already legally marketed device. They also verify the differences between the devices through clinical trials or scientific articles.

In conclusion, regulating a medical device seems more complicated in Europe than in U.S., meaning US market has fiercer competition for the market share.

Key words: Intended use, medical device, synthetic bone graft, case study

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	6
2	TEOREETTINEN VIITEKEHYS	7
2.1	Euroopan lääkinnälliset laitteet ja niiden valvonta	7
2.2	Euroopan direktiivi lääkinnällisistä laitteista	8
2.3	Yhdysvallat ja lääkinnällisten laitteiden valvonta	9
2.4	Lääkinnällinen laite.....	9
2.5	Synteettinen luukudossiirre	10
3	TAVOITE, TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	12
4	AINEISTO JA MENETELMÄT	13
5	TOIMEKSIANTAJA, TUOTE JA LÄHTÖTILANNE.....	15
6	TUTKIMUSTULOKSET.....	17
6.1	Lääkinnällisten laitteiden asetus sekä Euroopan markkinat	18
6.1.1	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 745/2017 lääkinnällisistä laitteista – vaatimukset laajan käyttötarkoituksen määrittämiselle	18
6.1.2	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 745/2017 lääkinnällisistä laitteista – Vastaavuuden osoittaminen & laajat määritetyt käyttötarkoitukset.....	20
6.1.3	Neuvoston direktiivi 93/42/ETY lääkinnällisistä laitteista	22
6.2	FDA & Yhdysvaltojen markkinat.....	25
6.2.1	Markkinoille saattamista edeltävä 510(k) -ilmoitus	26
6.2.2	FDA olennaisesti vastaava laite.....	27
6.3	Eudamedin tietokanta – MDR hyväksytyt Synteettiset luukudossiirteet	28
7	VAIHTOEHDOT LAAJAN KÄYTTÖTARKOITUKSEN MÄÄRITTÄMISEKSI	31
8	JOHTOPÄÄTÖKSET	35
9	POHDINTA	36
	LÄHTEET	38

LYHENTEET JA TERMIT

TAMK	Tampereen ammattikorkeakoulu
op	opintopiste

MDR – Lääkinnällisten laitteiden asetus 745/2017

MDD – Direktiivi lääkitinnällisistä laitteista 93/42ETY

FDA – Food and Drug Administration

HA - Hydroksiapataatti

β-TCP - Beta-trikalsiumfosfaatti

TCP - trikalsiumfosfaatti

Eudamed - European Database for Medical Devices

EMDN - The European Medical Device Nomenclature

PLCL - poly(l-lactic-co-caprolactone)

FDA - U.S. Food and Drug Administration

CE-merkintä - Vaatimustenmukaisuus-merkintä

CFR - Code of Federal Regulations

PMA - Premarket Approval

Voi poistaa jos tekstissä selitetty.

1 JOHDANTO

Opinnäytetyön toimeksiantajana on tamperelainen yritys Biomendex Oy, jonka pääasiallisena toimialana on valmistaa vaihtoehtoisia synteettisiä vaihtoehtoja kudossiirteille. Biomendex Oy:n valmistama luukudossiirre on käytössä eläinlääkinnän markkinoilla ja nyt yrityksen tavoitteena on saattaa siirre markkinoille käytettäväksi myös humaamipuolen tarpeisiin. Synteettiset luukudossiirteet luokitellaan lääkinällisiksi laitteiksi. Lääkinälliselle laitteelle tulee määritellä käyttötarkoitus ja laitteelle määritelty käyttötarkoitus tai määriteltyt käyttötarkoitukset tulee todentaa turvallisiksi ja todentaa laitteen toimivan halutulla ja oletetulla tavalla. Tämän toimeksiannon myötä selvitetään, miten ja mitä laitteen määrittäminen käytettäväksi useampaan kuin yhteen kehon osaan vaatii valmistajalta, ja mitkä ovat etenemisvaihtoehdot niin Yhdysvaltojen- kuin Euroopan lääkinällisten laitteiden vaatimusten osalta. Laitteelle mahdollisimman laajan käyttötarkoituksen määrittäminen luo luonnollisesti laitteelle enemmän käyttömahdollisuuksia rajoittamatta laitteen turvallista käyttöä. Laitteelle määritetyt käyttötarkoitukset tulee kuitenkin todentaa turvallisiksi ennen laitteen asettamista markkinoille.

Opinnäytetyössä määritellään mitä ovat lääkinälliset laitteet, eri luukudossiirteet sekä indikaatiot luukudossiirteen käyttämiseen. Opinnäytetyön pääasiallisina aineistoina ovat Euroopan parlamentin asetus 745/2017 lääkinällisistä laitteista, Yhdysvaltojen lääkinällisten laitteiden vaatimuksista vastaavan Food & Drug Administrationin tietokannat, Euroopan parlamentin direktiivi 93/42/ETY lääkinällisistä laitteista, Eudamed -lääkinällisten laitteiden tietokanta sekä osana opinnäytetyötä kuuluvan kirjallisuuskatsauksen myötä löydetty ajantasaiset tieteelliset artikkelit. Opinnäytetyössä perehdytään laillisesti Yhdysvaltain- tai Euroopan markkinoilla oleviin synteettisiin luukudossiirteisiin, jotka ovat määritelty käytettäväksi laajalti ihmiskehossa luukudospuutteiden korjaamiseksi sekä miten valmistajat ovat laitteensa käyttötarkoitukset todentaneet eri regulaatioprosessien mukaan. Opinnäytetyössä arvioidaan lääkinällisen laitteen käyttötarkoituksen määrittämiseen liittyviä asioita, eikä regulaatio- tai hyväksyntäprosessin muihin vaiheisiin oteta kantaa.

2 TEOREETTINEN VIITEKEHYS

2.1 Euroopan lääkinälliset laitteet ja niiden valvonta

Lääkinällisten laitteiden turvallisuutta sekä markkinoille saattamista säädellään Euroopassa Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen 745/2017 mukaisesti. Asetuksessa: "... vahvistetaan säännöt ihmisille tarkoitettujen lääkinällisten laitteiden ja niiden lisälaitteiden markkinoille saattamisesta, asettamisesta saataville markkinoilla tai käyttöön otosta unionissa. Tätä asetusta sovelletaan myös unionissa tällaisille lääkinällisille laitteille ja niiden lisälaitteille tehtäviin kliinisiin tutkimuksiin." (Asetus 745/2017, 1 artikla) Lääkinällisen laitteen vaatimukset ja niiden osoittaminen riippuu laitteen riskiluokituksesta, jotka ovat I, IIa, IIb tai III. Laitteen vaatimukset sekä turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset kasvavat, mitä korkeamman riskiluokituksen lääkinällinen laite on kyseessä. (Asetus 745/2017)

Vuonna 2017 voimaanastuneen asetuksen soveltaminen alkoi siirtymäajan jälkeen toukokuussa 2021. Uuden asetuksen tuli korvata vanhat lääkinällisten laitteiden- sekä implantoitavien laitteiden direktiivit ja jonka tavoitteena on potilasturvallisuuden parantaminen. (Fimea 2021) Asetuksen siirtymäaikaa kuitenkin jatkettiin maaliskuussa 2023 hyväksytyllä muutosasetuksella. Muutosasetus pidentäisi jo olevien lääkinällisten laitteiden direktiivien mukaisten sertifikaattien voimassaoloaikoja. Pidentyksellä turvataan laitevalmistajien laitteiden uudelleen sertifiointi uuden asetuksen mukaisesti. Siirtymäaikojen pidentämisen taustasyynä on mahdollistaa laitteiden saatavuus EU-markkinoilla. (Healthtech Finland 2024)

Vuonna 2017 julkaistun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus lääkinällisistä laitteista oli tarkoitus korvata vanhat direktiivit lääkinällisistä- (MDD) sekä implantoitavista laitteista (AIMDD) vuonna 2021, mutta Covid-19 –pandemian myötä lääkinällisten laitteiden yritykset saivat uuden asetuksen soveltamiselle lisää aikaa. (Fimea 2021) Uuden asetuksen tuli korvata vanhat direktiivit jo useaan eri otteeseen vuoden 2021 jälkeen, mutta laitteiden valmistajat ovat saaneet aina

lisääaikaa uuden asetuksen soveltamiselle. Uusi asetus pakottaisi yritysten laatimaan laadunhallintajärjestelmän laitteilleen. Kaikki laitteet, jotka ovat uuden asetuksen alla tulisi merkitä EUDAMED-laiterekisteriin ilmoitetun laitoksen toimesta.

Lääkinnälliset laitteet ovat paremmin jäljitettävissä ongelmien sattuessa yksilöllisen UDI-tunnisteen avulla. Jokainen jakeluketjussa olevalla taholla on määriteltävä vastuut sekä jokaisen jakeluketjussa olevan toimijan tulee varmistaa, että tuotteessa on voimassa oleva vaatimustenmukaisuusvakuutus. Lisäksi tuotepakettiin tulee lisätä potilaskohtainen implanttikortti. Uuden asetuksen kliininen arviointi sisältää tiukemmat vaatimukset katsellessa potilasturvallisuuden näkökulmasta. Myös ilmoitetut laitokset joutuvat pienimuotoiseen syyniin ja saavat valvonnan alla uusia vaatimuksia vaatimustenmukaisuuden arvioimiseksi sekä arviointia tekevien ilmoitettujen laitosten valvontaan. (Fimea 2021) Maaliskuun 2023 Fimean uutisessa (Fimea 2023) kerrotaan lääkitäiden MD-asetuksessa määriteltä direktiivien mukaisten sertifikaattien viimeiseksi voimassaolopäiväksi 26.5.2024. Tämä tarkoittaa sitä, että ennen tätä päivää hyväksytyt sertifikaatit ovat voimassa vielä laitteiden riskiluokitusten mukaan, joko vuosien 2027 tai 2028 loppuun asti. Uuden lääkitäiden laitteiden asetuksen myötä Eduskunta hyväksyi lakimuutoksen lääkitäiden laitteista (Laki 719/2021), jota uuden lääkitäiden laitteiden tulee myös uuden asetuksen nojalla noudattaa. Uuden lain kuvataan kumoavan vanhat direktiivit lääkitäiden laitteista, niiden lisälaitteista sekä in vitro-diagnostiikkaan perustuvista lääkitäiden laitteista.

2.2 Euroopan direktiivi lääkitäiden laitteista

Ennen lääkitäiden laitteiden asetusta lääkitäiden laitteiden valvontaa sekä markkinoille saattamista ohjeisti direktiivi 93/42/ETY lääkitäiden laitteista (Direktiivi 93/42/ETY). Direktiivit lääkitäiden laitteista ovat edellyttäneet kansallista implementointia sekä lainsäädäntöä jäsenvaltiolta, mutta asetus lääkitäiden laitteista korvaavat kansallisen lainsäädännön ja tulevat voimaan jäsenvaltioissa sellaisenaan. (Kasve 2018) Tämä tarkoittaa lääkitäiden laitteiden vaatimusten, seurannan sekä markkinoille saattamisen yhtenäistämistä jäsenvaltioiden välillä. Opinnäytetyössä suoritettun tutkimuksen myötä on tarkasteltu näkö-

kulmaa, miten direktiivin asettamat vaatimukset käyttötarkoituksen määrittämiselle eroavat lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaatimuksista. Ennen opinnäytetyötä tehdyn kirjallisuuskatsauksen perusteella laillisesti markkinoilla olevat synteettiset luukudossiirteet ovat pääosin direktiivin vaatimusten mukaisia.

2.3 Yhdysvallat ja lääkinnällisten laitteiden valvonta

Yhdysvaltojen lääkinnällisten laitteiden markkinoita sekä lääkinnällisiä laitteita valvoo U.S. Food and Drug Administration (lyhenne FDA). FDA:n riskiluokitusten määritelmät poikkeavat hieman Euroopan asetuksesta, laitteiden riskiluokitusten ollessa hivenen suppeammat, I, II tai III. Kuten Euroopan lääkinnällisten laitteidenkin asetuksessa, myös FDA:n määrittelemien riskiluokitusten mukaan laitteiden sääntely tiukentuu riskiluokituksen kasvaessa. Suuri osa luokan II lääkinnällisistä laitteista saatetaan markkinoille 510(k) -hyväksyntähakemuksen myötä, josta suurin osa luokan I lääkinnällisistä laitteista on vapautettu matalan riskiluokituksensa myötä. 510(k) -hyväksyntähakemuksella osoitetaan asianomainen lääkinnällinen laite olennaisesti vastaavaksi laitteeksi laitteen, joka on laillisesti Yhdysvaltojen markkinoilla, kanssa. Jos markkinoilta ei löydy olennaisesti vastaavaa lääkinnällistä laitetta verrattaessa asianomaiseen laitteeseen, tulee se saat-
taa markkinoille De Novo -prosessin myötä. Suurin osa luokan III lääkinnällisistä laitteista saatetaan markkinoille hyvinkin tiukan Premarket Approval (PMA) -prosessin kautta. Ulkomaisen laitteen saattaminen markkinoille vaatii laitteen rekisteröintiä FDA:lle laitteen valmistajalta 21 CFR osan 807 mukaan. Kaikki rekisteröinnit tulee tarkastaa vuosittain, sekä rekisteröinnin ohella ulkomaisen valmistajan tulee nimetä yhdysvaltalainen edustaja laitteelleen. (U.S. Food and Drug Administration 2024 [1])

2.4 Lääkinnällinen laite

Euroopan parlamentin ja neuvoston lääkinnällisten laitteiden asetus (Asetus 745/2017, 2 artikla) määrittelee lääkinnällisen laitteen seuraavasti: ” ’lääkinnällisellä laitteella’ tarkoitetaan instrumenttia, laitteistoa, välinettä, ohjelmistoa, im-

planttia, reagenssia, materiaalia tai muuta tarviketta, jonka valmistaja on tarkoittanut käytettäväksi ihmisillä, joko yksinään tai yhdistelminä, seuraaviin lääketieteellisiin tarkoituksiin:

- sairauden diagnosointi, ehkäisy, ennakointi, ennusteen laatiminen, tarkkailu, hoito tai lievitys,
 - vamman tai toimintarajoitteen diagnosointi, tarkkailu, hoito, lievitys tai kompensointi,
 - anatomian taikka fysiologisen tai patologisen toiminnon tai tilan tutkiminen, korvaaminen tai muuntaminen,
 - tietojen saaminen ihmiskehon ulkopuolella (in vitro) suoritettavien tutkimusten avulla ihmiskehosta otetuista näytteistä, mukaan lukien elinten, veren ja kudosten luovutukset,
- ja jonka pääasiallista aiottua vaikutusta ihmiskehossa tai -kehoon ei saavuteta farmakologisin, immunologisin tai metabolisin keinoin mutta jonka toimintaa voidaan tällaisilla keinoilla edistää.

Myös seuraavia tuotteita pidetään lääkinnällisinä laitteina:

- hedelmöitymisen säätelyyn tai tukemiseen tarkoitetut laitteet,
- 1 artiklan 4 kohdassa tarkoitettujen laitteiden ja tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen laitteiden puhdistukseen, desinfiointiin tai sterilointiin nimenomaisesti tarkoitetut tuotteet;"

2.5 Synteettinen luukudossiirre

Synteettiset luukudossiirteet valmistetaan laboratorioissa ja niitä on saatavilla monessa eri muodossa sekä käytettäviä materiaaleja on useita. Synteettisiin materiaaleihin lukeutuu polymeerit, eri keraamiset materiaalit, metallit ja yhdistelmä-materiaalit eli komposiitit. Parhaiten onnistuneita synteettisiä luusiirremateriaaleja ovat aineet, jotka jäljittelevät ja muistuttavat läheisesti ihmisen luuta. Nämä biomateriaalit ovat usein huokoisia, kalsiumpohjaisia aineita, kuten kalsiumfosfaatteja. Hydroksiapatiitti (HA) on kalsiumfosfaatti, joka soveltuu erityisen hyvin synteettisiin luusiirrännäisiin sen bioyhteensopivuuden ja osseointegraatiokyvyn ansiosta. (Himed 2024) Merkittäviä esimerkkejä bioaktiivisista materiaaleista ovat

keraamiset materiaalit, kuten hydroksiapatiitti ja dikalsiumfosfaatti, beta-trikalsiumifosfaatti, amorfinen kalsiumfosfaatti ja bioaktiiviset lasit. (Dukle et al. 2022) Synteettiset luukudossiirteet luokitellaan implanteiksi, näin ollen ne luokitellaan myös maan laajuisesti lääkinnällisiksi laitteiksi.

3 TAVOITE, TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Opinnäytetyön tavoitteena on selvittää toimeksiantajayritykselle vaihtoehdot, mitä laajan käyttötarkoituksen määrittäminen sekä sen todentaminen vaatii laitteen valmistajalta halutessaan asettaa laitteensa joko Euroopan – tai Yhdysvaltojen markkinoille. Tarkoituksena on kartoittaa asetetut vaatimukset käyttötarkoituksen määrittämiselle Euroopassa lääkinnällisen laitteen asetuksen - sekä Yhdysvaltojen lääkinnällisistä laitteista vastaavan tahon vaatimusten mukaisesti. Lisäksi osana opinnäytetyötä selvitetään, mitä lääkinnällisten laitteiden asetus ja Yhdysvaltojen lääkinnällisiä laitteita valvova taho vaatii laajan määritetyn käyttötarkoituksen todentamiseksi.

Tutkimuskysymykset:

1. Mitä vaatimuksia lääkinnällisen laitteen käyttötarkoituksen määrittämiselle on Euroopassa ja Yhdysvalloissa?
2. Mitkä ovat vaatimukset laajan käyttötarkoituksen määrittämiselle Euroopassa ja Yhdysvalloissa?
3. Mitkä ovat vaihtoehdot laajan käyttötarkoituksen määrittämiseksi?

Osana opinnäytetyötä tutkitaan myös direktiiviä lääkinnällisistä laitteista, sillä valta osa synteettisistä luukudossiirteistä ovat vielä laillisesti markkinoilla direktiivin alaisesti, joten on tärkeä pohtia käyttötarkoituksen määrittämisen vaatimuseroja direktiivin lääkinnällisistä laitteista sekä lääkinnällisten laitteiden asetuksen välillä, jos direktiivin alaisten jo markkinoilla olevien laitteiden saatavilla olevia tietoja voisi hyödyntää käyttötarkoituksen määrittämisessä asetuksen mukaisesti.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

Opinnäytetyömenetelmänä on tapaustutkimus. Tapaustutkimuksen tarkoituksena on rakentaa tutkimus yhden tutkittavan tapauksen tai asian ympärille. Tapauksena voi olla organisaatio, projekti, tai tässä tapauksessa toimeksiantajan tuote, lääkinnällinen laite. Tapaustutkimuksen tarkoituksena on saada mahdollisimman monipuolinen kuva tapauksesta perehtymällä siihen kokonaisvaltaisesti. Tapaustutkimus voidaan tehdä myös valitsemalla kohteeksi useampikin tapaus niitä keskenään vertaillen. (Vuori n.d.) Tapauksien liittyessä spesifiin kontekstiin, tapaustutkimusanalyysillä pyritään ymmärtämään ja tulkitsemaan tapauksia syvällisesti (Jyväskylän yliopisto 2015) sekä tapaustutkimuksen lähtökohtana on tapauksen kohteen tutkiminen käyttäen monipuolisesti hyödyntäen erilaisia tutkimustapoja. (Saaranen-Kauppinen, Puusniekka 2006)

Tiedonkeruuaineistona opinnäytetyössä on käytetty asetusta lääkinnällisistä laitteista (Asetus 745/2017), direktiiviä lääkinnällisistä laitteista (Direktiivi 93/42/ETY), FDA:n tietokantoja, Eudamedin lääkinnällisten laitteiden tietokantaa, muita lääkinnällisiä laitteita, jotka ovat synteettisiä luukudossiirteitä sekä kyseisistä laitteista löytyviin tietoihin ja ajantasaisista tieteellisistä artikkeleista. Aineiston keräämisessä on hyödynnetty kirjallisuuskatsausta, jossa aineiston kriteerejä rajataan kyseiseen aihepiiriin sopivaksi. Osana kirjallisuuskatsausta on selvitetty myös, mistä sivustoilta ja tietokannoista aineistoa kerätään. Tieteelliset artikkelit on rajattu uusimpaan mahdolliseen tietoon.

Analysointimenetelminä on käytetty perusteltua lain tulkintaa ja kannanottoa sekä osana vastaavanlaisen laitteen vertailukehittämismenetelmää samankaltaisten laillisesti markkinoilla olevien laitteiden tarkastelua. Osana tutkittavaa aineistoa on Eudamed-lääkintälaitetietokanta, jonne ilmoitetaan kaikki asetuksen vaatimusten mukaan laillisesti Euroopan markkinoilla olevat lääkinnälliset laitteet. Tietokannasta etsitään toimeksiantajan laitteen kanssa vastaavia lääkinnällisiä laitteita. Työssä arvioidaan vastaavista laitteista löytyvää tietoa, jota voisi hyödyntää käyttötarkoituksen määrittämisprosessissa, miten ovat laitteelleen määritetyt käyttötarkoitukset todentaneet. Eudamedin lääkinnällisten laitteiden tietokannan (Eudamed n.d.) hakukriteereinä on käytetty lääkinnällisten laitteiden asetusten

alaisia laitteita, joiden riskiluokitus on III ja ovat Euroopan markkinoilla sekä laitteen EMDN-koodi tai kuvaus on P9004: Structures filling, replacement and reconstruction devices. Opinnäytetyössä selitetään missä tilanteissa luukudossiirteen käyttäminen on indisoitu sekä mitä eri luukudossiirretyyppejä on mahdollista käyttää. Aineistossa puretaan myös toimeksiantajayrityksen laitteen sisältävien materiaalien turvallisuuteen tieteellisin artikkelein perusteltuina.

5 TOIMEKSIANTAJA, TUOTE JA LÄHTÖTILANNE

Opinnäytetyön toimeksiantajana on tamperelainen yritys Biomendex Oy. Biomendex Oy on Tampereella 2018 perustettu yritys, jonka toimialana on kudostechnologia sekä lääkinnälliset laitteet. Biomendex valmistaa ja tuottaa adaptoitavia vaihtoehtoja kudosten uusiutumiselle. (Biomendex 2024 [1]) Adaptos® on ensimmäinen synteettinen luukudosmateriaali, jota kirurgit voivat leikata ja/tai muotoilla haluamaan muotoonsa. Adaptos® on ainoa synteettinen luukudossiirre, joka on kimmoisa sekä osteostimulanttisenä komponenttina toimii bioaktiivinen lasi. Tuote on helppo räätälöidä yksilöllisesti jokaisen potilaan mukaan. Adaptos® on huokoisen materiaalinsa vuoksi erittäin samankaltainen koostumukseltaan kuin luonnollinenkin luukudos. Luukudossiirrettä voi käyttää luun muodostumisen ja luutumisen tukena kaikissa rakenteellisissa ei painoa kannattelevissa luutoimenpiteissä tai käytettäväksi jäykän metallisen kiinnityksen kanssa. (Biomendex 2021 [2]) Adaptos® Vet -synteettinen luukudossiirre on käytössä eläinlääkinnän puolella. Biomendex 2024 [3]) Seuraavana askeleena yrityksellä on saattaa markkinoille uusia tuotteita humaanipuolen ortopedisiin toimenpiteisiin.

Adaptos® on valmistettu täysin synteettisistä sekä biohajoavista materiaaleista. Adaptos® on yhdistelmä osteostimulatiivisesta ja osteokonduktiivisesta keraamisista lasigranulaateista, jotka ovat homogeenisesti sekoitettuja erittäin huokoiseen sekä joustavaan polymeeriseen pohjaan. Tuotteen huokoisuus mahdollistaa alueen vaskularisaation edellyttäen parantumista sekä luun muodostumista. Adaptos® on tuotteena erittäin elastinen yhdistelmäateriaaliensa ansiosta, ja on tämän vuoksi myös täysin muotoiltavissa luun puutoksen mukaisesti. (Biomendex 2024 [2]) Yhdistelmäateriaali koostuu poly(l-lactic-co-caprolactone):sta (lyhenne PLCL) (CD Bioparticles 2024) sekä beta-trikalsiumfosfaatista (lyhenne β -TCP) (Huang et al. 2011).

Toimeksiantajan laite on opinnäytetyön kirjoittamisen aikaan aloittamassa laitteelleen klinisiä tutkimuksia. Laite on suunniteltu käytettäväksi säären asennonkorjausleikkauksissa. Toimeksiantajan toiveena on tämän opinnäytetyön myötä selvittää, mitä laajemman käyttötarkoituksen määrittäminen valmistajalta vaatii lääkinnällisten laitteiden asetuksen – tai Yhdysvaltojen lääkinnällisten laitteiden

vaatimuksista vastaavan FDA:n mukaan. Laajemmin määritelty käyttötarkoitus tarkoittaisi laitteen käyttömahdollisuuksien monipuolistumista. Laitteen laajemmalla käyttötarkoituksella laite olisi mahdollisuus taistella laajemmasta markkinaosuudesta. On yrityksen kannalta kannattavaa löytää vaihtoehtot laajan käyttötarkoituksen määrittämisen vaatimuksille, sillä laitteen uudelleen reguloiminen sekä vaihtoehtojen kartoittaminen saattavat kuluttaa yrityksen resursseja.

6 TUTKIMUSTULOKSET

Luunsiirtoa käytetään apuna korjaamaan luita vakavan murtuman jälkeen tai silloin, kun ne eivät parane oletetulla tavalla. Luunsiirto yhdistää katkenneet luut kroonisen kivun lievittämiseksi. Luun siirtoon on käytettävissä useita eri menetelmiä. (Cleveland Clinic 2021) Luun siirto tehdään suun alueen-, selkärangan- tai ortopedisen leikkauksen yhteydessä, jossa luun korvaavaa materiaali lisätään fyysisesti puuttuvan luun alueelle. Tavoitteena on potilaan omien luusolujen muodostuminen ajan mittaan korvaavaan materiaaliin lopulta luovan vahvan terveen luun. Luukudosisiirteitä ovat luonnolliset sekä synteettiset luukudosisiirteet. Luonnollisina luukudosisiirrevaihtoehtoina ovat potilaalta itseltään, (autografti), toisesta ihmisestä (allografti), tai eläimestä saatu kudos (ksenografti). Synteettiset luukudosisiirteet valmistetaan laboratorioissa ja ne pyritään valmistamaan muistuttamaan mahdollisimman tarkasti ihmisluun rakennetta. (Himed 2024)

Luukudosisiirrettä tarvitaan tyypillisesti luun puutoksen ollessa 2-2.5 kertaa suurempi kuin kyseessä olevan luun ympärystymitt. Nämä luusiirrännäiset ovat keskeisessä asemassa peräkkäisessä paranemisprosessissa, joka käsittää vaurioituneen alueen tulehduksen, osteogeneesi- ja resorptiovaiheet, revaskularisaation ja lopulta niiden liittämisen isäntäluuhun. Luonnollisia luukudosisiirteitä ovat potilaasta itsestään hankitut siirteet (autografti), toisesta ihmisestä hankitut siirteet (allografti) sekä eläinperäiset siirteet (ksenograftit). Autograftin ollessa kultaisten standardi sen osteogeneesiivisyyden sekä luotettavuuden johdosta, allograftin ottopaikkoja on ihmisellä rajatusti, sekä ottokohdan infekti- sekä postoperatiivisen kivun suuren todennäköisyyden johdosta luotettavien sekä suorituskykyisten synteettisten luukudosisiirteiden tarve on suuri. (Dukle et al. 2022)

Potilaasta itsestään otettavaa luukudosisiirrettä, eli autograftia, pidetään yleisesti kudosisiirteiden kultaisena standardina. Luunmuodostuminen tarvitsee osteokonduktiivisen tukirakenteen, osteoinduktiivisuutta edistäviä molekyylejä sekä osteogeneesiä soluja, joita autografti luonnollisesti sisältää. (Valtanen et al. 2020) Autograftin harvestointiin liittyvät useita riskejä, kuten ottopaikan infektioriski, elävien viruksien välittyminen, ennalta arvaamaton imeytyminen, rajalliset kudosisiir-

topaikka-mahdollisuudet sekä ylimääräisen toimenpidealueen lisäämien päätoimenpiteen lisäksi. (Papageorgiou et al. 2016) Suoliluun harjanteesta otetuista autograffeista systemaattiseen tutkimukseen osallistuneilla (n=81) lähes neljänneksellä (19,3%) todettiin leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita sekä kroonista leikkauksen jälkeistä kipua todettiin vajaalla kahdeksalla prosentilla (7.75%). (Attia et al 2021) Halu vähentää autograffin harvestoimiseen liittyviä riskejä ovat vahvistaneet muiden vaihtoehtojen ratkaisujen etsintää. (Papageorgiou et al. 2016). Muita luonnollisia kudossiirteitä ovat allograftit, jotka ovat peräisin toisesta ihmisestä sekä ksenograftit, jotka ovat eläinperäistä luukudosta. Ihmisen luukudos koostuu pääosin kalsiumfosfaatista, jonka vuoksi monet synteettiset luukudossiirteet käyttävät täysin, tai osittain erittäin kristallista kalsiumfosfaattimateriaalia, hydroksiapataattia (lyh. HA) materiaalinaan. (Himed 2022)

Luukudossiirteitä, niin synteettisiä kuin luonnollisiakin, käytetään niiden osteoinduktiivisuuden, eli luun muodostumisen edistämisen vuoksi. Osteogeneesi, eli luun muodostumisen tarkoituksena on täyttää luun puutosalue ja palauttaa luu jälleen vahvaksi ja jäykäksi. Luusiirteen käyttöindikaatioina voivat olla luun hidas regeneraatio, epänormaaliin asentoon luutuminen, luiden välillä on liikaa tilaa, jolloin osteogeneesi on mahdotonta, erilaiset luusairaudet, osteomyeliitti, synnynnäiset anomaliat, leukaluun vahvistaminen ennen hammasimplantointia, nivelproteesien laittamisen yhteydessä potilaan oman luukudoksen vähäisyyden vuoksi, selän luudutusleikkaukset sekä traumaperäiset, pirstaleiset ja vaikeat murtumat. (Cleveland Clinic 2021)

6.1 Lääkinnällisten laitteiden asetus sekä Euroopan markkinat

6.1.1 Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 745/2017 lääkitseistä laitteista – vaatimukset laajan käyttötarkoituksen määrittämiselle

Lääkinnällisten laitteiden asetuksen 2 artiklan määritelmien mukaisesti synteettinen luukudossiirre luokitellaan implantiksi sekä sen tarkoituksena on vamman tai sairauden hoitaminen luokitellaan se lääkitseiseksi laitteeksi. (Asetus 745/2017, 2 artikla) Synteettisen luukudossiirteen ollessa täysin ihmiskehoon absorboituva implantoitava lääkitseellinen laite, luokitellaan se lääkitseisten laitteiden asetuksen, liitteen VIII, säännön 8 mukaan luokkaan III. (Asetus 745/2017,

Liite VIII) Jotta laite voidaan asettaa markkinoille tai ottaa käyttöön, tulee sen olla asianmukaisesti toimitettu ja asennettu, huollettu ja käyttötarkoituksensa mukaisesti käytettynä lääkinnällisten laitteiden asetuksen mukainen. Lääkinnällisen laitteen tulee täyttää siihen sovellettavat vahvistetut yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset sen käyttötarkoitus huomioon ottaen. Osoittaakseen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten noudattamisen on siihen sisällytettävä artiklan 61 mukainen laitteen kliininen arviointi. (Asetus 745/2017, 5 artikla) Kliininen arviointi sekä markkinoille saattamisen jälkeinen kliininen seuranta tulee laatia ja suorittaa liitteen XIV mukaisesti. (Asetus 745/2017, 10 artikla) Liitteen XIV osassa A osana kliinistä arviointia tulee valmistajan määrittellä laitteen käyttötarkoitus. Laitteen määritellyt käyttötarkoitukset tulee siis todentaa kliinisen arvioinnin mukaisesti. Kliininen arviointi tulee suunnitella, suorittaa ja dokumentoida artiklan 61 sekä liitteen XIV osan A mukaisesti. (Asetus 745/2017, 61 artikla)

Asetuksesta (Asetus 745/2017, 61 artikla) voidaan tulkita määritettyjen käyttötarkoitusten vaikuttavan, miten ja mitä laitteen kliininen arviointi tulee kattaa. Kliininen arviointi tulee suorittaa asetuksen 61 artiklan sekä liitteen XIV osan A mukaisesti, joissa tulee osoittaa laitteelle määritellyt käyttötarkoitukset. Kliinisen arvioinnin on noudatettava määriteltyä ja menetelmällisesti luotettavaa menettelyä, joka on määritelty asetuksen 61 artiklan kohdassa 3, jossa lyhykäisyydessään kliininen arvioinnin tulee perustua:

- saatavilla olevaan kyseistä aihetta käsittelevään tieteellisestä kirjallisuudesta tehtyyn kriittiseen arviointiin, joka koskee laitteen turvallisuutta, suorituskykyä, suunnitteluominaisuuksia sekä käyttötarkoitusta osoittaen, että käyttötarkoituksen osalta kliinisen arvioinnin kohteena oleva laite vastaa laitetta, jonka vastaavanlaisuus voidaan osoittaa ottaen huomioon laitteen tekniset, biologiset ja kliiniset ominaisuudet, jotka ovat määritelty liitteessä XIV kohdassa 3 ja tietojen tulee osoittaa, että yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset täyttyvät riittävällä tavalla,
- kaikkien saatavilla olevien kliinisten tutkimusten tulosten kriittiseen arviointiin. Arvioinnissa tulee ottaa huomioon, onko kyseiset tutkimukset tehty asetuksen artiklojen 62-80 mukaisesti sekä mahdollisesti artiklassa 81 hyväksytyjen säädösten ja liitteen XV mukaisesti ja

- mahdollisiin nykyisin saatavilla oleviin vaihtoehtoisten hoitotapojen huomioon ottamiseen.

Luokan III implantoitavana lääkinällisenä laitteena lääkinällisten laitteiden asetuksen mukaan valmistajan tulee suorittaa laitteelleen kliininen tutkimus.

6.1.2 Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 745/2017 lääkinällisistä laitteista – Vastaavuuden osoittaminen & laajat määritetyt käyttötarkoitukset

Valmistajan laitteen käyttötarkoitus voi kliinisen arvioinnin osalta vastata laitetta, jonka vastaavuus voidaan osoittaa ottaen huomioon laitteen tekniset, biologiset sekä kliiniset ominaisuudet. Vastaavuuden osoittamiseksi huomioon otettavat ominaisuudet on määritelty liitteen XIV kohdassa 3 seuraavasti: ”Kliininen arviointi voi perustua ainoastaan laitteeseen ja sen kliinisiin tietoihin, jonka kanssa vastaavuus asianomaisen laitteen kanssa voidaan osoittaa. Vastaavuuden osoittamisessa, tulee ottaa huomioon laitteiden tekniset, biologiset sekä kliiniset ominaisuudet. Näiden ominaisuuksien tulee olla siinä määrin samankaltaiset, että laitteen turvallisuudessa ja kliinisessä suorituskäytössä ei ole kliinisesti merkittävää eroa. Vastaavuuden osoittamiseksi, on tietojen perustuttava asianmukaisiin tieteellisiin perusteluihin sekä on voitava selvästi osoittaa, että valmistajilla on riittävä pääsy niitä laitteita koskeviin tietoihin, joiden osalta vastaavuus halutaan tunnustettavan.” (Asetus 745/2017, liite XIV)

Luokan III implantoitavana lääkinällisenä laitteena lääkinällisten laitteiden asetuksen mukaan valmistajan tulee suorittaa laitteelleen kliininen tutkimus. Kliinisen tutkimuksen suorittamisen voi kuitenkin välttää tilanteessa, jos

- laitteen kriittinen arviointi perustuu toisen valmistajan laitteeseen, joka voidaan todentaa teknisin, biologisin sekä kliinisin ominaisuuksin vastaavaksi laitteeksi ja osoittaen kyseisien ominaisuuksien olevan siinä määrin samanlaiset, että laitteen turvallisuudessa sekä kliinisessä suorituskäytössä ole kliinisesti merkittävää eroa. Väitetyn vastaavuuden perustelemiseksi valmistajilla tulee olla riittävä pääsy niiden laitteiden, joiden osalta vastaavuus halutaan tunnustettavan, tietoihin. (Asetus 745/2017, Liite XIV)

-Kliinistä tutkimusta ei tarvitse suorittaa, jos valmistajien välillä on sopimus, joka nimenomaisesti antaa asianomaiselle laitteen valmistajalle täyden ja pysyvän oikeuden tutustua teknisiin asiakirjoihin, sekä alkuperäinen kliininen arviointi on suoritettu lääkinnällisten laitteiden asetuksen mukaisesti ja asianomaisen laitteen valmistaja antaa tästä näytön ilmoitetulle laitokselle. Luokan III lääkinnällisen laitteen ei tarvitse suorittaa kliinisiä tutkimuksia laitteen ollessa muunneltua saman valmistajan jo markkinoilla olevasta laitteesta täyttäen 61 artiklassa 4 kohdassa luetellut vaatimukset tai täyttäen artiklan 61 kohdan 6 vaatimukset, ollen jo laillisesti markkinoilla direktiivin 90/385/ETY tai 93/42/ETY mukaisesti. (Asetus 745/2017, 61 artikla)

Kliininen arviointi voi perustua jo markkinoilla olevaan lääkinnälliseen laitteeseen, jos vastaavuus teknisin, biologisin sekä kliinisin ominaisuuksiin on osoitettavissa liitteen XIV A osan 3 kohdan vaatimuksin. (Asetus 745/2017, Liite XIV) Vastaavan laitteen ollessa Euroopan markkinoilla lääkinnällisten laitteiden asetusten mukaisesti sekä sen ollessa riittävässä määrin saman kaltainen asianomaisen laitteen kanssa teknisin, biologisin ja kliinisin ominaisuuksin, tulee asianomaisen valmistajan määritellä laitteelleen sen laitteen mukaiset käyttötarkoitukset.

Valmistajan on suoritettava uudelle laitteelleen kliiniset tutkimukset, ellei valmistajien, joiden laitteet ovat osoitettu toistensa vastaaviksi laitteiksi, välillä ei ole sopimusta tutustua täysin ja pysyvästi toistensa laitteiden teknisiin asiakirjoihin ja markkinoilla olevan vastaavan laitteen kliinistä arviointia ei ole tehty asetuksen mukaisesti. Valmistajan ei tarvitse suorittaa uudelle laitteelleen kliinistä tutkimusta, jos laite on entuudestaan saatettu markkinoille lääkinnällisten laitteiden direktiivin 90/385/ETY tai 93/42/ETY mukaisesti kliinisen arvioinnin perustuen riittäviin kliinisiin tietoihin sekä arviointi vastaa asianmukaista tuotekohtaista yhteistä eritelmää tämänkaltaisen laitteen kliinistä arviointia varten, jos tällainen yhteinen eritelmä on saatavilla. Laitteiden ollessa ompeleita, hakasia, hampaiden täytteitä, hammasrautoja, hammaskruunuja, ruuveja, kiiloja, levyjä, metallilankoja, pinnejä, puristimia tai liittimiä ja joiden kliininen arviointi perustuu riittäviin kliinisiin tietoihin ja vastaa asianmukaista tuotekohtaista yhteistä eritelmää, jos tällainen yhteinen eritelmä on saatavilla, ei tarvitse suorittaa kliinisiä tutkimuksia. (Asetus 745/2017, 61 artikla)

6.1.3 Neuvoston direktiivi 93/42/ETY lääkinnällisistä laitteista

Neuvoston direktiivissä lääkinnällisistä laitteista artiklan 3 mukaan laitteiden tulee täyttää niihin sovellettavat liitteessä I esitetyt olennaiset vaatimukset laitteen käyttötarkoitus huomioon ottaen. (Direktiivi 93/42/ETY, 3 artikla) Laitetta suunniteltaessa sekä valmistuksessa on otettava huomioon laitteen turvallisuus, laite ei saa sille suunnitelluissa olosuhteissa ja tarkoituksessa käytettyinä vaarantaa potilaan terveydentilaa tai turvallisuutta. Tässä on myös otettava huomioon laitetta käyttävä henkilökunta sekä tarvittaessa muut henkilöt. Jos laitteen käyttöön liittyy riskejä potilaalle, tulee riskien olla laitteen käyttämisen hyötyyn nähden hyväksyttäviä sekä yhteensopivia terveyden ja turvallisuuden suojelun korkean tason kanssa. Laitteen suunnittelua ja rakennetta koskevien ratkaisujen tulee olla turvallisuuden yhdentämistä koskevien periaatteiden mukaisia, ottaen huomioon yleisesti tunnutetun alan tekninen taso. (Direktiivi 93/72/ETY, Liite I)

Sopivimman ratkaisun huomioimiseksi, valmistajan tulee soveltaa seuraavia periaatteita seuraavan tärkeysjärjestyksen mukaisesti; riskien minimoiminen tai poistaminen, tarvittaessa aiheellisten suojelutoimenpiteiden, tarvittaessa aiheellisten suojelutoimenpiteiden toteuttaminen riskeille, joita ei ole mahdollista poistaa sekä käyttäjien tiedottaminen jäljellä olevista riskeistä, jotka johtuvat toteutettujen suojelutoimenpiteiden riittämättömyydestä. Valmistajien on suunniteltava laitteelleen saavutettava suorituskky. Laitteen edellä tarkoitettujen ominaisuuksien sekä suorituskvyn tulee säilyä, valmistajan laitteelle ilmoittaman käyttöajan aikana sille määritellyissä tavanomaisissa käyttöolosuhteissa sekä käyttöolosuhteiden mahdollisille kuormituksille, siinä määrin, ettei potilaan tai laitetta käsittelevien henkilöiden terveydentila tai turvallisuus vaarannu. Laitteen käyttöä koskevien ominaisuuksien ja suorituskvyn tulee säilyä huolimatta laitteen varastoinnista ja kuljetuksesta, ottaen huomioon valmistajan toimittavat ohjeet. Suunniteltuun suorituskvyn nähden laitteen sivu- tai epätoivotut vaikutukset ja niistä aiheutuvien vaarojen tulee olla hyväksyttäviä. (Direktiivi 93/42/ETY, Liite I)

Suunnittelussa ja laitteen valmistamisessa on yleisien vaatimusten täyttämiseksi huomioitava käytettyjen materiaalien valinta, erityisesti mitä tulee niiden myrkyllisyyteen tai tarvittaessa syttyvyyteen sekä käytettyjen materiaalien ja biologisten

kudosten, solujen ja elimistön nesteiden keskinäiseen yhteensopivuuteen ottaen huomioon laitteelle määritellyt käyttötarkoitukset. Laitteen suunnittelussa, valmistamisessa ja pakkaamisessa on minimoitava kuljetukseen, varastointiin ja käyttöön osallistuvalle henkilöstölle sekä potilaille vieraiden aineiden ja jäämien aiheuttama riski, laitteen käyttötarkoituksen mukaan, erityishuomiossa altistuvat kudokset sekä altistumisen kesto sekä toistuvuus. Suunnittelussa ja valmistuksessa on otettava huomioon, että laitteen vapauttamien aineiden aiheuttamat riskit minimoidaan. Laitteen valmistusmenetelmissä on poistettava tai minimoitava mahdollisen infektion riski potilaalle, käyttäjälle tai ulkopuoliselle henkilölle sekä suunnittelun tulee mahdollistaa laitteen helppokäyttöisyys, siinä määrin kuin on tarpeen, niin, että potilaan kautta, tai päinvastainen tapahtuma, tapahtuva laitteen kontaminaatio on minimoitava. (Direktiivi 93/42/ETY, Liite I)

Steriilit laitteet on valmistettava ja steriloitava asianmukaisen ja validoidun menettelyn mukaisesti sekä niiden valmistus on tapahduttava asianmukaisia tarkastuksia vastaavissa olosuhteissa. Laitte on suunniteltava ja valmistettava niin, että siinä määrin kuin on mahdollista, on poistettava tai minimoitava laitteen fyysisiin ominaisuuksiin liittyvien vaurioiden vaarojen, kohtuudella ennakoitaviin ympäristöolosuhteisiin liittyviä vaaroja, vuorovaikutushäiriöiden vaaroja muiden laitteiden kanssa, joita tavanomaisesti käytetään yhdessä laitteen kanssa ja käytettyjen materiaalien vanhenemisesta tai mittaus- tai tarkastusmekanismin tarkkuuden vähentämisestä johtuvia vaaroja. Jos laitteen käyttötarkoitus ei ole käyttäjälle selvä, valmistajan tulee se mainita laitteen merkinnöissä ja käyttöohjeessa selvästi. (Direktiivi 93/42/ETY, Liite I) Liitteen IX luokituksen mukaan synteettinen luukudossiirre luokitellaan säännön 8 mukaan luokan III implantoitavaksi laitteeksi sen absorboituen ihmiskehoon osittain tai kokonaan. (Direktiivi 93/42/ETY, Liite IX)

Laitteen kuullessa luokkaan III, tulee valmistajan CE-merkinnän kiinnittämiseksi noudattaa joko liitteessä II tarkoitettua EY-vaatimustenmukaisuusvakuutusta (täydellinen laadunvarmistusjärjestelmä) koskevaa menettelyä yhdessä: EY-tarkastusta koskevan, direktiivin liitteessä IV tarkoitettun, menettelyn kanssa sekä EY-vaatimustenmukaisuudenvakuutusta koskevan, liitteessä V tarkoitettun, menettelyn kanssa. (93/42/ETY 11 artikla) Laitteen olennaisten vaatimusten ominaisuuksia ja suorituskykyä koskevien vaatimusten noudattamisen vahvistamiseksi

laitteen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa sekä epätoivottujen sivuvaikutusten arvioinnin tulee perustua klinisiin tietoihin, erityisesti kun kyseessä on luokan III- tai implantoitava laite. Kliinisten tietojen riittävyys tulee perustua laitteen suunniteltua käyttöä ja sen käyttämää tekniikkaa koskevaan tieteellisestä kirjallisuudesta tehtyyn koosteeseen tai kaikkien tehtyjen klinisten tutkimusten tuloksiin, mukaan lukien laitteelle suoritettut kliniset tutkimukset. (Direktiivi 93/42/ETY, Liite X)

Kliinisten tutkimusten tavoitteena on tarkistaa laitteen suorituskyvyn vastaavan tavanomaisissa olosuhteissa laitteelle tarkoitettua suorituskyyä ja määrittää laitteen epätoivotut sivuvaikutukset ja arvioitava niiden hyväksyttävyys verrattuna laitteen suorituskyyyn. Kliinisten tutkimusten tulee suorittaa alan viimeisintä tieteellistä ja teknistä tasoa vastaavan asianmukaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti. Tutkimussuunnitelman tulee vahvistaa tai kumota valmistajan laitetta koskevat väitteet sekä tieteellisen validiteetin takaamiseksi, tutkimuksen on sisällettävä riittävä määrä havaintoja. Kliiniset tutkimukset on suoritettava laitteelle tavanomaisissa olosuhteissa. Tutkimuksissa on tutkittava laitteen kaikki asianmukaiset ominaisuudet, mukaan lukien turvallisuuteen sekä suorituskyyyn liittyvät piirteet ja sen vaikutukset potilaaseen. Kaikki haittavaikutukset on kirjattava kokonaisuudessaan ja ne tulee ilmoittaa viranomaisille. Tutkimukset on suoritettava lääkäri tai muun tähän tarkoitukseen valtuutetun pätevyyden omaavan henkilön vastuulla sekä tällä henkilöllä tulee olla käytettävissään laitetta koskevat tekniset ja kliniset tiedot. (Direktiivi 93/42/ETY, Liite X)

Klinisiin tutkimuksiin tarkoitettujen laitteiden osalta valmistajan tai tämän yhteisöön sijoittautuneen edustajan on noudatettava liitteen VIII mukaista menettelyä sekä annettava tiedot niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa tutkimukset suoritetaan. (Direktiivi 93/42/ETY, 15 artikla) Klinisiin tutkimuksiin tarkoitetuista laitteista tulee valmistajan tai valmistajan yhteisöön sijoittautuneen edustajan laatia vakuutus, jossa on oltava klinisiin tutkimuksiin tarkoitettujen laitteen tiedot, joiden perusteella laite on mahdollista tunnistaa, tutkimussuunnitelma, joka sisältää laitteen tarkoituksen, tieteelliset, tekniset tai lääketieteelliset perusteet, käyttöalue ja lukumäärä, eettisen komitean antama lausunto ja siinä olevien näkökantojen ilmoitus, tutkimuksista vastaavan lääkärin tai muun valtuu-

tetun henkilön sekä laitoksen nimi, tutkimusten suorituspaikka, aloituspäivämäärä sekä arvioitu kesto ja vakuutus, jonka mukaan kyseinen laite on olennaisesti vaatimusten mukainen, lukuun ottamatta tutkimuksen kohteena olevia seikkoja, ja että näiden seikkojen osalta on ryhdytty tarvittaviin varotoimiin varmistaen potilaan terveyden ja turvallisuuden suojeleminen. (Direktiivi 93/42/ETY, Liite VIII)

6.2 FDA & Yhdysvaltojen markkinat

Yhdysvalloissa, laitteen riskiluokituksen mukaan, laitteen voi saattaa markkinoille kolmella eri tavalla. Euroopassa lääkinnällisten laitteiden regulaatio sekä sääntely tapahtuu yhden asetuksen mukaisesti, vaatimusten tiukkuuden säätelee laitteen riskiluokitus, samalla periaatteella kuin Yhdysvalloissakin. Laitteelle tulee määritellä tarkkaan, mihin käyttötarkoituksin sitä tulee käyttää. FDA:n hyväksyntäprosessin tai Euroopan lääkinnällisten laitteiden asetuksen mukaan laitteelle asetetut käyttötarkoitukset tulee lääketieteellisesti perustella joko kliinisellä arvioilla, tieteellisin artikkelein tai osoittamalla laitteen olevan olennaisesti vastaava laillisesti markkinoilla olevan laitteen kanssa, jotta laitteen turvallinen käyttö laitteelle määritetyille käyttötarkoituksille voidaan todeta ja osoittaa.

Lääkinnällisen laitteen saattaminen markkinoille Yhdysvalloissa suoritetaan laitteen riskiluokituksen mukaan markkinoille saattamista edeltävällä ilmoituksena 510(k) -hyväksyntä-, De Novo -luokitus- tai markkinoille saattamista edeltävän hyväksyntäprosessin (Premarket Approval, PMA) mukaisesti. (U.S. Food and Drug Administration 2024 [1])

Yhdysvalloissa lääkinnällisiä laitteita valvoo FDA. Valmistajan halutessaan saattaa lääkinnällisen laitteensa Yhdysvaltojen markkinoille, tulee sen toimittaa FDA:lle markkinoille saattamista edeltävä ilmoitus asianomaisesta laitteesta. Markkinoille saattamista edeltävän ilmoituksen tai hakemuksen tyyppi riippuu paljon laitteen riskiluokituksesta. Luokan I ja II lääkinnällisten laitteiden tulee hakea toimittaa FDA:lle 510(k) -hyväksyntähakemus ja lähes kaikki luokan III laitteet tulee hakea pääsyä markkinoille PMA -hakemuksen mukaisesti. 510(k) -hyväksyntäprosessi vaatii asianomaiselle laitteelle ns. predikaattilaitteen, joka voidaan

osoittaa asianomaisen laitteen kanssa olennaisesti vastaavaksi. Jos markkinoilla ei ole asianomaisen laitteen kanssa olennaisesti vastaavaa laitetta, tulee laite hyväksyttää De Novo -hyväksyntäprosessin mukaisesti. (U.S. Food and Drug Administration 2024 [1])

6.2.1 Markkinoille saattamista edeltävä 510(k) -ilmoitus

Kaikkien lääkinnällisten laitteiden, jotka ovat suunniteltu käytettäväksi ihmisellä, halutaan saattaa Yhdysvaltojen markkinoille, tulee valmistajan lähettää 510(k) hakemus FDA:lle. Suurin osa luokan I laitteista ei tarvitse lähettää k.o. hakemusta, sekä suurin osa luokan III laitteista tulee hyväksyttää PMA-prosessin mukaisesti. 510(k) -hakemukselle ei ole virallista lomaketta, mutta hakemuksen vaatimukset ovat löytyvät liittovaltion säännösten otsikon 21 julkaisun 8 osan 807 osa-alueesta E (U.S. Food and Drug Administration 2023 [1]). Hakemuksen lähettämisen jälkeen, valmistajan tulee vastaanottaa kirjeitse FDA:n hyväksyntäpäätös ennen laitteen markkinoille saattamisesta Yhdysvalloissa. (U.S. Food and Drug Administration 2023 [2])

510(k) on markkinoille saattamista edeltävä hakemus laitteen valmistajalta FDA:lle, jolla todennetaan ja osoitetaan laitteen suorituskyky ja turvallisuus sen ollen olennaisesti vastaava jo markkinoilla olevan, niin kutsutun predikaattilaitteen kanssa. Laite on olennaisesti vastaava predikaattilaitteen kanssa, jos b. Hyväksytyn hakemuksen perusteella laitetta voi laillisesti markkinoida Yhdysvalloissa. Hylätyn hakemuksen jälkeen, voi valmistaja hakea uutta 510(k) -hyväksyntää uusin tiedoin, pyytää luokittelemaan laite De Novo -luokitteluprosessin mukaisesti, jollei laitteelle ole markkinoilla olevaa predikaattia, tehdä pyyntö laitteen uudelleen luokituksesta tai lähettää PMA-hakemus FDA:lle. Yhdysvaltojen liittovaltion ruoka-, lääke- ja kosmetiikkalaki sekä 510(k) regulaatio määrittelevät toimet tai toiminnot, joiden mukaan valmistajan tulee lähettää 510(k) -hakemus. Yksi neljästä kategoriasta on Yhdysvaltojen markkinoille pyrkivät ulkomaiset valmistajat. (U.S. Food and Drug Administration 2023 [2])

Uusi lääkinnällinen laite luokitellaan automaattisesti luokan III laitteeksi ja sen tulee käydä läpi PMA-hyväksyntäprosessi, tai laite tulee uudelleen luokitella ennen

markkinoille saattamista, ellei laitteelle löydy jo laillisesti markkinoilla olevaa olennaisesti asianomaista laitetta vastaavaa laitetta, jota voidaan hakemuksessa käyttää predikaattina. FDA:n todetessa laitteen olevan liittovaltion ruoka- lääke ja kosmetiikkalain kohtien 510(k), 513(f) sekä 513(i) mukaan olennaisesti vastaava laillisesti markkinoilla olevan laitteen kanssa, luokitellaan asianmukainen laite predikaattilaitteen riskiluokituksen- sekä määritettyjen käyttötarkoitusten mukaisesti. (U.S. Food and Drug Administration 2014 s.3)

6.2.2 FDA olennaisesti vastaava laite

Liittovaltion Ruoka-, Lääke- sekä Kosmetiikkalaissa osassa 513(i) on määritelty laitteen olennaisesti vastaavuus, joka toimii standardina määritellessä laitteiden olennainen vastaavuus 510(k) -hakemuksessa. Lain osan 513(i) alakohdan (f) sekä kohdan 520(l) mukaan predikaatti- ja uusi laite voidaan todeta olevan olennaisesti vastaavia keskenään niillä ollen sama käyttötarkoitus, sekä toimeksiantosihteerin tulee todeta:

- laitteilla olevan samat teknologiset/tekniset ominaisuudet, tai
- laitteiden teknologisissa- tai teknisissä ominaisuuksissa on eroavaisuuksia ja annettujen tietojen perusteella on todennettavissa laitteiden olennainen vastaavuus. Annettujen tietojen tulee sisältää kliinisiä tietoja tai tieteellisiä tutkimuksia, joiden perusteella voi sihteerin tai asiaa käsittelevä henkilö todeta laitteen olevan yhtä turvallinen ja tehokas kuin predikaatiksi valittu laillisesti markkinoilla oleva laite, eikä nostata predikaattiin verrattaessa eriäviä kysymyksiä koskien laitteen turvallisuuteen tai tehokkuuteen.

”eriävillä teknologisilla/tekniisillä ominaisuuksilla” tarkoitetaan laitteilla olevan merkittävät erot materiaaleissa, suunnittelussa, energialähteessä tai muussa ominaisuudessa. (U.S. Food and Drug Administration 2014, s.6-7)

Olennaisesti vastaavan laitteen ei kuitenkaan tarvitse olla asianomaisen laitteen kanssa identtinen. Laitteiden määritetyt käyttötarkoitukset tulee täsmätä eikä teknisien ominaisuuksien eroavaisuudet nostata suorituskyky- tai turvallisuuskysymyksiä. Tämän jälkeen FDA määrittää, onko laite yhtä turvallinen ja tehokas kuin predikaattilaitte tarkastellen tieteellisiä menetelmiä, joita on käytetty arvioitaessa

teknisten ominaisuuksien sekä suorituskkyä koskevissa tiedoissa. Suorituskykyä koskeviin tietoihin voi sisältyä kliinisiä tietoja ja muita kuin kliinisiä suorituskkyä koskevia tietoja, kuten teknisen suorituskvyn testaus, steriiliys, sähkömagneettinen yhteensopivuus, ohjelmistojen validointi ja bioyhteensopivuuden arviointi. (U.S. Food and Drug Administration 2014 s.6)

6.3 Eudamedin tietokanta – MDR hyväksytty Synteettiset luukudossiirteet

Eudamedin lääkinnällisten laitteiden tietokannasta (Eudamed n.d.) suoritettua tiedonhaun perusteella MDR:n vaatimusten mukaisesti laillisesti markkinoilla olevia synteettisiä luukudossiirteitä on tällä hetkellä neljä kappaletta. Suoritettua haun rajauksena on käytetty soveltuvana lainsäädäntönä MDR, laitetyyppinä implan-toitava laite, riskiluokituksena luokka III, soveltamisalana laitteet, EMDN-koodina tai laitekuvauksena P9004: Structures filling, replacement and reconstruction devices ja statuksena laillisesti markkinoilla. Haun perusteella löydettyjen laitteiden seuraavaksi lueteltavat tiedot on haettu kyseisen laitteen turvallisuuden sekä kliinisen suorituskvyn yhteenvetoraporteista (Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP) Edellä mainitun haun perusteella löytyneet lääkinnälliset laitteet ovat,

- Novobone® Granules
 - o Ainoastaan rakeisessa muodossa saatavilla oleva synteettinen luukudossiirre, jonka valmistusmateriaaleina käytetään naudanlihasta peräisin olevaa kalsiumhydroksiapataattia. Valmistaja on käyttänyt ekvivalenttina eri valmistajan vastaavaksi todettua laitetta todentaakseen kliinisen arvioinnin vaatimukset. Novobone Granulen määritellyt käyttötarkoitukset:
- ” "NOVOBONE GRANULES" on resorboituva luunsiirteen korvike; pintahuokoisuuden sekä kemiallis-fysikaalisten ja reologisten ominaisuuksien ansiosta se soveltuu kaikkiin sovelluksiin, joihin liittyy ohjattua kudoksen kasvua. Osteokonduktiivisten ominaisuuksiensa ansiosta sitä voidaan käyttää paikallisena täyteaineena kaikissa

hammaskirurgisissa sovelluksissa. Novobone®-granulaatteja voidaan käyttää yksinään tai yhdistettynä suolaliuokseen, vereen, PRP:hen tai luuytimeen, ja ne voidaan helposti levittää luun defektiin. Ne mukautuvat helposti onteloon ja sen alla olevaan kudokseen kohtalaisen adheesiokykyisten ominaisuuksiensa ansiosta. Novobone®-granulaatteja voidaan käyttää myös yhdessä GBR-kalvon kanssa. DM:ää saavat käyttää vain pätevät ja asianmukaisesti koulutetut hammaskirurgit.”

- Novobone® Granule on käytetty vallan erilaisia materiaaleja kuin Adaptos® -laitteessa. SSCP-raportin perusteella on nähtävissä, miten valmistaja on käyttänyt vastaavana laitteena toisen valmistajan laitetta, jossa on vastaavan lainen käyttötarkoitus sekä tekniset, biologiset ja kliiniset ominaisuudet täsmäävät. (NovoBone SSCP)
- B.Bone
 - Riskiluokituksen III omaava ei-aktiivinen ortopedinen synteettinen luukudossiirre, implantti. Neljä mallia: blokki, sylinteri, kiila sekä rae (granulaatti). Päämateriaaleina ~85% hydroksiapataattia (HA) ja ~15% betatrikalsiumfosfaattia (β -TCP). Raportissa yleisenä materiaaluokituksena b.Bone® on ”sintraamattomasta keraamisesta materiaalista valmistettu luusiirännäinen, joka on saatu rottinkipuun biomorfisesta muuntumisesta”. Laitteen suorituskyvyn ja turvallisuuden todentamiseksi on käynnissä kaksi kliinistä tutkimusta. Tutkimukset on aloitettu ennen markkinoille saattamista tuotteen turvallisen käytön sekä suorituskyvyn todentamiseksi. Raportissa on nähtävillä kliinisten tutkimusten kohdistuvan usealle eri luulle/luupuutosalueelle. Erillisenä huomiona haluan nostaa eläinkokeiden hyödyntämisen kliinisten hyötyjen todentamisessa. Edellä mainitut kliiniset tutkimukset ovat laitteen markkinoille saattamisenkin jälkeen edelleen käynnissä. Raportin mukaan kliinisiin tutkimuksiin on tähän mennessä osallistunut yhteensä 78 potilasta, jotka ovat kaikki yli 18 vuotiaita aikuisia, jotka eivät raskaana tai imettäviä naisia. Laitteelle määritellyt käyttötarkoitukset käännöksenä Italiasta Suomeksi: ” b.Bone® on tarkoitettu käytettäväksi luusiirännäisissä sellaisten luun tyhjätilojen ja aukkojen hoitoon, jotka eivät ole luun

rakenteen vakauden kannalta luontaisia. b.Bone® on tarkoitettu kirurgisesti aiheutettujen tai trauman aiheuttamien luupuutosten hoitoon. b.Bone on tarkoitettu implantoitavaksi luuston tyhjätiloihin tai aukkoihin luun korvikkeeksi raajoissa ja lantiossa." (b.Bone SSCP)

- Sterify Gel
 - Geelimäinen rakenne, määritelty käytettävän peridontiitin hoitoon. Laitteen ominaisuudet sekä valmistusmateriaali hyvinkin eroavaainen verrattuna toimeksiantajan laitteeseen. (Sterify Gel SSCP)
- RegenOss / MaioRegen
 - Materiaaleina käytetty eläinperäistä kollageenia sekä magnesiumilla kyllästettyä hydroksiapatiittia (HA). Markkinoille saattamisen jälkeiset kliiniset tiedot sekä kliiniset tutkimukset ja tieteelliset julkaisut sisältävät yhteensä 859 potilastapausta. Kliinisissä tutkimuksissa, osana PMS-analyysiä hydroksiapatiittia sisältävistä luukudossiirteistä selkärangan fuusioleikkauksissa valmistaja toteaa laitteen turvallisen käytön. Tutkimuksessa kokonaispotilasmäärä 115, joissa 24 tapauksessa on ollut käytössä RegenOss synteettinen luukudossiirre. (RegenOss SSCP)

7 VAIHTOEHDOT LAAJAN KÄYTTÖTARKOITUKSEN MÄÄRITTÄMISEKSI

Asetuksen mukainen laitteiden vastaavanlaisuuden osoittaminen tulisi todentaa laitteella, jonka biologiset, tekniset sekä kliiniset ominaisuudet sekä laitteiden määritellyt käyttötarkoitukset ovat mahdollisimman lähellä toisiaan ja vaatii tämän lisäksi muitakin perusteluja. Laitteiden, jotka ovat FDA:n hyväksymiä Yhdysvaltojen markkinoilla, käyttäminen vastaavanlaisuuden osoittamiseksi asetuksen mukaan on hankalaa, ellei jopa mahdotonta. FDA:n hyväksyntäkäytännöt poikkeavat asetuksen käytännöistä, joten asetuksen mukainen vastaavanlaisuus on erittäin hankala todentaa. Vaikeutta todentamisessa lisää teknisten, biologisten sekä kliinisten ominaisuuksien vastaavanlaisuuden osoittaminen, niiden ollen suurimmalta osin yrityssalaisuuksia eikä julkista tietoa.

Vastaavuuden perusteleminen kilpailevalla lääkinnällisellä laitteella on erittäin hankalaa, laitteen teknisien, biologisten sekä kliinisten ominaisuuksien tarkempien tietojen ollessa pitkälti yrityssalaisuuksia. Ominaisuuksien ollessa riittävän samankaltaiset eikä niiden turvallisuudessa tai suorituskyvyyssä ole kliinisesti merkittävää eroa, voinee laitteesta saamatta jääneet tiedot vastaavuuden osoittamiseksi osoittaa tieteellisin artikkelein tai -tutkimuksin. Muutoin laitteen kliininen arviointi tulee suorittaa 61 artiklan sekä liitteen XIV A osan mukaisesti. Toimeksiantajan tulee laitteelleen suorittaa kliiniset tutkimukset asetuksen vaatimusten mukaisesti, sillä se ei kyseessä olevan tutkimuksen perusteella täytä kriteerejä kliinisten tutkimusten välttämiseksi. MDR alaisia laitteita markkinoilla on vähän ja niiden ominaisuudet sekä materiaalit eivät ole toimeksiantajan laitteen kanssa samanlaisia. Vastaavuuden osoittamiseksi valmistajan, tässä tilanteessa toimeksiantajayrityksen, tulisi perustella eroavaisuudet laitteiden välillä toisenlaisin keinoin, jolloin vastaavuuden osoittaminen saattaa koitua turhan työlääksi tavaksi perustella laitteen turvallinen käyttö.

Asetuksen mukainen laaja määritelty käyttötarkoitus tulee osoittaa kliinisin arvioin sekä laitteen ollessa asetuksen määritelmien mukaisesti luokan III implantoitava lääkinnällinen laite, kliinisin tutkimuksin osoittaen laitteen täyttävän asetuksen yleiset turvallisuus- ja suorituskyyvaatimukset.

Pitkän kaavan mukaan asetuksen vaatimusten osoittaminen vaatisi valmistajan todentavan laitteen käyttötarkoituksessa määritellyt asiat. Jokainen määritelty käyttökohde on todennettava kliinisessä arviossa täyttäen yleiset turvallisuus- ja suorituskyykyvaatimukset sekä suorittaa laitteelle kliiniset tutkimukset, ottaen huomioon laitteelle määritellyt käyttötarkoitukset. Tällöin valmistajan tulee kulkea pitkä ja kivinen todentaakseen laitteen mahdollisimman laajan käytön kehon eri osissa. Pohjimmillaan on kuitenkin kyse laitteen turvallisen käytön varmistamisesta, niin potilaalle kuin jokaiselle laitteen käyttöön osallistuvalla henkilökunnallekin. Eritoten laitteen valmistajalle laitteen turvallisen käytön todentaminen ja vakuuttaminen luo turvallisuuden tunnetta sekä kasvattaa uskoa oman laitteensa suorituskyykykyyteen. Kuvailevin sanonta laitteen turvallisuuden- sekä suorituskyykyyn osoittamisen kliinisellä arviolla sekä kliinisin tutkimuksin olevan pitkä matka markkinoille saattamiseksi, mutta varmasti sitäkin palkitsevampi ja vakuuttavampi niin valmistajalle, kuin organisaatiolle joka laitteen hankkii käytettäväksi toimenpiteisiinsä.

Mahdollisena vaihtoehtona olisi osoittaa jo laillisesti markkinoilla olevan laitteen vastaavan kyseessä olevaa laitetta käyttötarkoituksineen. Laitteiden vastaavat ominaisuudet tulee osoittaa asetuksessa määritellyin vaatimuksin. Mikään laite ei tosin ole toisensa kanssa täysin samankaltainen, joten nämä pienet eroavaisuudet tulee myös osoittaa valmistajan todentaakseen eriävän ominaisuuden olevan turvallinen käyttää. Laitteiden ominaisuuksien tulee olla riittävissä määrin samankaltaiset, mikä on allekirjoittaneen mielestä rajana erittäinkin häilyvä ja jättää paljon tulkinnan varaa.

Kliininen arviointi voi perustua jo markkinoilla olevaan lääkinnälliseen laitteeseen, joten samankaltaisuuden osoittaminen laitteen kanssa, joka on markkinoilla direktiivin vaatimusten mukaisesti, voinee olla myös mahdollista. Tässä on kuitenkin otettava huomioon direktiivin sekä asetuksen väliset laitteiden turvallisuus- sekä suorituskyykyvaatimuseroavaisuudet, vaikkakin eroavaisuudet käyttötarkoituksen määrittämisen vaatimuksista direktiivin ja asetuksen välillä eivät vaikuta olevan kovinkaan suuret. Laitteen voi myös asettaa markkinoille käyttötarkoituksen ollessa suppeampi ja käyttää omaa laitetta vastaavana laitteena todentaakseen kliinisin tutkimuksin laitteen käytön olevan turvallista sekä sen olevan suo-

rituskyvyltään valmistajan määräyksien mukainen muissa kehon osissa. Euroopan komission internetsivuilta löytyy lääkinnällisten laitteiden koordinoitiryhmän (Medical Device Coordination Group lyh. MDCG) hyväksymiä ohjeistuksia eri MDR osa-alueisiin, joista voi saada apua esimerkiksi kliinisten tutkimusten suorittamiseen. (European Commission n.d.)

Jos laitteiden vastaavanlaisuus on osoitettavissa, tulee asianomaisen laitteen käyttötarkoitus määritellä vastaavan laitteen mukaiseksi. On tärkeää, että vastaavaksi laitteeksi osoitettu laite on saatettu markkinoille asetuksen mukaisesti, jolloin laitteen kliininen arviointi varmasti täyttää asetuksen turvallisuus- ja suorituskyyvaatimukset. Valmistajan on kuitenkin suoritettava laitteelleen kliiniset tutkimukset, ellei kliininen arviointi ole suoritettu asetusten mukaisesti. Tästä syystä olisi valmistajan eduksi löytää Eudamedin tietokannasta vastaavaksi osoitettava MDR mukaisesti markkinoilla oleva laite, jolloin myöskään kliinisiä tutkimuksia ei olisi välttämätöntä suorittaa. Laitteen ollessa vanhan direktiivin tai FDA:n vaatimusten mukaan saatettuna markkinoilla, tulee valmistajan kriittisesti huomioida laitteiden saatavilla olevat tiedot, jotta

- Lääkinnällisten laitteiden asetuksen liitteen XIV A osan 3 kohdan mukaiset vaatimukset
- 61 artiklan sekä liitteen XIV A osan kliinisen arvioinnin vaatimukset
- Sekä asetuksen yleiset turvallisuus- ja suorituskyyvaatimukset tulevat osoitettua ja todennettua.

Yhdysvaltojen markkinoille haetaan 510(k) -hyväksyntäprosessilla, jossa uutta laitetta verrataan predikaatiksi valittuun laitteeseen, joka on laillisesti Yhdysvaltojen markkinoilla oleva lääkinnällinen laite, joka voidaan todeta asianomaisen laitteen olevan olennaisesti vastaava asianomaisen laitteen kanssa. Laitteiden kliiniset, biologiset sekä tekniset ominaisuuserot tulee osoittaa kliinisillä tutkimuksilla tai tieteellisillä artikkeleilla. Annetut tiedot tulee olla alan viimeisintä tietoa. Näin ollen Yhdysvaltojen markkinoilla olevaa tuotetta on erityisen hankala käyttää osoittaakseen laitteen olevan vastaavanlainen laite lääkinnällisen laitteen asetuksen mukaisesti.

Yhdysvaltojen markkinoiden voisi nähdä olevan vaihtoehtoista mutkattomaa tie laajan käyttötarkoituksen määrittämiseksi. Markkinoille saattaminen suoritetaan

Yhdysvalloissa pääsääntöisesti menetelmällä, jossa laillisesti markkinoilla oleva laite todetaan hakemuksen yhteydessä olevan, hieman samalla tavalla kuin asetuksenkin mukaan, olennaisesti vastaava laite reguloitavan laitteen kanssa. Vastaavasta laitteesta käytetään termiä "predikaattilaitte". Kuten asetuksenkin vaatimuksien mukaan, niin myös FDA:lle tulee perustella predikaattilaitteen olevan ominaisuuksiltaan sekä käyttötarkoitukseltaan vastaava laite markkinoille hapuilevan laitteen kanssa. Predikaattilaitteessa käytettyjen materiaalien ja komponenttien ollessa todennetusti samankaltaiset markkinoille pyrkivän laitteen kanssa, tämä riittää todennukseksi laitteen turvallisuudesta ja suorituskyvystä. Predikaattilaitteita voi olla useampikin, jos markkinoille saatettavan laitteen ominaisuuksista on eroavainen predikaattilaitteen kanssa. Tämä eroavaisuus voidaan toki myös todentaa myös muulla tavalla kuten kliinisin tutkimuksin. FDA:n 510(k) hyväksyntähakemusten joukosta valmistajan Synthes laite ChronOs® Composite on käytetty samoja materiaaleja kuin Adaptos® on käytetty näin ollen sen olevan erinomainen vaihtoehto predikaattilaitteeksi.

8 JOHTOPÄÄTÖKSET

Kliinisen arvioinnin suorittamiseksi ja täten myös MDR turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten todentamiseksi betatrikalsiumfosfaatin (β -TCP) turvallisen käytön osoittaminen voisi olla yksi vaihtoehto, viitaten esimerkiksi b.Bonen laitteen kliinisiin tutkimuksiin sekä todentaa bioaktiivisen lasin, ja tässä tapauksessa poly(l-lactic-co-caprolactone):n turvallinen käyttö kliinisin tutkimuksin sekä tieteellisin tutkimuksin tai artikkelein. Näin ollen kaikki määritetyt käyttötarkoitukset tulee todentaa asetuksen vaatimusten mukaisesti. MDR vastaavaa lääkinnällistä laitetta ei Eudamedin lääkinnällisten laitteiden tietokannasta löydy, joten tätä kautta vastaavan laitteen käyttö kliinisen arvioinnin vaatimusten todentamiseksi ei ole mahdollista. Laitteiden RegenOss® sekä b.Bone® ovat aikaisemmin olleet laillisesti markkinoilla MDD:n vaatimusten mukaisina laitteina, joten se edesauttaa laitteiden siirtymistä MDR:n alaisiksi laitteiksi markkinoille verrattavissa uuteen markkinoille saatettavaan laitteeseen. On äärimmäisen hankalaa arvioida, riittävätkö b.Bonen® tekniset, biologiset sekä kliiniset ominaisuudet osoittamaan laitteen olevan tarpeeksi samankaltainen Adaptos® kanssa. Varmanpäälle pelatessa, toimeksiantajan tulee todentaa laitteellensa määrittelemänsä käyttötarkoitus tai käyttötarkoitukset kliinisellä arvioinnilla sekä suorittaa laitteelleen kliiniset tutkimukset ottaen huomioon laitteelle määritelty käyttötarkoitus tai -tarkoitukset.

Helppoisimpana vaihtoehtona vaikuttaisi olevan pyrkiä Yhdysvaltojen markkinoille ja käyttää predikaattilaitteena esimerkiksi Synthesin valmistamaa ChronOS® synteettistä luukudossiirrettä (510(k) Summary K071046), jonka valmistusmateriaaleina ovat, samoin kuin Adaptos® -siirteessäkin, β -TCP ja PLCL. ChronOS® on määritelty käytettäväksi vapaasti englannin kielestä käännettynä seuraavasti: ”Synthes ChronOS® Composite -komposiitti on tarkoitettu luisiin onteloihin tai aukkoihin, jotka eivät ole luisen rakenteen vakauden kannalta olennaisia. Synthes ChronOS® Composite on tarkoitettu kirurgisesti tai traumaattisen vamman seurauksena syntyneiden luisten puutosten hoitoon. Synthes ChronOS® Composite yhdistettynä autogeeniseen vereen ja/tai luuytimeen tai autograftiin on tarkoitettu käytettäväksi selkärangan posterolateraaliseen fuusioon. Kun ChronOS® Composite on asetettu luiseen aukkoon, se resorboituu ja korvautuu luulla paranemisprosessin aikana.”

9 POHDINTA

Lääkinnällisten laitteiden asetuksen mukaista lääkinällistä laitetta, jonka vastaavuus voitaisiin osoittaa asianmukaisen laitteen kanssa, on haastavaa. Asetuksen mukaan markkinoille saatettu laite ilmoitetaan ilmoitetun laitoksen toimesta Eudamedin tietokantaan. Eudamedin tietokannassa on opinnäytetyön kirjoittamisen hetkellä synteettisiä luukudossiirteitä neljä kappaletta, joista jokainen eroaa asianmukaisesta laitteesta joko teknisin, biologisin tai kliinisin ominaisuuksin. Toki valmistajalla on vaihtoehtona todentaa laitteensa olevan laitteiden vastaavuuden kliinisin tutkimuksin tai tieteellisin artikkelein olevan tehokkuudeltaan sekä turvallisuudeltaan vähintään verrattavissa olevaan laitteeseen.

MDD ja MDR väliset eroavaisuudet käyttötarkoituksen määrittämiseen liittyvien vaatimusten osalta ovat tämän tutkimuksen sivuselvityksenä pieniä, mutta voinee vaatia tarkempaa jatkoselvitystä. Saattaa olla mahdollista käyttää vastaavuuden osoittamiseen MDD mukaan todennettua laitetta vastaavuuden osoittamiseksi, mutta valmistajan on tässä huomioitava asetuksessa määritetyt vaatimukset. Tähänkin vaihtoehtoon vaikuttanee myös sama periaate toisen valmistajan laitteen pääsystä käsiksi teknisiin asiakirjoihin vastaavuuden todentamiseksi, mutta teoriassa näkisin edellä mainitun vaihtoehdon mahdolliseksi.

Yhdysvalloissa lääkinällisen laitteen markkinoille saattamisen, laitteesta ja sen riskiluokituksesta riippuen, ollessa yksinkertaisempaa, on täten kilpailukin markkinaosuudesta tällöin haastavampaa. Yhdysvaltojen markkinoiden ollessa tosin erittäin suuret, mutta markkinaosuudesta kilpailevien laitteiden määrän ollessa suurempi on laitteen erottuminen suuresta joukosta haasteellista. Euroopassa asettaessaan laitteensa markkinoille asetusten vaatimusten mukaisesti luo automaattisesti kilpailuedun direktiivin alaisien laitteisiin verrattuna. Asetuksen alaisia synteettisiä luukudossiirteitä on markkinoilla tällä hetkellä vain neljä, joista kaksi ovat käyttötarkoitukseltaan saman kaltaisia laitteita kuin Adaptos®, jolloin todennettaessa laitteen olevan turvallinen, laadunhallintajärjestelmän ja markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnankin lisäksi hyvän kokoisen markkinaosuuden haaliminen olisi, ainakin näin paperilla ajateltuna, todennäköisempää. Asetusten vaatimusten noudattaminen, markkinoille saattamisen jälkeenkin, on varmasti

työllistävämpää kuin aiemmin, mutta sitäkin palkitsevampaa ja ennen kaikkea kaikille osapuolille turvallisempaa. Näkisin asetuksen lääkinnällisistä laitteista vähentävän suuren lääkinnällisten laitteiden katastrofin mahdollisuuksien todennäköisyyttä. Kaiken keskiössä on kuitenkin usko omaan laitteeseen ja ilman sitä markkinoille saattaminen sekä siellä menestyminen on erittäin haasteellista.

Opinnäytetyön tutkimusta voidaan pitää onnistuneena tutkimuskysymyksiin kohdistuneiden vastauksien löytymisen seurauksena käyttäen tutkimukseen suunniteltuja menetelmiä. Tutkimuksellisen lähestymistavan valitseminen työhön oli haasteellista, mutta tapaustutkimus osoittautui lopputulokseenkin peilaten onnistuneeksi valinnaksi. Tiedonkeruu sekä tiedon analysoiminen kärjistyi tutkimuskysymyksien 1 ja 2 vastauksien löytämiseksi, joiden vastauksien analysoimisella tutkimuskysymykselle 3 löytyi myös vastaus. Jatkotutkimuksen aiheena voisi olla tutkia tarkemmin mahdollisuutta käyttää laillisesti markkinoilla olevaa MDD –laitetta vastaavana laitteena todentaakseen MDR vaatimukset.

Opinnäytetyössä on pyritty analysoimaan sekä tulkitsemaan lääkinnällisiin laitteisiin liittyvää lainsäädäntöä parhaan mukaan sekä lopputulokset ovat tutkijan oman tulkinnan varaisia. Tutkimus- ja arviointi- ja tiedonhakumenetelmiä on eettisesti sovellettu sekä työssä on pyritty käyttämään ajankohtaisia ja valideja tieteellisiä artikkeleja tiedon tueksi. Tutkimuksen suorittamiseksi on pyritty etsimään spesifin riskiluokan omaavalle implantoitavalle laitteelle eri mahdollisuuksia laajan käyttötarkoituksen määrittämiselle. Toimeksiantajan laite antoi tutkimukselle selkeät raamit, millaiselle lääkinnälliselle laitteelle tutkimuksessa laajan käyttötarkoituksen vaatimukset ovat, joten toimeksiantajaa ei voida pitää puolueellisena tekijänä tutkimuksen lopputulokseen.

LÄHTEET

Archunan, M. W. & Petronis, S. 2021. Bone Grafts in Trauma and Orthopaedics. Cureus 13(9): e17705. September 041 2021. Viitattu 14.1.2024. https://www.cureus.com/articles/62085-bone-grafts-in-trauma-and-orthopaedics?score_article=true#!/authors

Aro, H. 2022. Kun luumurtuma ei parane. Duodecim-lehti. 2022/138(1) 49-58. Viitattu 18.1.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo16627>

Asetus 745/2017. Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus lääkinnällisistä laitteista. Euroopan unionin virallinen lehti 20.3.2023. Viitattu 14.1.2024. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20230320>

Attia, A.K., Mahmoud, K., ElSweify, K., Batiteau, J & Labib, S. A. 2021. Donor site morbidity of calcaneal, distal tibial, and proximal tibial cancellous bone autografts in foot and ankle surgery. A systematic review and meta-analysis of 2296 bone grafts. Foot and Ankle Surgery volume 28, issue 6 August 2022 p. 680-690. Viitattu 20.1.2024. <https://www.sciencedirect.com.libproxy.tuni.fi/science/article/pii/S1268773121002010?via%3Dihub>

b.Bone 2024. Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP). 3.2.2024. PDF-dokumentti. Viitattu 2.4.2024 <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/api/documents/8b1a836f-916c-42c0-92ab-0102876ec24f>

Biomendex 2024. [1] Company. Verkkosivu. Viitattu 14.1.2024 <https://biomendex.com/company/>

Biomendex 2024. [2] Products. Verkkosivu. Viitattu 14.1.2024 <https://biomendex.com/products/>

Biomendex 2024. [3] Technology. Verkkosivu. Viitattu 14.1.2024 <https://biomendex.com/technology/>

CD Bioparticles 2024. Poly(Lactide-co-caprolactone)s. Verkkosivu. Viitattu 25.1.2024. <https://www.cd-bioparticles.net/poly lactide-co-caprolactones>

Cleveland Clinic 2021. Bone Crafting. Verkkosivu. Viitattu 18.1.2024. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/16796-bone-grafting>

Direktiivi 93/42/ETY Neuvoston direktiivi lääkinnällisistä laitteista. Euroopan unionin virallinen lehti 11.10.2007. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A01993L0042-20071011>

Dukle, A., Dhanashree, M., Joseph Nathanael, A., Loganathan, R. & Tae-Hwan, O. 2022. Can 3D-Printed Bioactive Glasses Be the Future of Bone Tissue Engineering? Polymers; Basel. 2022 Vol 14(8), 1627-1627. Viitattu 14.1.2024 <https://www.proquest.com/docview/2653025216?accountid=14242&parentSessionId=gVrizvk%2F2isTqtx1kN5HhfCM6sktiUqWjgkOh7rqNSs%3D&pq-origsite=primo>

Eudamed n.d. EUDAMED – European Database on Medical Devices. Devices/Systems/Procedure packs. Verkkosivu. Viitattu 18.1.2024. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/search-device>

European Commission n.d. Guidance – MCDG endorsed documents and other guidance. Verkkosivu. Viitattu 13.5.2024 https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en#sec8

Feng, X. 2009. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. Current Chemical Biology May 2009 1;3(2):189-196. Viitattu 18.1.2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20161446/>

Fimea 2021. Lääkinnällisiä laitteita koskeva uusi EU-asetus voimaan 26.5.2021. Verkkosivu. Viitattu 12.1.2024. <https://fimea.fi/-/laakinnallisia-laitteita-koskeva-uusi-eu-asetus-voimaan-26.5.2021>

Fimea 2023. Lääkinnällisten laitteiden asetusten siirtymäaikoja pidennettävä muutosasetus tullut voimaan. Verkojulkaisu. Viitattu 12.1.2024 <https://www.fimea.fi/-/laakinnallisten-laitteiden-asetusten-siirtymaikoja-pidennettava-muutosasetus-tullut-voimaan>

Healthtech Finland 2024. Lääkinnällisten laitteiden asetus vahvistaa luottamusta ja potilasturvallisuutta – EU-asetuksen siirtymäajat velvoittavat valmistajia jo tänä keväänä. Verkkosivu. Viitattu 12.1.2024. <https://healthtech.teknologiateollisuus.fi/ajankohtaista/laakinnallisten-laitteiden-asetus-vahvistaa-luottamusta-ja-potilasturvallisuutta-eu>

Himed 2024. Synthetic Bone Grafting: An Overview of the Process, Terms, and Materials. Verkkosivu. Viitattu 14.1.2024. <https://www.himed.com/blog/synthetic-bone-grafting-process-definition-materials>

Huang, J., Zhang, L., Chu, B., Peng, X. & Tang, S. 2011. Repair of bone defect in caprine tibia using a laminated scaffold with bone marrow stromal cells loaded poly (L-lactic acid)/β-tricalcium phosphate. Artificial Organs 2011 January 35(1) p.49-57. Viitattu 25.1.2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946293/>

Jyväskylän yliopisto 2015. Tapaustutkimus. Verkkosivu. Viitattu 14.5.2024 <https://koppa.jyu.fi/avoimet/hum/menetelmapolkuja/menetelmapolku/tutkimus-strategiat/tapaustutkimus>

Laki lääkitäinnällisistä laitteista 719/2021. Viitattu 14.5.2024. <https://finlex.fi/fi/laki/alkup/2021/20210719>

Novobone® Granules 2022. Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica. 27.1.2022. PDF-dokumentti. Viitattu 5.4.2024. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/api/documents/0492529d-9307-44e4-8d18-253a6543ffb8>

Papageorgiou, S. N., Papageorgiou, P. N., Deschner, J & Götz, W. 2016. Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: Systematic review and network

meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. Viitattu 18.1.2024. <https://www.sciencedirect.com.libproxy.tuni.fi/science/article/pii/S0300571216300458?via%3Dihub>

RegenOss® Ortho 2021. Summary of Safety and Clinical Performance for RegenOss Devices. 15.12.2021. PDF-dokumentti. Viitattu 23.4.2024

Saaranen-Kauppinen, S. & Puusniekka, A. 2006. Tapaustutkimus. KvaliMOTV - Menetelmäopetuksen tietovaranto. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietovaranto. Viitattu 14.5.2024. https://www.fsd.tuni.fi/menetelmaopetus/kvali/L5_5.html

Sterify® Gel 2023. Summary of safety and clinical performance (SSCP). 3.1.2023. PDF-dokumentti. Viitattu 23.4.2024. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/api/documents/8430ef43-e6eb-45be-99b4-d950064770e4>

U.S. Food and Drug Administration 2023 [1]. CFR – Code of Federal Regulations Title 21, Volume 8, Part 807 Establishment Registration and Device Listing for Manufacturers and Initial Importers of Devices. Verkkosivu. Viitattu 10.4.2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=807&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.5.5>

U.S. Food and Drug Administration 2024. Overview of Device Regulation. Verkkosivu. Viitattu 10.4.2024 <https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/overview-device-regulation>

U.S. Food and Drug Administration 2023. [2] Premarket Notification 510(k). Verkkosivu. Viitattu 10.4.2024 <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/premarket-notification-510k>

U.S. Food and Drug Administration 2014. The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)] Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. PDF-dokumentti. Viitattu 13.4.2024. <https://www.fda.gov/media/82395/download>

Valtanen, R. S., Yang, Y. P., Gurtner, G. C., Maloney, W. J. & Lowenberg, D. W. 2020. Synthetic and Bone tissue engineering graft substitutes: What is the future? International Journal of the Care of the Injured. Viitattu 18.1.2024. [https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(20\)30621-5/fulltext](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(20)30621-5/fulltext)

Vuori, J. n.d. Tapaustutkimus. Verkkojulkaisu. Viitattu 14.5.2024 <https://www.fsd.tuni.fi/fi/palvelut/menetelmaopetus/kvali/tutkimusasetelma/tapaustutkimus/>

510(k) Summary K071046 2007. PDF-dokumentti. Viitattu 20.4.2024. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/K071046.pdf