



Osaamista
ja oivallusta
tulevaisuuden
tekemiseen

Marjut Salovaara

Lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaikutus implantoitavan laitteen ja val- mistajan dokumentaatioon

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Hyvinvointi- ja terveysteknologia

Insinöörityö

28.9.2019

Tekijä Otsikko	Marjut Salovaara Lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaikutus implantoitavan laitteen ja valmistajan dokumentaatioon
Sivumäärä Aika	46 sivua 28.9.2019
Tutkinto	insinööri (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Tieto- ja viestintätekniikka
Ammatillinen pääaine	Hyvinvointi- ja terveysteknologia
Ohjaajat	Omistaja, TkT, Jani Virtanen. MDS Finland Oy Yliopettaja Matti Fischer. Metropolia AMK
<p>Lääkinnälliset laitteet ovat olennainen osa terveydenhuoltoa. Lääkinnällisten laitteiden markkinoille tuloa säädellään direktiiveillä, laeilla ja standardeilla, joita noudattamalla laitteen valmistaja osoittaa vaatimustenmukaisuuden. Euroopan unionin alueella lääkitäiden laitteiden lainsäädäntö pohjautuu tällä hetkellä kolmeen direktiiviin, jotka ovat viime vuosina osoittautuneet vajavaisiksi ja vanhentuneiksi potilasturvallisuutta vaarantaneiden tapauksen seurauksena. Vuonna 2017 Euroopan unioni julkaisi kaksi uutta asetusta edellä mainittujen direktiivien korvaamiseksi. Sen tavoitteena oli lainsäädännön päivittäminen nykyaikaisemmaksi. Asetuksista toinen on lääkitäiden laitteiden asetus, ja se astuu voimaan 26. toukokuuta 2020.</p> <p>Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli lääkitäiden laitteiden ja valmistajan dokumentaation päivittäminen lääkitäiden laitteiden asetuksen vaatimusten mukaiseksi MDS Finland Oy:n asiakasyritykselle Medtentia International Oy:lle. Medtentia International on kehittämässä implantoitavaa, eli ihmiskehon sisälle asennettavaa, laitetta mitraaliläpän vuodon ja käänteisvirtauksen korjaamiseen.</p> <p>Työ toteutettiin muokkaamalla laitteen valmistajan olemassa olevan laadunhallintajärjestelmän dokumentteja sekä tuottamalla uutta dokumentaatiota lääkitäiden laitteiden asetuksen vaatimusten mukaisesti. Työn teoriaosa käsittelee lääkitäiden laitteiden direktiiviä sekä tulevaa asetusta. Teoriaosassa käydään läpi myös lääkitäiden laitteiden määrittely sekä vaatimustenmukaisuuden osoittamisen prosessi ja käsitellään asetuksen tuomia muutoksia. Käytännön osuudessa kerrotaan valmistajan dokumentaation päivityksestä sekä muutosten käyttöönnotosta ja siihen liittyvistä prosesseista.</p> <p>Lopputuloksena syntynyt dokumentaatio auditoidaan ilmoitetun laitoksen toimesta ennen asetuksen voimaantulusta. Tämä saattaa tuoda muutoksia tehtyyn dokumentaatioon. Opinnäytetyössä päivitetty dokumentaatio antaa valmistajalle hyvän pohjan asetuksen vaatimusten täyttämiseksi ja ohjaa laitteen suunnittelussa ja kehityksessä muodostuvaa dokumentaatiota, jolla vaatimustenmukaisuus voidaan myöhemmin osoittaa.</p>	
Avainsanat	Lääkitäiden laitteiden asetus, lääkitäinen laite, implantoitava laite

Author Title Number of Pages Date	Marjut Salovaara The impact of the Medical Device Regulation to an implantable device and manufacturer's documentation 46 pages 28 September 2019
Degree	Bachelor of Engineering
Degree Programme	Information and Communication Technology
Professional Major	Health Technology
Instructors	Jani Virtanen, Owner, D.Sc. (Tech.). MDS Finland Oy Matti Fischer, Principal Lecturer. Metropolia UAS
<p>Medical devices are essential part of healthcare. Placing of medical devices on the market are regulated with directives, laws and standards and manufacturers will demonstrate conformity by complying with them. Legislation of medical devices are at the moment based on three directives in the European Union which are proved outdated and insufficient in recent years due to several cases that have endangered patient safety. In 2017, the European Union published two new regulations replacing the aforementioned directives, with the aim of updating the legislation to a more modern one. The second is the Medical Device Regulation, which will enter into force on 26 May 2020.</p> <p>The purpose of this thesis was to update the medical device and manufacturer's documentation of Medtentia International Oy, a client company of MDS Finland Oy, to meet the requirements of the Medical Device Regulation. Medtentia International is developing an implantable device, that is, a device installed inside the human body, for mitral valve leakage and reverse flow.</p> <p>The work was done by modifying the device manufacturer's existing quality management system documentation and by producing new documentation in accordance with the Medical Device Regulation requirements. The theoretical part of the thesis deals with the Medical Devices Directive and the future Regulation. The theory section also discusses the definition of a medical device and the process of demonstration of conformity and discusses the changes introduced by the Regulation. The practical section describes how the update of the manufacturer's documentation was made and how the changes will be implemented and the related processes.</p> <p>The resulting documentation will be audited by a Notified Body before the Regulation enters into force. This may result in changes to the documentation made. The updated documentation in this thesis provides the manufacturer with a good basis for meeting the requirements of the Regulation and guides the documentation created during the design and development of the device for later demonstration of conformity.</p>	
Keywords	Medical Device Regulation, medical device, implantable device

Sisällys

Lyhenteet

1	Johdanto	1
2	Lääkinnällisten laitteiden sääntely Euroopassa	2
2.1	Vaatimustenmukaisuus ja CE-merkintä	3
2.2	Lääkinnällisten laitteiden direktiivi	4
2.3	Lääkinnällisten laitteiden asetuksen muodostuminen	5
2.4	Lääkinnällisten laitteiden asetus	6
3	Lääkinnällisten laitteiden määrittely	8
3.1	Lääkinnällinen laite	8
3.2	Lääkinnällisten laitteiden luokittelu	9
3.3	Implantoitava laite	10
4	Lääkinnällisten laitteiden turvallisuus ja laatu	11
4.1	Riskinhallinta	11
4.2	Laadunhallinta	13
5	Lääkinnällisten laitteiden asetuksen tuomat muutokset	14
5.1	Soveltamisala	14
5.2	Laadunhallinta	15
5.3	Laitteiden turvallisuus	16
5.4	Dokumentaatio	26
6	Valmistajan ja laitteen dokumentaation päivitys	29
6.1	GAP-analyysi	30
6.2	Laadunhallinta	32
6.3	Turvallisuus	33
6.4	Dokumentaatio	36
7	Muutosten käyttöönottoaminen	39

8 Yhteenveto

41

Lähteet

44

Lyhenteet

AIMDD	Active Implantable Medical Device Directive. Aktiivisista implantoitavista lääkinnällisistä laitteista annettu direktiivi.
CER	Clinical Evaluation Report. Kliinisen arvioinnin raportti.
CIP	Clinical Investigation Plan. Kliinisen tutkimuksen suunnitelma.
EUDAMED	European Database on Medical Devices. Eurooppalainen lääkinnällisten laitteiden tietokanta.
GSPR	General Safety and Performance Requirements. Yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset.
ISO	The International Organization for Standardization. Kansainvälinen standardointiorganisaatio.
IVD	in vitro -diagnostiikka.
IVDR	<i>in vitro</i> -diagnostic medical device regulation. <i>in vitro</i> -diagnostiikkaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden asetus.
MEDDEV	MEDical DEvice directive guidelines. Läkinnällisten laitteiden direktiivien ohjeistukset.
MDD	Medical Device Directive. Läkinnällisten laitteiden direktiivi.
MDR	Medical Device Regulation. Läkinnällisten laitteiden asetus.
N/A	Not Applicable. Ei sovellettavissa.
PMCF	Post-Market Clinical Follow-up. Markkinoille saattamisen jälkeinen kliininen seuranta.

PRRC	Person Responsible for Regulatory Compliance. Säännösten noudattamisesta vastaava henkilö.
PSUR	Periodic Safety Update Report. Määräaikainen turvallisuuskatsaus.
SOP	Standard Operating Procedure. Vakiotoimintamenettely.

1 Johdanto

Lääkinnällinen laite -termi kattaa laajan kirjon tuotteita, aina laastareista sydämentahdistimeen ja monimutkaisiin kuvantamislaitteisiin. Lääkinnälliset laitteet koko kirjossaan ovat olennainen osa terveydenhuoltoa. Lääkinnällisten laitteiden markkinoilletuloa säädelään direktiiveillä, laeilla ja standardeilla, joita noudattamalla laitteen valmistaja osoittaa vaatimustenmukaisuuden. Viime vuosina on kuitenkin tullut esille ikäviä tapauksia, jotka ovat tuoneet ilmi näiden säännösten vajavaisuuden. Ikävät tapahtumat liittyvät erityisesti implantoitaviin, eli ihmiskehon sisään sijoitettaviin laitteisiin. Julkisuudessakin paljon käsitellyt tapaukset Poly Implant Prothesen (PIP) -rintaimplanteista ja metalli-metalli-lonkkaproteeseista laskivat potilaiden, kuluttajien ja terveydenhuollonammattilaisten luottamusta lääkinnällisiin laitteisiin. Myös tieteellinen ja teknologinen kehittyminen, kuten esimerkiksi älymateriaalit ja tekoäly, ovat jättäneet säännökset jälkeensä. (European Commission^a n.d.)

Euroopan Unionin alueella lääkinnällisten laitteiden lainsäädäntö pohjautuu kolmeen direktiiviin: lääkinnällisten laitteiden direktiiviin (MDD), aktiivisten implantoitavien lääkinnällisten laitteiden direktiiviin (AIMDD) ja *in vitro* -diagnostiikkaan käytettävien lääkinnällisten laitteiden direktiiviin (IVD). Vuonna 2017 Euroopan unioni julkaisi uudet asetukset edellä mainittujen direktiivien korvaamiseksi vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa tavoitteenaan lainsäädännön päivittäminen nykyaikaisemmaksi. Asetuksia laadittiin kaksi: lääkinnällisten laitteiden asetus (MDR) ja *in vitro* -diagnostiikkaan käytettävien lääkinnällisten laitteiden asetus (IVDR). Lääkinnällisten laitteiden asetus sisältää sekä MDD:n että AIMDD:n. Uusilla asetuksilla Euroopan unioni haluaa parantaa lääkinnällisten laitteiden turvallisuutta sekä potilaille että käyttäjille, ja varmistaa, että laitteiden valmistajat tuottavat laadukkaita, turvallisia ja tehokkaita laitteita markkinoille. Nämä asetukset tulevat siirtymäajan jälkeen voimaan, ja valmistajien on tällöin noudatettava kokonaisuudessaan asetusten vaatimuksia. Siirtymäaika lääkinnällisille laitteille päättyy 26. toukokuuta 2020 ja IVD-laitteiden osalta 26. toukokuuta 2022. (European Commission^a n.d.)

Tässä insinööriyössä kartoitetaan ja toteutetaan lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaatimat muutokset implantoitavan laitteen ja laitteen valmistajan dokumentaatioon. Työn tilaajana toimii MDS Finland Oy, joka tarjoaa asiantuntijapalveluita lääkinnällisten laitteiden ja tarvikkeiden valmistajille. Yrityksen palveluihin kuuluvat muun muassa

tuotekehitysprojektit ja laadunhallintajärjestelmien rakentaminen. Insinööritö tehdään MDS Finland Oy:n asiakkaalle Medtentia International Oy:lle, joka kehittää implantoitavaa laitetta mitraaliläpän käänteisvirtauksen tai vuodon korjaukseen. Laitteen ollessa vielä tuotekehitysvaiheessa, kaikkea tarvittavaa dokumentaatiota vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen ei ole olemassa. Tässä insinööritössä tehdään olemassa olevasta dokumentaatiosta lääkinnällisten laitteiden asetuksen mukainen ja tarvittava muu dokumentaatio valmistellaan niin pitkälle kuin mahdollista.

Insinööritö toteutetaan toiminnallisena opinnäytetyönä, jossa kartoitetaan lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaatimukset laitteen ja valmistajan dokumentaatioon ja toteutetaan tarvittavat muutokset. Työssä käytetään GAP-analyysia vertaamaan olemassa olevaa yrityksen ja laitteen dokumentaatiota uuden lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaatimuksiin. GAP-analyysin avulla kartoitetaan, mikä on yrityksen lähtötilanne verrattuna haluttuun tavoitetilaan ja puutteiden pohjalta toteutetaan muutokset dokumentaatioon.

2 Lääkinnällisten laitteiden sääntely Euroopassa

Lääkinnällisten laitteiden markkinointia ja myyntiä valvotaan ja säädellään markkina-aluekohtaisesti, esimerkiksi EU:n talousalueella pätevät EU:n säädökset, Yhdysvalloissa terveysministeriön (Food and Drug Administration, FDA) ohjeet ja Australiassa terveysministeriön (Therapeutic Goods Administration, TGA) säädökset. EU:n säädökset ja FDA:n ohjeet ovat merkittävimmät järjestelmät maailmalla lääkinnällisten laitteiden vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa (Pöyhönen ym. 2002). Tässä insinööritössä keskitytään EU:n talousalueen säädöksiin. Tässä luvussa käydään ensin läpi EU:n talousalueen vaatimustenmukaisuuden osoittamisprosessi, jonka jälkeen kuvataan tällä hetkellä lääkinnällisten laitteiden säätelyä ohjaavan direktiivin sisältöä ja käydään läpi siinä esiintyneitä puutteita. Seuraavaksi käsitellään uuden asetuksen muodostumista ja tapahtumia, jotka ovat vaikuttaneet sen syntyyn. Lopuksi käydään läpi uuden asetuksen sisältöä ja sen tuomia muutoksia.

2.1 Vaatimustenmukaisuus ja CE-merkintä

Euroopan unionin lainsäädäntö ja siihen liittyvät lääkinnällisten laitteiden ohjeistukset määrittelevät EU:n talousalueella lääkinnällisten laitteiden tuloa markkinoille. Lääkinnällisten laitteiden direktiivit määrittävät sen tavoitetason, jolle EU-maiden on lainsäädännöllisesti yllettävä. Laitteiden valmistajien on osoitettava noudattavansa direktiivien ja kansallisten lakien vaatimuksia huolellisella dokumentoinnilla ja tarpeellisilla testeillä laitteen suunnittelun ja kehityksen aikana. Näin toimiessaan he voivat saada laitteelleen CE-merkinnän, joka on edellytys laitteen markkinoinnille EU:n alueella. CE-merkintä on valmistajan vastuulla eikä varsinaista lupamenettelyä Euroopassa ole. Korkeamman riskiluokan laitteissa on kuitenkin pakollista käyttää puolueettoman kolmannen osapuolen, eli ilmoitetun laitoksen (Notified Body) arviointia vaatimustenmukaisuuden osoittamisessa. Lääkinnällisten laitteiden asianmukaisuuden valvontaa hoitaa toimivaltainen viranomainen (Competent Authority), joka on nimetty jokaisessa EU:n jäsenvaltiossa. Suomessa toimivaltainen viranomainen on tällä hetkellä Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto Valvira. Vuoden 2020 alusta terveysteknologian valvonnan on kuitenkin tarkoitus siirtyä Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimeaan. (Ståhlberg 2015; Holmalahti 2018.)

Vaatimustenmukaisuuden osoittamiseksi valmistajan tulee täyttää tuotteeseen sekä valmistajaan liittyvät vaatimukset, jotka on esitetty lainsäädännössä. Nämä vaatimukset tulee tunnistaa ja valmistajan on pystyttävä perustelevaan, jos joku vaatimus ei häntä tai tuotetta kosketa. Vaatimusten täyttämiseksi valmistaja voi nojautua yhdenmukaistettuihin standardeihin. Yhdenmukaistetut standardit ovat kansainvälisiä standardeja, jotka tukevat kansallista lainsäädäntöä yksityiskohtaisemmilla ohjeilla ja jotka valtiot ovat hyväksyneet käyttöönsä. Kun valmistaja on vakuuttunut, että kaikki vaatimukset on osoitettu dokumentoinnilla ja testeillä, niin valmistaja allekirjoittaa vaatimustenmukaisuusvakuutuksen ja tekee CE-merkinnän laitteeseen sekä laiterekisteröinnin toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos laite on korkeamman riskiluokan laite, se vaatii ennen CE-merkintää ilmoitetun laitoksen arvioinnin. Valmistajan tulee laitteen elinkaaren ajan pitää dokumentointia ajan tasalla ja saattaa se pyydettyä toimivaltaisen viranomaisen arviotavaksi. Vaikka lääkinnällisten laitteiden säätely on vahvasti ylhäältäpäin ohjattua laeilla ja säädöksillä, on valmistajalla kuitenkin lopullinen vastuu laitteen turvallisuudesta, laadusta ja suorituskyvystä. (Ståhlberg 2015.)

2.2 Lääkinnällisten laitteiden direktiivi

Lääkinnällisten laitteiden direktiivi julkaistiin vuonna 1993 ja seuraavana vuonna siitä tuli kansallinen laki Euroopan unionin jäsenvaltioissa. Lääkinnällisten laitteiden direktiiviä on sittemmin muokattu ja siihen on tehty lisäyksiä, jotta se saataisiin paremmin vastaamaan laitteiden kehitystä. Suomessa laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (629/2010) sisältää uusitun direktiivin säännökset ja se tuli voimaan 1.7.2010, ja samalla edellinen laki (1505/1994) kumottiin. (Neuvoston direktiivi 93/42/ETY; Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 629/2010.)

Lääkinnällisten laitteiden direktiivissä on 23 sivua ja 43 sivua liitteitä. Suurin artiklanumero direktiivissä on 23. Direktiivi määrittää vaatimukset artikloina ja liitteissä on määriteltä yksityiskohtaisemmat ohjeet. Direktiivin liitteessä I on esitetty lääikinnällisiä laitteita koskevat olennaiset vaatimukset, liitteissä II - VIII esitetään vaatimustenmukaisuuden arvioinnin menettelypolut, liite IX esittää laitteiden luokitukseen liittyvät säännöt, liite X puolestaan määrittelee klinisen arvioinnin menettelyä, liite XI nimeää vähimmäisvaatimukset ilmoitettujen laitosten nimeämiselle ja liite XII osoittaa CE-merkinnän toteutuksen. (Neuvoston direktiivi 93/42/ETY.)

Euroopan komissio tarjoaa myös MEDDEV-ohjeistuksia (MEDical DEvice directive guidelines), joiden on tarkoitus selventää ja auttaa direktiivin vaatimusten täyttämässä. MEDDEV-ohjeet on tarkoitettu laitteiden valmistajille ja ilmoitetuille laitoksille vaatimustenmukaisuuden määrittelyprosessissa. MEDDEV-ohjeita on tehty useita ja ohjeistuksia löytyy muun muassa kliniseen arviointiin sekä markkinoille saattamisen jälkeiseen valvontaan. (European Commission^b n.d.)

Lääkinnällisten laitteiden direktiiviä on kritisoitu vanhentuneeksi ja riittämättömäksi. Direktiivi ei myöskään sisällä minkäänlaista rekisteröintiä laitteille EU:n sisällä, mikä auttaisi valmistajan määrittämisessä tai laitteen löytämisessä. Tämä on johtanut siihen, että monet maat ovat ottaneet omia sähköisiä laitteiden rekisteröintijärjestelmiä käyttöön ja eri maiden järjestelmät ovat usein toistensa kanssa huonosti yhteensopivia, mikä vaikeuttaa laitteiden jäljitettävyyden seuranta yli maiden rajojen. Maiden erilaiset rekisteröintijärjestelmät hankaloittavat myös valmistajien toimintaa, jos he haluavat saattaa laitteensa useamman maan markkinoille. Direktiiviä on myös kritisoitu puutteellisen klinisen

tutkimusnäytön osoittamisen kohdalla sekä laitteiden turvallisuuden ja tehokkuuden osoittamiseen tarvittavien tietojen kohdalla. (Eurooppa-neuvosto 2018.)

2.3 Lääkinnällisten laitteiden asetuksen muodostuminen

Direktiivin voimaantullessa se loi pohjan lääkitinnällisten laitteiden laadulle ja potilasturvallisuudelle. Vuoden 1997 muokkauksella ja vuoden 2010 lisäyksellä direktiivi on pyritty pitämään ajan tasalla. Näistä lisäyksistä huolimatta teknologian ja tieteen kehitys on ollut nopeampaa, eikä direktiivi ole ollut riittävän korkealla tasolla minimoimaan riskejä laitteiden käytössä viimeisen vuosikymmenen aikana. Myös MEDDEV-ohjeistukset ovat jättäneet paljon tulkinnan varaa ja niistä on tehty useita versioita vuosien aikana paremmin avustamaan direktiivin tulkinnassa. (Beuzeval 2019.)

Useat erilliset tapaukset lääkitinnällisten laitteiden turvallisuudessa ovat osaltaan johtaneet direktiivin kyseenalaistamiseen potilasturvallisuudessa. Yksi suurimmista ja laajimmin huomiota saaneista tapauksista on ranskalaisen yhtiön Poly Implant Prothesen (PIP) rintaimplantit. PIP-rintaimplanttien käyttö kiellettiin vuonna 2010, kun havaittiin, että implantit sisältävät teollisuuskäyttöön tarkoitettua silikonia. Yhtiö valmisti kahta erilaista implanttia, joista toinen oli tarkoitettu ”vähempivaraisille”, ja tuotantokustannuksia laskettiin käyttämällä halpaa teollisuussilikonia implantin sisällä. Teollisuussilikonia sisältävät implantit on yhdistetty korkeampaan repeämrisriskiin ja käytetyn silikonin tiedetään aiheuttavan suurta tulehdusriskiä. Implanttien jäljitettävyydessä oli myös ongelmia, ja useat potilaat eivät tienneet, oliko heillä virheellinen implantti. Yhtiön omistaja on sittemmin tuomittu huijauksesta vankeuteen vuonna 2013 ja sakkoa hän sai 75 000 €. Lisäksi hän sai elinikäisen toimintakiellon lääkitinnällisten laitteiden parissa tai yrityksen omistajana. Hän myös sai lisäsytytteet kuolemantuottamuksesta sekä taloudelliseen skandaaliin osallistumisesta. (Jones 2012; Hegyi 2017; Speer & Hockett 2019.)

Toinen laajaa huomiota saanut tapaus on DePuy Orthopedics metalli-metalli-lonkka-proteesit, joiden on havaittu vapauttavan metalli-ioneita verenkiertoon. Nämä metalli-ionit ovat aiheuttaneet osalle potilaista niin kutsuttuja metallireaktioita. Metallireaktion takia potilaiden lonkkaproteesit on jouduttu vaihtamaan uusintaleikkauksessa ja metallireaktio on myös aiheuttanut potilaille kivuliaita oireita, muun muassa tulehduksia. DePuyin lonkkaproteesien tutkinta alkoi vuonna 2007, kun Australian viranomaiset saivat raportin,

joka viittasi, että kyseiset proteesit olivat yhteydessä korkeampaan uusintaleikkausmäärään. Aluksi kuitenkin määriteltiin, että kyse oli asennustekniikan monimutkaisuudesta ja suositeltiin lisäkoulutusta kirurgeille. Valmistaja sitoutui koulutuksen lisäämiseen, mutta valvontaa myös jatkettiin, jotta voitiin varmistaa koulutuksen riittävyys. Vuonna 2009 seuranta osoitti, ettei lisäkoulutus ollut laskenut uusintaleikkausten määrää ja Australian viranomaiset vaativat proteesin poisvetoa markkinoilta. Vuonna 2010 muu maailma seurasi perässä, mutta vahingot olivat kerenneet levitä laajalle ja kustannukset kohosivat korkealle. Yli 20 000 kannetta on nostettu DePuyita vastaan, ja oikeudenkäynnit jatkuvat edelleen. (Australian Government 2011; Turner 2019.)

Nämä tapaukset ovat kasvattaneet yleistä tietoisuutta lääkinällisten laitteiden valmistuksesta, tiukentaneet säädöksiä ja lisänneet valvontaa laitteiden ympärillä sekä vahvistaneet käytössä olevia standardeja (Speer & Hockett 2019; Australian Government 2011). Vuonna 2012 Euroopan parlamentti sekä Euroopan neuvosto aloittivat neuvottelut uuden lääkinällisten laitteiden asetuksen sisällöstä paremmin vastaamaan laitteiden kehitystä ja parantamaan turvallisuutta (Beuzeval 2019).

2.4 Lääkinällisten laitteiden asetus

Lääkinällisten laitteiden asetus sai lopullisen versionsa toukokuussa 2017, jolloin se julkaistiin. Suurin mukautuminen uuden asetuksen myötä on siinä, että tämä asetus vastaa lakia ja EU:n jäsenvaltioiden ei tarvitse enää asettaa sen pohjalta kansallista lakia. Lisäksi asetukseen on sisällytetty erityispiirteiksi lääkinällisten laitteiden direktiivien MEDDEV-ohjeistukset. (Beuzeval 2019; Speer & Hockett 2019; Wagner & Schanze 2018.)

Lääkinällisten laitteiden turvallisuuden ja laadun suhteen uusi lääkinällisten laitteiden asetus on merkittävä virstanpylväs. Asetus sisältää kattavia ja yksityiskohtaisia säädöksiä laitteiden koko elinkaaren ajalle ja erityisen korkealla tasolla ovat vaatimustenmukaisuuden arviointi ennen markkinoille saattamista, markkinoille saattamisen jälkeinen seuranta ja laitteiden luokitteluun liittyvät säädökset. Asetuksen myötä myös Euroopan talousalueelle pystytetään yhtenäinen laitteiden ja valmistajien rekisteröintijärjestelmä ja luodaan yksilöllinen laitetunnistusjärjestelmä, joka tulee helpottamaan väärennettyjen laitteiden tunnistamista sekä viallisten tuotteiden palautusmenettelyä. Lääkinällisten

laitteiden asetuksella on myös pyritty edistämään ja nopeuttamaan uusien innovatiivisten laitteiden käyttöönottoa EU:n alueella. (Eurooppa-neuvosto 2018; Wagner & Schanze 2018.)

Julkaistu lääkinnällisten laitteiden asetus sisältää 92 sivua sekä 83 sivua liitteitä. Suurin artiklanumero on 123. Asetuksessa artikloiden määrä on noussut huomattavasti suhteessa direktiiviin, ja myös liitteiden määrä on noussut kahdestatoista kuuteentoista. Asetuksen liitteessä I esitetään jälleen vaatimukset, jotka on täytettävä vaatimustenmukaisuuden osoittamiseksi. Liite on nimeltään yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset. Liite II listaa tarvittavat tekniset asiakirjat ja liite III markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevat tekniset asiakirjat, jotka valmistajien tulee esittää vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa. Liite IV esittää vaatimustenmukaisuusvakuutuksen sisällön ja liite V CE-merkinnän toteutuksen. Liite VI listaa valmistajien ja laitteen rekisteröinnissä annettavat tiedot sekä kuvaa yksilöllisen laitetunnisteen (Unique Device Identifier, UDI) tiedot sekä siihen liittyvän järjestelmän. Liite VII esittää ilmoitettujen laitosten vaatimukset ja liite VIII esittää laitteiden luokitusäännöt. Liitteet IX-XI kuvaa vaatimustenmukaisuuden arvioinnin menettelytavat ja liite XII kuvaa ilmoitettujen laitosten antamat todistukset. Liite XIII kuvaa yksilölliseen käyttöön valmistettuihin laitteisiin sovellettavat menetelmät. Liitteet XIV ja XV kuvaavat kliinisen arvioinnin, markkinoille saattamisen jälkeisen kliinisen seurannan ja kliinisten tutkimusten vaatimukset. Liite XVI luettelee asetuksen piiriin kuuluvat tuoteryhmät, joilla ei ole lääketieteellistä käyttötarkoitusta ja viimeinen liite XVII sisältää vastaavuustaulukon direktiivien (MDD ja AIMDD) ja asetuksen välillä. (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 2017/745.)

Lääkinnällisten laitteiden asetusta on kritisoitu siitä, että sen potilasturvallisuuden lisäämisen näkökulma on epäselvä. Alkuperäinen ehdotus oli, että korkean riskin laitteille myyntiluvan olisi antanut EU-tasolla toimiva valvova viranomainen ja korkean riskin laitteet arvioitaisiin samoilla periaatteilla kuin lääkkeet. EU-komissio kuitenkin lievensi kantansa ja perusteli päätöstään muun muassa rahalla. Uusi markkinoille saattamisen polku olisi maksanut laitteiden valmistajille huomattavasti enemmän, ja tämä olisi todennäköisesti johtanut innovaatioiden tyrehtymiseen. Toinen peruste oli turvallisuus. Komission mukaan Euroopassa ei ole jouduttu tekemään yhtään enempää markkinoilta poistoa verrattuna Yhdysvaltoihin, vaikka Yhdysvalloissa laitteiden markkinoille tuloa säädelään tiukemmin. (Takala 2018.)

3 Lääkinnällisten laitteiden määrittely

Kehitettävän laitteen määrittely lääkinälliseksi laitteeksi tulee tehdä vertaamalla laitteen käyttötarkoitusta asetuksen määritelmään lääkinällisestä laitteesta. Jos laite määritellään lääkinälliseksi laitteeksi, tulee sen noudattaa asetuksen vaatimuksia. Määrittelyn jälkeen laite tulee luokitella riskiluokkaan asetuksen sääntöjen perusteella, jolloin valmistaja tietää, mitkä asetuksen vaatimukset koskettavat hänen laitettaan. Tässä luvussa määritellään lääkinällinen laite, käydään läpi laitteisiin liittyvät luokittelusäännöt sekä määritellään implantoitava laite. Luvun lopuksi myös esitellään tässä insinööriyössä dokumentoinnin osalta päivitettävä Medtentian International Ltd Oy:n implantoitava laite.

3.1 Lääkinällinen laite

Lääkinällinen laite -termi kattaa kaikki tuotteet ja laitteet, joita potilaan hoidossa käytetään tai jotka potilaaseen ovat jollain tavalla yhteydessä. Suomen lainsäädännössä tällä hetkellä käytettyä terveydenhuollon laite -termiä käytetään lääkinällinen laite -termin synonyymina, vaikka sitä voidaan pitää merkitykseltään laajempänä. Uuden asetuksen myötä Suomen lainsäädännössä on tarkoitus kuitenkin luopua terveydenhuollon laite -termistä ja ottaa käyttöön yhtenäinen lääkinällinen laite -termi. (Holmalahti 2018.)

Lääkinällisen laitteen määritelmä on lääkinällisten laitteiden asetuksen mukaan seuraava:

'lääkinällisellä laitteella' tarkoitetaan instrumenttia, laitteistoa, välinettä, ohjelmistoa, implanttia, 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. (Asetus (EU) 2017/745.)

Lääkinnällisten laitteiden asetus määrittelee lääkinnällisiksi laitteiksi myös hedelmöittymisen säätelyyn tai tukemiseen tarkoitettut laitteet sekä edellä kuvatun määritelmän täyttävien laitteiden puhdistukseen, desinfiointiin tai sterilointiin tarkoitettut laitteet. Lääkinnällisten laitteiden asetus myös laajentaa soveltamisalaa suhteessa direktiiviin. Asetuksen voimaantullessa sen piiriin kuuluvat myös liitteessä XVI esitetyt tuoteryhmät, joilla ei ole lääketieteellistä käyttötarkoitusta. Näihin tuoteryhmiin kuuluvat muun muassa laserit ja valoimpulssilaitteet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi ihon puhdistuksessa tai tatuointien ja karvojen poistossa sekä laitteet, jotka on tarkoitettu rasvakudoksen vähentämiseen, poistamiseen tai tuhoamiseen. (Asetus (EU) 2017/745.)

3.2 Lääkinnällisten laitteiden luokittelu

Lääkinnälliset laitteet jaetaan kolmeen luokkaan asetuksessa olevien sääntöjen perusteella. Lisäksi luokka II jakautuu a:han ja b:hen eli käytännössä asetus jakaa laitteet neljään riskiluokkaan. Luokan I laitteiden osalta tulee myös määrittää, onko laitteessa mitaustoiminto (Im), onko laite steriili (Is) tai uudelleenkäytettävä kirurginen instrumentti (Ir). Valmistaja määrittelee laitteen luokan sen käyttötarkoituksen perusteella. (Asetus (EU) 2017/745.)

Asetuksessa on yhteensä 22 luokitusääntöä, joiden perusteella laitteen luokitus on määriteltävä. Luokittelusäännöt on jaoteltu neljään ryhmään selkeyttämään laitteiden luokittelua:

- muut kuin invasiiviset laitteet (säännöt 1-4)
- invasiiviset laitteet (säännöt 5-8)
- aktiiviset laitteet (säännöt 9-13)
- erityissäännöt (säännöt 14-22).

Laitteet luokitellaan niiden käyttötarkoituksen mukaan. Luokittelussa otetaan huomioon niiden käytön kesto, invasiivisuuden ja aktiivisuuden aste sekä se, mihin elimistön järjestelmään laite on kohdistettu ja onko vaikutus paikallinen vai systeeminen. Yleisesti invasiiviset laitteet luokitellaan korkeamman riskin laitteiksi kuin samantyyppiset ei-invasiiviset laitteet, esimerkiksi invasiivinen ja ei-invasiivinen verenpaineen mittauslaite ovat eri riskiluokassa. Samoin laitteet, jotka ovat pitkään kosketuksissa ja vaikuttavat elintärkeisiin elimiin, kuten sydämeen tai suuriin valtimoihin tai joilla on systeeminen vaikutus, luokitellaan korkeamman riskiluokan laitteiksi. Laitteiden riskiluokka on suoraan verrannollinen siihen kohdistuvaan vaatimusten tasoon. (Cheng 2003; Asetus (EU) 2017/745.)

3.3 Implantoitava laite

Implantoitavan laitteen määritelmä on lääkinnällisten laitteiden asetuksen mukaan seuraava:

'implantoitavalla laitteella' tarkoitetaan laitteita, mukaan luettuina osittain tai kokonaan absorboituvat laitteet, jotka on tarkoitettu

- vietäviksi kokonaan ihmiskehon, tai
- epiteelin pinnan tai silmän pinnan korvaamiseen

kliinisessä toimenpiteessä ja jotka on tarkoitettu jätettäväksi paikoilleen toimenpiteen jälkeen.

Implantoitavina laitteina pidetään myös laitteita, jotka on tarkoitettu vietäviksi osittain ihmiskehoon kliinisen toimenpiteen avulla ja jotka on tarkoitettu jätettäväksi paikoilleen toimenpiteen jälkeen vähintään 30 vuorokaudeksi; (Asetus (EU) 2017/745.)

Implantoitava laite on siis lääketieteellinen laite, joka on tarkoitettu sijoitettavaksi ihmiskehoon yli kuukauden ajaksi. Implantit ovat korkean riskiluokan laitteita, joiden suunnittelussa ja valmistuksessa on otettava huomioon niiden toimintaympäristö eli ihmiskeho. Sisäinen ihmiskeho on erityinen paikka, sillä se on täynnä sähköisiä, kemiallisia, mekaanisia ja natriumreaktioita. Näiden vuoksi ihmiskehoon asetettavien implanttien on otettava huomioon sähköliitettävyyden, viestintä, korroosio, kestävyys sekä hermeettisyys osana tuotekehitystä. Implanteille on niiden toimintaympäristön takia säädetty tarkemmat säädökset ja toimintaohjeet. (Joung 2013.)

Insinööriyössä dokumentoinnin osalta päivitettävä laite on Medtentia International Ltd Oy kehitteillä oleva implantoitava laite CathHELIX®. Laitetta kehitetään mitraaliläpän regurgitaation eli käänteisvirtauksen tai läpän vuodon korjaamiseen. Laitetta kehitetään vietäväksi sydämeen katetrien avulla, jolloin säästyttäisiin invasiiviselta avosydänleikkaukselta. Katetripohjainen lähestyminen nopeuttaisi toipumisaikaa leikkauksen jälkeen ja tämän tekniikan avulla voitaisiin auttaa myös niitä potilasryhmiä, joita ei heikentyneen kunnan vuoksi ole mahdollista leikata perinteisellä avosydänleikkauksella. CathHELIX® koostuu yhteensä neljästä eri komponentista, joista annuloplastiarengas on sydämeen jäävä osa. Suunniteltu annuloplastiarengas on D-kirjaimen muotoinen kierrerengas, joka asetetaan ja kiinnitetään mitraaliläpän tasoon pitämään läpän aukko oikean kokoisena ja estämään aukon uudelleen laajentuminen. (Medtentia International Ltd Oy^a 2019.)

4 Lääkinnällisten laitteiden turvallisuus ja laatu

Tässä luvussa käsitellään lääkinällisten laitteiden turvallisuutta riskinhallinnan näkökulmasta sekä laadunhallintajärjestelmää yleisesti ja implantoitavan laitteen näkökulmasta. Lääkinällisten laitteiden turvallisuus ja laatu on nostettu erilliseksi luvuksi tässä työssä, koska nämä osa-alueet ovat korostuneessa roolissa laitteiden kehityksessä ja koko elinkaareissa. Lääkinällisten laitteiden asetus asettaa myös laitteille korkeat laatu- ja turvallisuusvaatimukset. Asetus nimenomaan vaatii, että molempiin tavoitteisiin pyritään samanaikaisesti, ja se katsoo, että nämä liittyvät erottamattomasti yhteen eikä kumpikaan ole toissijainen. Riskinhallinta ja turvallisuus kulkevat koko asetuksen kantavana teemanä ja laadunhallintajärjestelmän asetus vaatii kaikilta laitteiden valmistajilta, ellei laite ole ainoastaan tutkimuskäyttöön. (Asetus (EU) 2017/745.)

4.1 Riskinhallinta

Lääkinällisten laitteiden valmistajan tulee kiinnittää erityistä huomiota laitteiden turvallisuuden suunnittelupöydältä lähtien. Turvallisuuden huomioiminen toteutetaan riskinhallinnan keinoin. Riskinhallinta on tärkeä osa lääkinällisen laitteen suunnittelua, koska se ohjaa turvallisen laitteen suunnittelussa muodostamalla tunnistetut riskit laitteen vaatimuksiksi. Kaikkia riskejä ei koskaan pystytä poistamaan, sillä usein laitteiden ongelmat saattavat tulla esille vasta, kun laite on käytössä. Esimerkiksi implantoitavan laitteen

kohdalla laite saattaa aiheuttaa ongelmia potilaan yksilöllisten ominaisuuksien vuoksi vasta laitteen ollessa asennettuna. Absoluuttisen turvallisuuden hakemisen sijaan valmistajien on siis suoritettava riskienhallintaa, jossa tärkeimmät osa-alueet ovat riskinarviointiprosessi sekä riskien ja etujen välisen tasapainon määrittäminen. (Cheng 2003; SFS-EN ISO 14971:2012.)

Lääkinnällisten laitteiden asetus määrittelee, että valmistajan on perustettava, dokumentoitu ja pantava täytäntöön riskinhallintajärjestelmä ja ylläpidettävä sitä. The International Organization for Standardization (ISO) on julkaissut riskinhallintastandardin ISO 14971, joka on harmonisoitujen standardien listalla. Valmistaja voi tällöin tätä standardia noudattamalla vastata asetuksen vaatimuksiin. Riskinhallintastandardi tarjoaa lääkinnällisten laitteiden valmistajille rungon laitteiden riskinhallintaan niin suunnittelussa, kehityksessä, tuotannossa kuin myös markkinoille saattamisen jälkeisessä seurannassa. Standardi määrittelee toimintatavat, joiden avulla valmistaja voi tunnistaa lääkinnällisiin laitteisiin liittyvät vaarat, arvioida näiden vaarojen aiheuttamien riskien suuruudet, valvoa riskejä sekä tarkkailla valvonnan tehokkuutta. (Asetus (EU) 2017/745; SFS-EN ISO 14971:2012.)

Riskinhallintaprosessi

Standardi määrittelee vaaran mahdollisen vahingon lähteeksi. Vahinko taas on määriteltä fyysiseksi vammaksi, terveyshaitaksi tai omaisuusvahingoksi. Riski on vahingon tapahtumisen todennäköisyyden ja vakavuuden yhdistelmä. Riskinhallintaprosessi alkaa riskianalyysillä, jossa tunnistetaan kaikki mahdolliset vaarat, mukaan lukien suunnitellun käytön, vikatilanteiden ja suunnitteleemattoman käytön aikaiset vaarat, niin pitkälle kuin se on kohtuullisesti mahdollista. Analyysin jälkeen tunnistetut vaarat arvioidaan ja määritellään riskin suuruus ennalta määritellyn asteikon avulla. Arvioinnin jälkeen suoritetaan riskin valvonta, joka pitää sisällään muun muassa riskinvalvontatoimenpiteiden toteuttamisen, niin sanotun riskin mitätöinnin. Toimenpiteiden jälkeen jäännösriskit arvioidaan jäljelle jääneiden riskien ja etujen analyysillä. Kun yksittäiset jäännösriskit on arvioitu, tulee vielä arvioida kokonaisjäännösriski ja sen hyväksyttävyyys. Lopuksi kaikki nämä toimenpiteet ja analyysit kirjataan riskinhallintaraporttiin, joka tulee osaksi riskinhallintakansiota. Riskinhallintaprosessiin liitetään myös säännöllisin väliajoin markkinoille saattamisen jälkeinen tieto, jota kerätään suunnitelmallisesti koko laitteen elinkaaren ajan. (Cheng 2003; SFS-EN ISO 14971:2012.)

4.2 Laadunhallinta

Laadunhallintajärjestelmä voidaan määritellä organisaation järjestelmäksi, vastuiksi, toimintamalleiksi, prosesseiksi ja resursseiksi, joita tarvitaan laadunhallinnan täytäntöönpanemiseen. ISO on julkaissut laadunhallintajärjestelmästandardin ISO 13485, joka on suunnattu lääkinnällisten laitteiden valmistajille ja siinä myös on riskiin perustuva lähestymistapa. Standardi perustuu ISO 9001 laadunhallintajärjestelmät-standardiin, mutta on ainakin dokumentointivaatimuksiltaan korkeampi. ISO 13485 on myös riskinhallinta-standardin mukaisesti harmonisoitujen standardien listalla ja valmistaja voi sitä noudattamalla pääosin täyttää lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaatimukset. (Cheng 2003.)

Laadunhallintajärjestelmät on suunniteltu ohjaamaan organisaatioiden toimintaa, ja ISO 13485 perustuu prosessimaiseen toimintamalliin. Tämä tarkoittaa sitä, että kaikki yrityksen toiminnot kuvataan prosesseina ja tällöin toimintojen tavat ovat suunnitelmallisia ja ohjeistettuja. Laadunhallintajärjestelmästandardi myös määrittelee, mitä dokumentteja prosessien noudattamisesta tulee syntyä. Standardi ISO 13485 jakautuu yrityksen prosessien kannalta viiteen eri osa-alueeseen: yleisiin vaatimuksiin, johdon vastuuseen, resurssien hallintaan, tuotteiden toteuttamiseen sekä mittaukseen, analysointiin ja parantamiseen. Näiden osa-alueiden alle yrityksen tulee luoda prosessit niin, että ne kattavat kaikki standardin vaatimukset. Yleinen käytäntö on kutsua näitä luotuja prosesseja nimellä Standard Operating Procedure (SOP). Näitä SOP:eja tehdään standardin määrittelemistä osa-alueista, ja yrityksen vastuulla on ottaa prosessit käyttöön jokapäiväiseen toimintaansa. (SFS-EN ISO 13485:2016.)

Laadunhallintajärjestelmästandardi asettaa myös erityisvaatimuksia implantoitaville laitteille. Standardin lauseke 7.5.9.2 sisältää vaatimukset implantoitavan laitteen jäljitteyvyydestä. Implantoitavien laitteiden valmistajien on standardin mukaan kerättävä ja säilytettävä tieto käytetyistä komponenteista, materiaaleista ja käytetyn työympäristön olosuhteista, jos näillä on vaikutusta siihen, ettei laite täytä turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksia. Standardi myös vaatii, että valmistajat pitävät tallenteita laitteen jakelijoista sekä kuljetuspakkausten vastaanottajien nimistä ja osoitteista. Standardin lauseke 8.2.6 asettaa myös vaatimuksiksi tallentaa tarkastukseen tai testaukseen osallistuvien henkilöiden henkilötiedot. (SFS-EN ISO 13485:2016.)

5 Lääkinnällisten laitteiden asetuksen tuomat muutokset

Lääkinnällisten laitteiden asetus tuo muutoksia laitteiden valmistajille sekä koko valmistus- ja jakeluketjulle tiukentamalla vaatimuksia ja laajentamalla lääkitsevien laitteiden määritelmää sekä muuttamalla laitteiden luokittelusääntöjä. Tässä luvussa esitellään merkittävimmät muutokset, jotka lääkitsevien laitteiden asetus tuo laitteiden vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen. Asetuksen tuomat muutokset on ryhmitelty kokonaisuudeksi: ensin käsitellään asetuksen soveltamisalaan tulevia muutoksia, sen jälkeen laadunhallintaan liittyviä muutoksia, sitten laitteiden turvallisuuteen liittyviä muutoksia ja lopuksi laitteiden dokumentaatioon tulevia muutoksia.

5.1 Soveltamisala

Lääkitsevien laitteiden asetusta sovelletaan kaikkiin lääkitseviin laitteisiin sekä niiden lisälaitteisiin markkinoille saattamisessa, markkinoille asettamisessa sekä käyttöön- otossa EU:n talousalueella. Asetus kattaa myös lääkitsevien laitteiden etämyynnin. Asetuksessa lääkitsevän laitteen määritelmää on laajennettu myös tuotteisiin, joita käytetään sairauden ennustamiseen tai ennakoimiseen sekä puhdistamiseen ja steriloimiseen käytettäviin tuotteisiin. Soveltamisalaan on lisätty tiettyjä esteettisiä ja ei-lääketieteellisen käyttötarkoituksen omaavia tuoteryhmiä, jotka ovat toiminnaltaan ja riskiprofiililtaan lääkitsevien laitteiden kaltaisia. Asetuksen liitteessä XVI on lueteltu kaikki tuoteryhmät, joihin asetuksen soveltamisalaa on laajennettu, ja näihin kuuluvat muun muassa värilliset piilolinssit, rasvaimun välineet ja tatuointien tai karvojen poistoon tarkoitettut laserit. (Asetus (EU) 2017/745.)

Direktiivi määritteli valmistajan ja valtuutetun edustajan vaatimuksia, asetus laajentaa vaatimukset koskettamaan myös maahantuojia ja jakelijoita. Asetuksen artikloissa listataan jokaiselle taloudelliselle toimijalle omat yleiset velvoitteet. Asetuksessa myös vaaditaan valmistajien, valtuutettujen edustajien sekä maahantuojien rekisteröityminen sähköiseen järjestelmään, joka perustetaan asetuksen voimaantulemiseen mennessä. Jakelijoiden rekisteröityminen on jokaisen jäsenvaltion päätettävissä. (Asetus (EU) 2017/745.)

5.2 Laadunhallinta

Lääkinnällisten laitteiden asetus vaatii jokaista laitteen valmistajaa, myös luokan I laitteen valmistajaa, ottamaan käyttöönsä laadunhallintajärjestelmän, ellei laite ole tarkoitettu ainoastaan tutkimuskäyttöön. Asetus myös lisää valmistajien vaatimuksiin velvoitteet laadunhallintajärjestelmän ylläpitämisestä, ajantasaisuudesta sekä jatkuvasta parantamisesta. Valmistajat voivat vastata useimpiin asetuksen vaatimuksiin ottamalla käyttöönsä harmonisoidun laadunhallintajärjestelmästandardin lääkitäille: ISO 13485:2016 -standardin. Asetus vaatii kuitenkin muutaman lisäkohdan valmistajien laadunhallintajärjestelmän katettavaksi. (Asetus (EU) 2017/745.)

Ensimmäisenä lisäkohtana valmistajien on luotava strategia säännösten noudattamista varten, joka sisältää muun muassa vaatimustenmukaisuuden arviointimenettelyn sekä laitteiden muutostenhallinnan. Näiden lisäksi strategian tulisi sisältää prosessit asiaankuuluvien oikeudellisten vaatimusten tunnistamisesta, laitetta/laitteita koskevien säännösten tunnistamisesta sekä markkinoilla jo olevien laitteiden vastaavuuden käsittelystä. Toisena lisäkohtana asetus vaatii yksilöimään yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset laitteen kohdalta, jotta nämä vaatimukset tulevat täytetyksi. Kolmantena lisäkohtana asetus vaatii valmistajia perustamaan markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan järjestelmän osaksi laadunhallintajärjestelmää. Neljäntenä asetus vaatii valmistajia ottamaan käyttöönsä markkinoille saattamisen jälkeisen kliinisen seurannan, markkinoille tuloa edeltävien kliinisten tutkimusten lisäksi ja viidentenä asetus vaatii yksilöllisten laitetunnisteiden käyttöönoton sekä niiden ylläpitämisen. (Asetus (EU) 2017/745; Hoxey 2017.)

Asetuksessa valmistajille asetetaan lisäksi vaatimus nimetä vähintään yksi henkilö vastamaan säännösten noudattamisesta. Jos kyseessä on mikro- tai pienyritys, heillä ei tarvitse olla organisaationsa sisällä kyseistä henkilöä, mutta heillä tulee olla pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään henkilö, joka säännösten noudattamista koskevissa asioissa heitä auttaa. Säännösten noudattamisesta vastaava henkilö (Person Responsible for Regulatory Compliance, PRRC) on vastuussa laitteiden valmistuksesta ja tarkastuksesta sekä markkinoille saattamisen jälkeisestä valvonnasta ja vaaratilannejärjestelmästä. Nimitetyn henkilön tulee täyttää minimivaatimukset asiantuntijuudessaan, jotka asetus asettaa:

- asiaankuuluvalta alalta hankittu tutkintotodistus yliopistotasoisesta opintojen suorittamisesta sekä vuoden ammattikokemus lääkinällisten laitteiden sääntelystä tai laadunhallintajärjestelmistä, tai
- neljän vuoden ammattikokemus lääkinällisten laitteiden sääntelystä tai laadunhallintajärjestelmistä. (Asetus (EU) 2017/745.)

5.3 Laitteiden turvallisuus

Laitteiden turvallisuus kulkee lääkinällisten laitteiden asetuksen kantavana teemana. Laitteiden turvallisuutta asetuksessa pyritään parantamaan useiden eri prosessien kautta. Näihin prosesseihin sisältyy sekä ennakoivia toimenpiteitä turvallisuuden huomioimisessa suunnittelun ja kehityksen aikana että markkinoille saattamisen jälkeistä laitteiden turvallisuuden seuranta koskevia prosesseja.

Riskinhallinta

Läkinällisten laitteiden asetus vaatii valmistajia perustamaan riskinhallintajärjestelmän ja ylläpitämään sitä. Valmistajat voivat vastata asetuksen vaatimukseen ottamalla käyttöönsä harmonisoidun riskinhallintajärjestelmästandardin lääkinällisille laitteille, ISO 14971:2012 -standardin. Asetuksen liitteessä I olevissa yleisissä turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksissa on vielä täsmennetty, mitä valmistajien tulee tehdä riskinhallintaa suorittaessa:

- Riskinhallintasuunnitelma on otettava käyttöön ja dokumentoitava jokaiselle laitteelle.
- Jokaiseen laitteeseen on yksilöitävä siihen liittyvät tunnetut ja ennakoitavissa olevat vaarat ja analysoitava ne.
- Suunnitellusta käytöstä ja kohtuudella ennakoitavissa olevasta virheellisestä käytöstä tulevat riskit on arvioitava.
- Arvioidut riskit on poistettava tai niitä on valvottava.
- Tuotantovaiheessa ja erityisesti markkinoille saattamisen jälkeisessä valvonnassa saatujen tietojen vaikutusta vaaroihin ja niiden ilmenemistiheyteen on

arvioitava sekä niiden vaikutusta kokonaisriskiin, hyöty-riskisuhteeseen ja riskien hyväksyttävyyteen.

- Valvontatoimenpiteitä on tarvittaessa muutettava.

Lisäksi liitteessä I määritellään, että valmistajien toteuttamien riskinhallintatoimenpiteiden on oltava turvallisuusperiaatteiden mukaisia. Edellä esitetyt asetuksen asettamat vaatimukset on myös sisällytetty riskinhallintastandardiin, mutta asetuksen voimaantullessa vaatimuksista tulee lainvoimaisia. (Asetus (EU) 2017/745.)

Riskinhallintatoimenpiteinä valmistajien on asetuksen myötä otettava käyttöön vaaratilannejärjestelmä, jonka avulla valmistajat pyrkivät tunnistamaan laitteisiin liittyviä riskejä markkinoille saattamisen jälkeen. Valmistajien on myös ilmoitettava laitteen käyttöohjeissa laitteeseen liittyvistä jäännösriskeistä käyttäjille rajoituksina, vasta-aiheina, varotoimenpiteinä tai varoituksina. Valmistajia myös veloitetaan ottamaan vastuuvakuutus mahdollisia korvausvaatimuksia varten. (Asetus (EU) 2017/745.)

Laitteiden luokittelu

Asetuksessa on tehty muutoksia laitteiden luokitteluperusteisiin verrattuna direktiiviin. Valmistajien tulee tarkistaa, muuttavatko nämä heidän laitteensa luokitusta asetuksen voimaantullessa. Asetuksen luokitusäännöt perustuvat ihmiskehon haavoittuvuuteen, ja lisäksi niissä on otettu huomioon laitteiden teknisestä suunnittelusta ja valmistuksesta aiheutuvat mahdolliset riskit. (Speer & Hockett 2019.)

Asetuksessa määritellään uudelleen tietyt spesifikaatiot, alueet tai anatomiset paikat, joihin koskettaessa laite luokitellaan luokkaan III, jos laite ei kosketa näitä määriteltyjä alueita, sen riskiluokka voi olla alempi. Asetuksessa on myös tarkennettu, että nivelten osaproteesit, kokoproteesit, rintaimplantit ja kirurgiset verkot ovat aina luokan III laitteita. Myös aktiiviset implantoitavat laitteet sekä niiden lisälaitteet ja niiden tarkastukseen tai tarkkailuun käytettävät laitteet on automattisesti luokiteltu korkeimpaan riskiluokkaan. Asetuksen voimaantullessa monet laitteet luokitellaan ylempää luokkaan (esimerkiksi ohjelmistot) tai kuten luokan III laitteiden kohdalla, asetus antaa selvennystä ja täsmennystä luokitteluperusteisiin. (Asetus (EU) 2017/745.)

Yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset

Asetuksen liitteessä I esitellään yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset (General Safety and Performance Requirements, GSPR). Nämä korvaavat direktiivin olennaiset vaatimukset. Markkinoille tuotavan laitteen on täytettävä siihen liittyvät vaatimukset ja vaatimusten yksilöinti tulee sisällyttää valmistajan laadunhallintajärjestelmään. Lisäksi vaatimusten noudattamisen osoittamiseen on sisällytettävä laitteen kliininen arviointi. (Asetus (EU) 2017/745.)

Uudet turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset muistuttavat hyvin paljon direktiivin olennaisia vaatimuksia, mutta ne sisältävät myös uusia kohtia, joiden avulla vanhoja vaatimuksia selvennetään ja tarkennetaan. Uudet vaatimukset liitteessä I on jaettu kolmeen osaan. Ensimmäinen osa sisältää hyvin pitkälti direktiivin olennaisten vaatimusten yleiset vaatimukset, mutta niissä painotetaan riskinhallintaa erityisesti tuotteen koko elinkaaren ajalta. Toinen osa sisältää laitteen suunnitteluun ja valmistukseen liittyvät vaatimukset. Huomattavimmat muutokset tässä osassa ovat tuotteen kemialliseen rakenteeseen liittyvät vaatimukset. Vaatimuksia on lisätty tartunnasta aina ympäristön kanssa käymiseen ja näillä pyritään säätelemään paremmin lääkinnällisten laitteiden kemiallisia ominaisuuksia. Osassa kolme määritellään vaatimukset laitteen mukana toimitettavalle tiedolle. Asetus määrittelee monia uusia ja tarkempia vaatimuksia toimitettavaan tietoon suhteessa direktiiviin ja se muun muassa vaatii jäännösriskin kirjaamisen tuotetietoihin. Tuotetietojen kohdalla asetuksessa myös veloitetaan valmistajaa varmistamaan, että tiedot on ainakin yhdellä virallisella unionin kielellä esitetty sekä tietojen olevan laitteessa pysyviä, helposti luettavia ja ymmärrettäviä. (Asetus (EU) 2017/745; Speer & Hockett 2019.)

Luokan III ja implantoitavien laitteiden kohdalla asetuksessa esitellään täysin uusi vaatimus. Näiden laitteiden valmistajien on toimitettava tiivistelmä laitteen turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä (Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP) vaatimustenmukaisuuden arviointiin ja sen jälkeen päivitettävä tiivistelmää säännöllisesti vuosittain. Tiivistelmä tulee julkiseksi sähköisen järjestelmän kautta ja sen vuoksi tiivistelmä on kirjoitettava niin, että se on selkeästi ymmärrettävissä aiotulle käyttäjälle tai potilaalle. Valmistajien on myös ilmoitettava laitteen merkinnöissä tai käyttöohjeissa, missä tiivistelmä on saatavilla. (Asetus (EU) 2017/745.)

Kliininen arviointi

Kliininen arviointi on suoritettava osana laitteiden vaatimustenmukaisuuden osoittamista. Kliininen arviointi ei ole pelkästään kertaluotoinen tehtävä, vaan arviointia on päivitettävä aktiivisesti ja säännöllisesti markkinoille saattamisen jälkeisellä tiedolla (Post-Market Surveillance, PMS) ja markkinoille saattamisen jälkeisillä kliinisellä seurannalla (Post-Market Clinical Follow-up, PMCF). Kliininen arviointi on myös sidottava riskinhallintaprosessiin osoittamalla kliinisessä arvioinnissa, että tunnistetut riskit on käsitelty ja mahdolliset jäännösriskit ovat hyväksyttäviä. Valmistajien on myös huomioitava kliinisen arvioinnin aikana esiin nousseet riskit ja käsiteltävä ne riskinhallintaprosessin kautta. Kliininen arviointi oli jo pakollinen direktiivin vaatimustenmukaisuuden osoittamisprosessissa, mutta asetuksessa painotetaan enemmän kliinisten todisteiden tärkeyttä. Korkeamman riskiluokan laitteille sekä implantoitaville laitteille asetus myös vahvistaa ja uudistaa kliinisen arvioinnin ja kliinisen tutkimuksen osa-alueita. Kliininen arviointi on sisällytetty asetukseen omaksi artiklaksi ja siinä on kuvattu ne menetelmät, joilla valmistajien tulee osoittaa turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten täyttyminen. (Asetus (EU) 2017/745.)

Lääkinnällisten laitteiden asetukseen on sisällytetty direktiivien kanssa käytetty MEDDEV 2.7.2 rev. 4 -ohjeistus. MEDDEV-ohjeistus on kuitenkin valmistajien hyvä pitää saatavilla, koska se antaa edelleen tarkempaa ohjeistusta kliinisen arvioinnin suorittamisesta ja sen osa-alueista. Muutoksena direktiiviin asetuksen voimaantullessa laitteiden vastaavuuteen perustuvat väitteet, mikä on direktiivien kanssa käytetty menetelmä kliinisessä arvioinnissa, tulee olemaan tiukemmin tulkittu ja tällä tavalla tulee olemaan haastavampaa osoittaa kliinistä turvallisuutta ja suorituskykyä. Asetus nimittäin edellyttää, että valmistajalla tulee olla vastaavuuteen väitetyn laitteen valmistajan kanssa sopimus laitteen kliinisen datan käytöstä, jotta hän voi käyttää kyseistä laitetta vertailuun. Jos sopimusta ei ole, valmistajan on tuotettava ja kerättävä kaikki kliininen data itse. Lisäksi implantoitaville luokan III laitteille kliiniset tutkimukset tulevat olemaan pakollisia asetuksen voimaantulon jälkeen, eikä näille laitteille enää riitä vain vastaavuuden osoittaminen olemassa olevaan laitteeseen. Poikkeuksia tähän sääntöön voidaan kuitenkin tehdä, mutta ne ovat aina tapauskohtaisia. Näiden lisäksi asetus korostaa, että kliinisessä arvioinnissa tulee käsitellä sekä laitteelle suosiollinen data että epäsuosiollinen data. (Asetus (EU) 2017/745; Beuzeval 2019; Speer & Hockett 2019.)

Kliiniset tutkimukset

Kliiniset tutkimukset ovat osa lääkinnällisten laitteiden turvallisuuden ja suorituskyvyn arviointia ja niitä tehdessä tulee aina noudattaa hyvää kliinistä käytäntöä. Direktiivissä kliinisiä tutkimuksia on käsitelty sekä artikloissa että liitteessä XV, ja niissä on määritelty yleiset toimintaperiaatteet tutkimuksille sekä mitä tietoja toimivaltaiselle viranomaiselle on toimitettava. Kliinisistä tutkimuksista on myös harmonisoitu standardi 14155:2011, joka käsittelee terveydenhuollon laitteilla suoritettuja kliinisiä tutkimuksia ja hyvää kliinistä käytäntöä. Kliinisistä tutkimuksista on myös MEDDEV-ohje, jossa käsitellään tutkimuksen toimintaperiaatteita sekä niiden dokumentaatiota. Direktiivin alla kliinisten tutkimusten käytännöt ja toiminnot on hajautettu useaan eri ohjeistukseen, joita valmistajien on seurattava. Asetuksessa on pyritty yhdistämään nämä ohjeistukset selkeämmäksi kokonaisuudeksi.

Lääkinnällisten laitteiden asetuksessa kliinisiä tutkimuksia koskevat vaatimukset on jaettu useaan eri artiklaan (62-82) sekä liitteeseen XV. Käsittelemällä kliinisiä tutkimuksia laajemmin ja tarkemmin on pyritty varmistamaan, että kliinisissä tutkimuksissa tuotettava tiedot ovat luotettavia ja kansainvälisesti hyväksyttäviä ja myös tekemällä säädöksistä kansainvälisten ohjeasiakirjojen (muun muassa standardin 14155:2011) kanssa yhteneviä. Tarkoituksena on, että asetuksen myötä Euroopan unionin alueella tehdyt kliiniset tutkimukset voitaisiin hyväksyä vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa myös Euroopan talousalueen ulkopuolella ja EU:n talousalueen ulkopuolella tehdyt kliiniset tutkimukset voitaisiin hyväksyä Euroopan vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa. Asetuksessa on myös pyritty varmistamaan, että tutkimuksiin osallistuvien turvallisuus on turvattu. Tähän on pyritty muun muassa asettamalla tutkittavan tietoon perustuva suostumus artiklaksi sekä määrittelemällä eri artikloiksi haavoittuvassa asemassa olevien väestöryhmien osallistuminen kliinisiin tutkimuksiin. Tutkimusten turvallisuuteen on myös pyritty asettamalla ehdoksi, että tutkittavien lääketieteellisestä hoidosta tulee vastata lääkäri tai muu henkilö, jolla on kliininen pätevyys sekä tutkittavien laitteiden on oltava yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukaisia. (Asetus (EU) 2017/745.)

Kliinisten tutkimusten hakemus sekä raportointi asetuksen voimaantullessa tullaan tekemään uudessa sähköisessä järjestelmässä. Sähköiseen järjestelmään on tutkimuksen hakemuksen yhteydessä toimitettava myös kliinistä tutkimusta koskeva tutkimussuunnitelma sekä tutkijan tietopaketti, joiden sisältö määritellään liitteessä XV. Hakemuksen

jättämisen jälkeen sähköinen järjestelmä luo yksilöllisen tunnistenumeron tutkimukselle. Sähköiseen järjestelmään tulee myös raportoida tutkimuksen aikana ilmenneistä haittapähtymistä tai esiintyneistä laitteiden virheellisyyksistä. Kliinisten tutkimusten päätyttyä tutkimusten suorittajien tulee toimittaa tutkimusten tuloksista raportti sekä tiivistelmä määrätyn ajan kuluessa. Raportti sekä tiivistelmä tulee kirjoittaa suunnitellulle käyttäjälle ymmärrettävässä muodossa, koska ne tulevat julkisiksi. (Asetus (EU) 2017/745.)

Kliinisen tutkimuksen suunnittelussa asetus asettaa mahdolliseksi korkeamman riskiluokan laitteiden (luokat III ja IIb) valmistajille kuulla asiantuntijapaneelia kliinisen tutkimuksen suunnitelman tai kliinisen kehitysstrategian osalta. Luokan kolme implantoitavien ja luokan IIb aktiivisten laitteiden osalta, jotka on tarkoitettu lääkkeen annosteluun tai lääkkeen poistamiseen ihmiskehosta, ilmoitetut laitokset on velvoitettu pyytämään asiantuntijapaneelin osallistumista kliinisten arviointiraporttien läpikäyntiin. (Asetus (EU) 2017/745.)

Markkinoille saattamisen jälkeinen valvonta

Markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan lääkinnällisten laitteiden asetus tuo pakolliseksi kaikille laitteiden valmistajille. Direktiivissä markkinoille saattamisen jälkeinen valvonta huomioitiin vain laadunhallintajärjestelmän kautta, mutta asetuksessa se vaaditaan erikseen jokaiselta laitteelta tai tuotepiheeltä. Markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan on sovellettava keräämään, tallentamaan ja analysoimaan laitteen laatua, suorituskykyä ja turvallisuutta koko sen käyttöajan ajan, ja valvonnan tulee olla aktiivista ja järjestelmällistä. Asetus myös velvoittaa valmistajia tekemään markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan suunnitelman ja sisällyttämään markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevan järjestelmän osaksi laadunhallintajärjestelmää. Järjestelmästä kerättyä ja analysoitua tietoa valmistajien tulee käyttää tarpeellisten johtopäätösten tekemiseen sekä mahdollisten korjaavien ja ennaltaehkäisevien toimenpiteiden määrittämiseen, toteuttamiseen ja valvomiseen sekä teknisten asiakirjojen päivittämiseen, mihin kuuluvat myös kliininen arviointi ja riskinhallinta. (Asetus (EU) 2017/745.)

Asetus tuo myös markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan raportoinnin valmistajien toteutettavaksi. Korkeamman riskiluokan laitteille raportointi tulee olla säännöllistä ja raportti (Periodic Safety Update Report, PSUR) tulee tallentaa sähköiseen järjestelmään. Nämä raporttien ajalliset vaatimukset valmistajien on huomioitava omissa

prosesseissaan ja huolehdittava niiden tuottamisesta. Taulukossa 1 on eritelty valvonnan raportoinnin vaatimukset eri tuoteluokille. (Asetus (EU) 2017/745.)

Taulukko 1. Markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan vaatimukset (Speer & Hockett 2019)

	Luokka I	Luokka IIa	Luokka IIb	Luokka III
Kliinisen arvioinnin raportti (CER)	-Kun markkinoille saattamisen jälkeinen valvonta on tuottanut tietoa, joka mahdollisesti muuttaa nykyistä raporttia. -Vähintään vuosittain, jos laite sisältää merkittävän riskin tai jos laite ei ole vielä vakiintunut markkinoille -2-5 vuoden välein, jos laite ei sisällä merkittävää riskiä tai laite on vakiintunut markkinoille. Lisätietoa MEDDEV 2.7/1 Rev. 4 lauseke 6.2.3			
Markkinoille tulon jälkeinen seurantaraportti (PMS Report)	-Tarvittaessa Lisätietoa MDR artikla 85	N/A		
Määräaikainen turvallisuuskatsaus (PSUR)	N/A	-Tarvittaessa ja ainakin joka toinen vuosi Lisätietoa MDR artikla 86(1)	-Ainakin vuosittain Lisätietoa MDR artikla 86(1)	
Markkinoille tulon jälkeinen kliininen valvontaraportti (PMCF Report)	-Tarvittaessa ja PMCF suunnitelman mukaan Lisätietoa MDR Liite XIV osa B	-Jos implantoitava, ainakin vuosittain, lisätietoa MDR artikla 61(11) -Muulloin tarvittaessa PMCF suunnitelman mukaan Lisätietoa MDR Liite XIV osa B	-Ainakin vuosittain Lisätietoa MDR artikla 61(11)	
Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä (SSCP)	N/A	-N/A ellei laite ole implantoitava -Jos implantoitava laite, ainakin vuosittain Lisätietoa MDR artikla 61(11)	-Ainakin vuosittain Lisätietoa MDR artikla 61(11)	
Riskin hallinnan tiedosto/raportti	”Riskinhallinnalla tarkoitetaan toistuvaa prosessia, joka jatkuu laitteen elinkaaren ajan ja joka on saatettava säännöllisesti ja järjestelmällisesti ajan tasalle. Valmistajien on riskinhallintaa suorittaessaan... arvioitava tuotantovaiheessa ja erityisesti markkinoille saattamisen jälkeisessä valvonnassa saatujen tietojen vaikutusta vaaroihin ja niiden ilmenemistiheyteen, niihin liittyviä riskejä koskeviin arvioihin sekä kokonaisriskiin, hyöty-riskisuhteeseen ja riskien hyväksyttävyyteen” (Asetus (EU) 2017/745. Liite I kohta 3e.)			

Vaaratilannejärjestelmä

Lääkinnällisten laitteiden asetus velvoittaa laitteiden valmistajia pystyttämään vaaratilannejärjestelmän laitteille, jotta laitteisiin liittyviä riskejä voidaan minimoida ja mahdollisia vaaratilanteita ehkäistä. Vaaratilannejärjestelmän tulisi tunnistaa laitteiden käytössä esiinnousseita riskejä sekä varmistaa, että raportointi mahdollisista vaaratilanteista ja käyttöturvallisuutta korjaavista toimenpiteistä toteutuu asetuksen vaatimalla tavalla. (Asetus (EU) 2017/745.)

Lääkinnällisten laitteiden direktiivi asettaa valvovalle viranomaiselle vastuun järjestää tarvittavat toimenpiteet, jotta laitteisiin liittyvistä markkinoille saattamisen jälkeisistä sattuneista tapahtumista saadut tiedot kerätään ja käsitellään keskitetysti. Laadunhallintastandardi määrittelee, että valmistajan tulee ottaa käyttöön prosessi, jossa kaikki laitteeseen liittyvät valitukset ja palautteet käsitellään viranomaisvaatimusten mukaisesti. Suomen valvova viranomainen, eli Valvira, määrää, että kaikki laitteisiin liittyvät vaaratilanteet on aina ilmoitettava määrätyn ajan kuluessa tapahtumasta. Lääkinnällisten laitteiden asetus asettaa nyt vastuun valmistajille sekä muille taloudellisille toimijoille kerätä ja analysoida laitteisiin liittyvät palautteet, valitukset ja vaaratilanteet. Asetus myös velvoittaa valmistajia huolehtimaan raportoinnista sähköisen järjestelmän kautta laitteisiin liittyvissä vakavissa vaaratilanteissa ja käyttöturvallisuutta koskevissa korjaavissa toimenpiteissä. (Asetus (EU) 2017/745; Neuvoston direktiivi 93/42/ETY; SFS-EN ISO 13485:2016.)

Vaaratilannejärjestelmään valmistajien tulee sisällyttää laitteen kehityssuuntauksia koskevien tietojen hankinta sekä vakavien vaaratilanteiden ja käyttöturvallisuutta koskevien toimenpiteiden tutkinta ja analysointi. Kehityssuuntauksia koskevat tiedot on raportoitava sähköisen järjestelmän kautta säännöllisesti. Kehityssuuntauksia koskeviin tietoihin kuuluvat tilastollisesti merkittävät muut kuin vakavat vaaratilanteet sekä odotettavissa olevien ei-toivottujen sivuvaikutusten esiintyvyyden tai vakavuuden lisääntyminen. Vakavien vaaratilanteiden ja käyttöturvallisuutta koskevien toimenpiteiden tutkinta ja analysointi on valmistajien suoritettava aina viipymättä ja sen tulee sisältää korjaavan toimenpiteen riskinarvioinnin. Tutkinnan tuloksista valmistajan on raportoitava sähköisen järjestelmän kautta ja esitettävä ennen toimenpiteiden toteuttamista niiden suunnitelma, ellei kyseessä ole vakava vaaratilanne, joka vaatii välitöntä reagointia. Käyttöturvallisuutta koskevista toimenpiteistä valmistajan on tehtävä ilmoitus, jonka avulla se kertoo laitteiden käyttäjille toteutettavista toimenpiteistä. Tämän ilmoituksen luonnos on myös

esitettävä valvovalle viranomaiselle kommentteja varten ennen julkistamista, ellei kyse ole vakavasta vaaratilanteesta. Valmistajan ilmoitus tulee julkiseksi sähköisen järjestelmän kautta. (Asetus (EU) 2017/745.)

Lääkinnällisten laitteiden asetus tuo Euroopan alueelle yhtenäiset raportointiajat vakavien vaaratilanteiden ilmoittamisesta. Nämä ovat hiukan tiukemmat kuin nykyiset Valviran ilmoitusajat. Uutena vaatimuksena asetus tuo valmistajille velvollisuudeksi lisätä laitteiden mukana toimitettaviin käyttöohjeisiin kehotuksen käyttäjille ilmoittaa laitteeseen liittyvistä vaaratilanteista valmistajalle sekä valvovalle viranomaiselle. (Asetus (EU) 2017/745.)

Yhteiset eritelmät

Yhteiset eritelmät -käsite (Common Specifications, CS) on uusi käsite, jonka Euroopan komissio ottaa käyttöön asetuksen voimaantullessa. Yhteiset eritelmät -käsite on ollut käytössä IVD-direktiivin puolella, jossa sen nimitys oli yhteiset tekniset eritelmät. Nyt samanlainen käsite otetaan käyttöön myös lääkitieteellisten laitteiden puolella. Yhteinen eritelmä on dokumentti, joka ei ole standardi, mutta osoittaa valmistajille teknisiä tai kliinisiä vaatimuksia, joita tulee noudattaa vaatimustenmukaisuuden osoittamiseksi. Yhteiset eritelmät on tarkoitettu niihin tilanteeseen, kun yhdenmukaisia standardeja ei ole saatavilla tai yhdenmukaistetut standardit eivät ole riittäviä tai on tarpeen reagoida kansanterveydellisiin aiheisiin. Yleisesti valmistajan on noudatettava yhteisiä eritelmiä, jos ne soveltuvat hänen laitteeseensa, ellei valmistaja pysty perustelemaan vastaavalla tavalla tuotteen turvallisuuden ja suorituskyvyn toteutumista. Esteettisillä tuotteilla, joilla ei ole lääketieteellistä käyttötarkoitusta, yhteisten eritelmien noudattaminen on pakollista. (Hoxey 2018; Asetus (EU) 2017/745.)

Ilmoitetut laitokset

Ilmoitettujen laitosten kohdalla lääkitieteellisten laitteiden asetus tiukentaa monia vaatimuksia ja ilmoitettujen laitosten vaatimuksille on asetuksessa omistettu koko luku, luku IV, ja se pitää sisällään yhteensä 15 artiklaa. Lisäksi liitteessä VII on listattu vaatimukset, jotka ilmoitettujen laitosten tulee täyttää. Ilmoitettujen laitosten toimintaa on haluttu erityisesti vahvistaa sääntelyllä, jotta voitaisiin varmistaa terveyden ja turvallisuuden korkeatasoinen suojeleminen sekä vahvistaa myös järjestelmään kohdistuvaa luottamusta.

Erityisesti ilmoitettujen laitosten saama kritiikki PIP-rintaimplanttitapauksessa, jossa teollisuussilikonia sisältäneet implantit pääsivät markkinoille ilmoitetun laitoksen hyväksymänä, on saanut Euroopan unionin tiukentamaan ilmoitettujen laitosten toiminnan vaatimuksia. Asetuksen myötä ilmoitettujen laitosten nimeämiseen ja seurantaan kiinnitetään enemmän huomiota ja ne tapahtuvat yksityiskohtaisten ja tiukkojen kriteerien mukaisesti ja niihin sovelletaan unionin tason valvontaa, kun taas direktiivissä jäsenvaltiot ovat itsenäisesti suorittaneet ilmoitettujen laitosten nimeämisen direktiivin liitteen XI vaatimusten perusteella. (Asetus (EU) 2017/745; Euroopan parlamentti 2017; Neuvoston direktiivi 93/42/ETY.)

Lääkinnällisten laitteiden asetuksen myötä ilmoitettujen laitosten nimeäminen tapahtuu jäsenvaltion nimeämisen ilmoitetuista laitoksista vastaavan viranomaisen johdolla. Viranomainen tekee alustavan arvion ilmoitetun laitoksen hakemuksesta ja lähettää arviointiraportin Euroopan komissiolle. Euroopan komissio nimittää yhdessä lääkinnällisten laitteiden koordinoitiryhmän kanssa arviointiryhmän, joka arvioi ilmoitetun laitoksen hakemuksen yhdessä vastaavan viranomaisen kanssa. Mahdollisten hakemukseen tulleiden korjaavien toimenpiteiden jälkeen vastaava viranomainen antaa lopullisen arviointiraportin arviointiryhmälle, joka antaa lopullisen lausunnon lääkinnällisten laitteiden koordinoitiryhmälle, joka antaa suosituksen ilmoitetun laitoksen nimeämisestä. Kun arviointi on saatettu päätökseen ja ilmoitetun laitoksen katsotaan täyttävän liitteen VII vaatimukset, se voidaan nimetä ja ilmoittaa komission ylläpitämään tietokantaan. (Asetus (EU) 2017/745.)

Asetuksen voimaantulon jälkeen nimetyt ilmoitetut laitokset on veloitettu valvomaan valmistajien toimintaa tuotantopaikan auditoinnein ilman ennakoilmoitusta sen jälkeen, kun laitteet on saatettu markkinoille. Korkean riskiluokan laitteita ja HIV-testien turvallisuutta valvotaan erityisillä lisätarkastuksilla, kuten fyysisillä testeillä ja laboratoriotesteillä. Tätä valvontaa ohjataan Euroopan komission puolelta siten, että ilmoitettujen laitosten vastaava viranomainen tekee vuosittain asiaankuuluvan määrän ilmoitettujen laitosten tekemien teknisten dokumenttien sekä kliinisten arviointien tarkistusta. (Asetus (EU) 2017/745; Euroopan parlamentti 2017.)

5.4 Dokumentaatio

Asetus tuo valmistajille lisävaatimuksia laitteiden dokumentointiin läpi laitteen elinkaaren. Laitteisiin liittyvä dokumentaatio on sisällöllisesti tarkemmin määritelty asetuksessa ja lisäksi valmistajien on tuotettava uutta dokumentaatiota laitteen kliinisen arvioinnin suunnitelman ja markkinoille tulon jälkeisen valvonnan suunnitelman muodossa. Asetus myös lisää valmistajien raportointivaatimuksia, kun laite on markkinoilla.

Tekniset asiakirjat

Markkinoille saatettavan laitteen tekniset asiakirjat tulee koota niin, että niiden perusteella voidaan arvioida, onko laite lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaatimusten mukainen. Laitteen tekniset asiakirjat tulee pitää ajan tasalla koko laitteen elinkaaren ajan ja niitä on pidettävä toimivaltaisen viranomaisen saatavilla vähintään 10 vuoden ajan siitä, kun viimeinen vaatimustenmukaisuusvakuutuksen piiriin kuuluva laite on saatettu markkinoille. Implantoitavan laitteen osalta ajanjakso on 15 vuotta. Tekniset asiakirjat, tai niiden tiivistelmä, on toimitettava toimivaltaisen viranomaisen saataville pyynnöstä ja ne tulee esittää selkeästi, organisoidusti ja yksiselitteisesti. Teknisten asiakirjojen tulee olla myös valmistajalla helposti haettavissa. Läkinnällisten laitteiden asetuksessa on määritelty liitteissä II ja III, mitä laitteen teknisten asiakirjojen tulee sisältää. (Asetus (EU) 2017/745.)

Läkinnällisten laitteiden asetuksen liite II määrittelee laitteen yleiset tekniset asiakirjat. Liitteessä listataan yksityiskohtaisesti, mitä asioita laitteesta on esitettävä, ja se on jaettu kuuteen osaan. Ensimmäisessä osassa on laitteen kuvaukseen liittyvät vaatimukset, toinen osa koskettaa laitteen mukana toimitettavia tietoja, eli merkintöjä ja käyttöohjetta. Kolmannessa osassa esitetään vaatimukset laitteen suunnittelua ja valmistusta koskevista tiedoista ja neljännessä osassa tulee esittää, kuinka liitteen I yleisiä turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksia on noudatettu. Viidennessä osassa on vaatimukset laitteen hyöty-riskianalyysistä sekä riskinhallinnasta ja kuudes osa käsittelee laitteen tarkistukseen ja validointiin liittyviä teknisiä asiakirjoja, kuten esi-kliinisiä ja kliinisiä tietoja. Asetuksen liite III määrittelee puolestaan laitteen markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevat tekniset asiakirjat. Nämä tekniset asiakirjat sisältävät markkinoille tulon jälkeisen valvonnan suunnitelman, joka sisältää markkinoille tulon jälkeisen kliinisen

seurannan suunnitelman. Teknisten asiakirjojen tulee myös sisältää valvonnan tuottamat raportit, kuten esimerkiksi korkeamman riskiluokan laitteen PSUR. (Asetus (EU) 2017/745.)

Yksilöllinen laitetunniste

Lääkinnällisten laitteiden asetus tuo mukanaan täysin uuden vaatimuksen laitteiden merkintään ja tunnistukseen, yksilöllisen laitetunnisteen (Unique Device Identification, UDI). Yksilöllinen laitetunniste (kuva 1.) on sijoitettava jokaiseen laitteeseen. UDI-tunniste koostuu kahdesta osasta ja sen on oltava sekä koneluettavassa että ihmisluettavassa muodossa. UDI-DI on valmistaja- ja laitekohtainen tunniste, jonka valmistaja ostaa komission nimeämältä antajayksiköltä. UDI-PI on tuotantotunniste, jolla yksilöidään laitteen tuotantoyksikkö. Tämä voi olla esimerkiksi laitteen sarjanumero tai valmistuspäivämäärä. Valmistajien on ylläpidettävä ajantasaista luetteloa kaikista antamistaan UDI-tunnisteista osana teknisiä asiakirjojaan. (Asetus (EU) 2017/745.)



Kuva 1. UDI-tunniste viivakoodi muodossa tai data-matrix-muodossa. (GS1 n.d.)

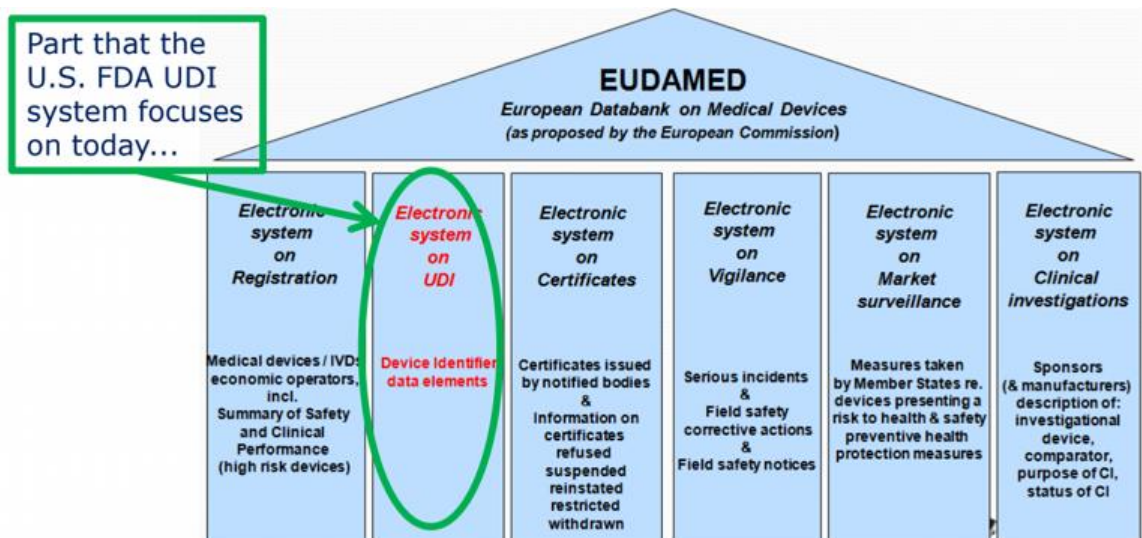
Yksilöllinen laitetunnistusjärjestelmä luodaan asetuksen myötä Euroopan yhtenäiseksi järjestelmäksi helpottamaan laitteiden tunnistusta ja niiden jäljitettävyyttä. Osaksi järjestelmää perustetaan UDI-tietokanta, johon jokainen valmistaja veloitetaan tallentamaan laitteen tiedot yhdessä UDI-tunnisteen kanssa. UDI-tietokanta tulee olemaan myös julkisesti nähtävillä. Järjestelmä parantaa markkinoille saattamisen jälkeistä turvallisuutta helpottamalla vaaratilanteista raportointia sekä kohdennettuja käyttöturvallisuutta korjaavia toimenpiteitä. Järjestelmä parantaa myös toimivaltaisen viranomaisten valvontaa sekä auttaa torjumaan väärennettyjä lääkinällisiä laitteita. UDI-järjestelmä tullaan ottamaan käyttöön porrastetusti asetuksen soveltamispäivästä, ja porrastus on tehty laitteiden riskiluokan perusteella. Implantoitaviin ja luokan III laitteisiin UDI-järjestelmää sovelletaan 26. toukokuuta 2021 lähtien, luokan IIa ja IIb laitteiden osalta soveltamispäivämäärä on 26. toukokuuta 2023 ja luokan I laitteiden osalta soveltamispäivämäärä on 26. toukokuuta 2025. Uudelleen käytettäviksi tarkoitettujen, steriloitavien, laitteiden osalta

UDI-tunnisteen velvoitteita sovelletaan kahden vuoden kuluttua edellä mainituista päivämääristä, jota vastaavaan laiteluokkaan sovelletaan. (Asetus (EU) 2017/745.)

Lääkinnällisten laitteiden tietokanta

Yksi keskeisistä seikoista lääkinnällisten laitteiden asetuksen tavoitteiden täyttämässä on eurooppalaisen lääkinnällisten laitteiden tietokannan (EUDAMED) perustaminen. Tietokanta on ollut olemassa jo direktiivien aikana, mutta paljon suppeammassa muodossa ja tiedot tietokannassa ovat olleet vain toimivaltaisten viranomaisten saatavilla. Nyt asetuksen myötä EUDAMED laajenee taloudellisten toimijoiden sekä osin yleisön käyttöön, jotta myös kuluttajille annetaan mahdollisuus saada riittävästi tietoa markkinoilla olevista laitteista. (Asetus (EU) 2017/745; European Commission^c n.d.)

Laajennettuun EUDAMED:iin tullaan sisällyttämään erilaisia sähköisiä järjestelmiä (kuva 2.), jotta tietojen koonti ja käsittely markkinoilla olevista laitteista ja taloudellisista toimijoista, ilmoitetuista laitoksista ja niiden todistuksista, kliinisistä tutkimuksista, vaaratilanteista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä valvonnasta sekä markkinavalvonnasta olisi mahdollista. EUDAMED:n tavoitteena on yleisen avoimuuden lisääminen muun muassa parantamalla yleisön ja terveydenhuollon ammattihenkilöiden tiedonsaantia, moninkertaisten raportointivaatimusten välttäminen, jäsenvaltioiden välisen koordinoinnin edistäminen sekä tiedonkulun tehostaminen ja helpottaminen. (Asetus (EU) 2017/745.)



Kuva 2. EUDAMED-tietokannan sähköiset järjestelmät (GS1 2019).

Implanttikortti

Lääkinnällisten laitteiden asetus laajentaa implantoitavan laitteen mukana toimitettavaa tietoa. Asetuksen myötä potilaille, joille implantoitava laite asennetaan, tulee toimittaa esitteen muodossa selkeät ja helposti saatavilla olevat olennaiset tiedot laitteesta, jolla se voidaan tunnistaa (laitteen nimi ja malli, UDI-tunniste, sarjanumero sekä eränumero). Esitteen on sisällettävä tiedot myös valmistajasta (nimi, osoite ja verkkosivun osoite) sekä varoitukset ja toimenpiteet, jotka potilaan tai terveydenhuollon ammattilaisten on huomioitava, esimerkiksi tiedot siitä, sopiiko laite yhteen joidenkin diagnostisten laitteiden tai turvatarkastuksissa käytettävien skannerien kanssa. Näiden lisäksi potilaille tulee antaa "implanttikortti", jossa on tiedot laitteen tunnistamista varten sekä valmistajan tiedot. Kortin tulee olla luottokortin kokoinen, jotta se on helposti mukana kannettava. Sen avulla helpotetaan tietojen nopeaa satavuutusta siitä, mikä lääkinällinen laite potilaalle on asennettu. Euroopan unioni on luonut yhtenäisen implantoitavista laitteista kertovan tiedotteen sekä implanttikorttipohjan, jota kaikkia valmistajia suositellaan käyttävän. (Asetus (EU) 2017/745; Euroopan parlamentti 2017.)

6 Valmistajan ja laitteen dokumentaation päivitys

Valmistajan ja laitteen dokumentaation päivitys tehtiin käyttämällä GAP-analyysiä työkaluna. GAP-analyysin avulla pystyttiin selvittämään, mikä oli dokumentaation tila suhteessa haluttuun tavoitelaan. GAP-analyysiä varten luotiin Excel-ohjelmaa hyödyntäen tiedosto, johon siirrettiin lääkinällisten laitteiden olennaiset artikkelit ja liitteet. Lisäksi työn edetessä tiedostoon lisättiin omille välilehdille yksityiskohtaisia vaatimuksia sisältäviä artikloita. GAP-analyysi suoritettiin vertailemalla ensin asetuksen ja direktiivin eroavaisuuksia ja sen jälkeen vertailtiin asetuksen vaatimuksia suhteessa valmistajan nykyiseen dokumentaatioon. Samalla dokumentaation puutteista kerättiin puutelistaa, jonka perusteella dokumentaation päivitys tulitisiin tekemään. Vertailun ja puutelistan ollessa valmis, ne käytiin läpi insinööriyön ohjaajan kanssa ja sen jälkeen itse dokumentaation päivitys aloitettiin. Tässä luvussa käydään läpi aluksi GAP-analyysin suorittamista, ja sen jälkeen käydään yksityiskohtaisemmin läpi muutokset, jotka dokumentaatioon tulivat.

6.1 GAP-analyysi

GAP-analyysi eli puuteanalyysi on menetelmä, jonka avulla voidaan esimerkiksi verrata ja kuvata nykytilan ja tavoitetilan välistä eroa (JHS-suositukset. 2012). GAP-analyysiä käytettiin työssä lääkinnällisten laitteiden asetuksen sisällön vertaamiseen yrityksen ja laitteen tämän hetkiseen dokumentaatioon.

GAP-analyysiä varten asetuksen sisällöstä muodostettiin Excel-tiedosto (kuva 3.), johon valmistajaan ja laitteeseen liittyvät artikkelit otettiin mukaan. Myös olennaisimmista liitteistä tehtiin omat välilehdet. Excel-tiedoston muotoon vietyä asetuksen sisältöä on helppompi käyttää vertailuun ja asetuksen vaatimusten yksilöimiseen sekä sen kirjaamiseen, miten vaatimus tullaan täyttämään.

Article	Content	Required operation(s)	Comparison to MDD	Annex/reference	Document reference	Conformance (Y,N,N/A)
Chapter II Making available on the Market and putting in to Service of Devices, Obligations of Economic Operators, Reprocessing, CE Marking, Free Movement						
5	Placing on the market and putting into service	Make sure your product meet the General Safety and Performance Requirements (Annex I). Make sure that demonstration of conformity does include Clinical Evaluation (Article 61). (If needed, describe the Health institutions own manufacturing justification.) A Device shall be placed on the market or put into service only if the Requirements in Annex I are met.	Regulation emphasizes GSPR and Clinical Evaluation before placing device in to the market.	Annex I Article 61	GSPR Checklist Clinical Evaluation SOP-5-011	
6	Distance sales	Check if your Device is for distance selling, if so, ensure that the related Requirements are met.	NEW			N/A
7	Claims	Make sure that your labelling, instruction for use, making available, putting into service and marketing are according to the Requirements (Annex I). One must not use misleading marketing, and must not omit the risks included in the intended use.	Claims ADDED (Directive handles labelling in ER)	Annex I, Chapter III		
8	Use of harmonised standards	Recognize the potential need to use harmonized standards and comply with related Requirements. Article 8 describes the role of harmonized standards in the conformity clearance process.	-			
9	Common specifications	Check the common definitions used with your requirements and make sure the requirements are the same. The Commission may adapt specifications for implementing acts where there is no harmonized standard or they are not sufficient.	NEW			
10	General obligations of manufacturers	Make sure that the product is designed and manufactured in accordance with the requirements of this Regulation (Annex I). (Covered through ISO 13485. Standard includes requirements for the QMS, design and development and manufacturing that require incorporation of regulatory requirements into the quality management system. (4.1, 7.1, 7.2.1 c), 7.2.2 c), 7.3, 7.5))	ADDED Regulation emphasizes the responsibility of manufacturer, importer and distributor and authorised representative	Annex I Annex I	Annex I -> GSPR-checklist	
		Make sure your risk management system is set up, documented and maintained (Annex I). (Partially covered through EN ISO 13485 (7.1). Standard includes requirements to risk management in product realization. The detail of the specific requirements of Annex 1, Chapter 1 of the Regulation is not stated explicitly.)			Annex I -> GSPR-checklist SOP-4-005 Risk Management	

Kuva 3. Excel-tiedosto lääkinnällisten laitteiden asetuksen vaatimuksista.

GAP-analyysin tekeminen aloitettiin tutustumalla sekä direktiivin että asetuksen sisältöön. Ensimmäisessä vaiheessa vertailtiin, mitä yhtäläisyyksiä ja ennen kaikkea mitä eroja asetuksessa ja direktiivissä on. Direktiivin sisältöä vertailtiin artikla artiklalta ja taukukoon kirjattiin, mitä lisäyksiä asetuksen artiklaan on tullut suhteessa direktiiviin tai oliko artikla täysin uusi.

Lääkinnällisten laitteiden asetuksessa on paljon viittauksia asetuksen sisällä, mikä tarkoittaa sitä, että yhden artiklan sisällä voidaan viitata yhteen tai useampaa muuhun artiklaan tai liitteeseen. Läpikäyntiä helpottamaan viittauksista tehtiin erillinen

muistiinpano artiklan soluun, jos viittaus oli suppea, ja siihen sisällytettiin viitattun artiklan kohta. Jos viittaus oli laajempi, esimerkiksi koko artikla tai liite, siitä tehtiin viittaus välilehteen, jossa liite tai artikla oli (tärkeimmistä artikloista tehtiin näin ollen myös oma välilehti Excel-tiedostoon). Näin taulukkoa läpikäydessä viitetieto löytyi helpommin ja nopeutti työn tekemistä.

Kun eroavaisuudet ja uutuudet oli käyty läpi direktiivin ja asetuksen puolesta, käytiin läpi taulukkoa tarkistaen ensin, mitkä artikkelit eivät kosketa kyseistä laitevalmistajaa ja merkittiin ne N/A (Not Applicable). Tämän jälkeen taulukot käytiin uudelleen läpi artikla artiklalta ja etsittiin artiklan vaatima tieto valmistajan dokumentaatiosta. Jokaiseen artiklan kohtaan merkittiin, mistä dokumentista kyseinen tieto löytyy. Muutostarpeista tehtiin erillinen välilehti (kuva 4.), johon merkittiin tarkemmin, mitä lisäyksiä tai muutoksia dokumentti tarvitsee. Muutoslistaa tehtiin erikseen laitteeseen liittyvistä dokumenteista ja valmistajaan liittyvistä dokumenteista.

Change list		D&D CathHELIX	Done	Doc Nro.	Doc. Name	Medtentia	Done
Doc Nro.	Doc. name	Change				Change	
2016-006	Design Input CathHELIX	Sections: 8 Classification according to MDR & 11.1 Regulation (implant the CathHELIX Ring section -> steerable 2" formerly called GS" should it be ISDC as stated above? (Same in DI-CATH EXCERPT))			QM	Process Picture -> ADD SOP-2-003 Quality objectives and analysis of data to section 8.6 references	
2016-004	D&D Plan CathHELIX	Mountaineer-project -> combined -> Section 6 SOP-numbers in sections 6.2.1, 8.6, 8.7, 8.11 a description or complete list of the various configurations/variants of the device that are intended to be made available on the market -> sizes? -> Planned to include in Regulatory strategy		SOP-2-013	Internal Audit	4.3.1 MDD -> MDR	
2016-004 APP_2	Responsibility Matrix	Design validation stage -> reference to ER & MDD -> GSPR & MDR		SOP-2-016	Non-conformities	SOP-number in section 5.2.3	
2016-005	DDI CathHELIX	Essential Requirement Checklist -> GSPR Checklist Usability Assessment TBD -> Reference to 2017-024 Usability Assessment?		SOP-2-022	CAPA	SOP-numbers in sections: 5.5.5.5, 7.7 Kohta 5. Post-market surveillance & PMCF FSCA? -> Takes into account the information from PMS activities	
2017-006_01A	Regulatory Strategy CathHELIX	Section 10 MDD->MDR		SOP-3-044	Identification and monitoring...	Section 4 Directives -> Regulations; ADD Obligation to provide information to authorities upon request -> + QM	
	Major QA Activities lists	Essential Requirement Checklist -> GSPR Checklist		SOP-4-005	Design Change Control	6.3.1 Essential Requirement references -> GSPR	
	Project reviews document Requirement	Essential Requirement Checklist -> GSPR Checklist		SOP-4-007	Design & Development	Sections 3 & 8.1 MDD -> MDR + description Sections 11.8, 12.3, 19 Essential Requirement Checklist-> GSPR Checklist ADD information from PMS activities shall be used in development etc.	
						Section 1 MDD -> MDR; reference to whole Annex, without the section	

Kuva 4. Muutoslista dokumentaation muutostarpeista.

Kun kaikki asetuksen artikkelit oli käyty läpi verraten niitä laitteen ja valmistajan dokumentaatioon, muutoslista sekä Excel-taulukon välilehdet asetuksen vaatimuksista käytiin läpi työn ohjaajan kanssa. Palaverissa käytiin läpi listatut muutosehdotukset ja syyt niille. Pieniä muutoksia dokumentaatioon tuli runsaasti. Näitä olivat viittaukset direktiiviin tai olennaisiin vaatimuksiin. MDR-päivityksen ohella päivitettiin myös samalla dokumentaatioon aiemmin tehty uusi SOP-numerointi osassa dokumentteja. Suurimmat muutokset tulivat valmistajan markkinoille saattamisen jälkeiseen valvontaan sekä kliniseen

arviointiin ja kliiniseen tutkimukseen liittyviin dokumentteihin. Myös valmistajan vaarallannejärjestelmä sai päivityksen ja laitteen vaadittu tekninen dokumentaatio päivittyy merkintöjen, UDI-tunnisteen, implanttikortin ja rekisteröimisen osalta.

6.2 Laadunhallinta

Laadunhallintajärjestelmää koskevat vaatimukset ovat lääkinnällisten laitteiden asetuksessa esitetty artiklassa 10 kohdassa yhdeksän. Asetus vaatii laadunhallintajärjestelmän kaikilta lääkinnällisten laitteiden valmistajilta, lukuun ottamatta tutkimuskäyttöön tulevien laitteiden valmistajia. Asetus määrittää myös, että laadunhallintajärjestelmän tulee kattaa kaikki valmistajan organisaation osat ja osa-alueet, jotka liittyvät prosessien, menettelyjen tai laitteiden laatuun. Asetus esittää yhteensä 13 kohtaa, jotka valmistajan laadunhallintajärjestelmän tulee vähintään käsitellä. Näihin kuuluvat muun muassa yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten yksilöinti, johdon vastuu sekä riskinhallinta. (Asetus (EU) 2017/745.)

Valmistajan laadunhallintajärjestelmä on tehty ISO 13485 -standardin mukaisesti, joten se suurimmaksi osaksi kattoi jo kaikki asetuksen vaatimukset. Asetuksen tuomat lisäkohdat olivat suurimpia muutoksia, joita dokumentaatioon tuli. Ensimmäinen lisäkohta säännösten noudattamisstrategiasta täytettiin lisäämällä valmistajan laadunhallintakäsikirjaan osio, että jokaisesta kehitetystä tuotteesta tulee luoda strategia, joka kattaa vähintään asetuksen vaatimat kohdat. Valmistajan kehityksessä olevalle tuotteelle oli jo aloitettu kirjoittamaan säännösten noudattamisstrategiaa, johon nyt lisättiin asetuksen vaatimat kohdat niiltä osin, kun niitä ei ollut vielä käsitelty. Toinen lisäkohta täytettiin ottamalla käyttöön asetuksen liitteestä I tehty tarkistuslista, jossa jokainen liitteen kohta on eritelty ja jokaiseen kohtaan merkitään, kuinka vaatimus on täytetty. Kolmannen ja neljännen lisäkohdan vaatimusten täyttämiseksi kirjoitettiin uusi SOP, Post-Market Surveillance. SOP:in lisäksi asetus vaatii myös laitekohtaisen suunnitelman teon sekä markkinoille tulon jälkeiseen valvontaan että markkinoille tulon jälkeiseen kliiniseen seurantaan, joten myös näille tehtiin dokumentaatiopohja valmiiksi. Viidennen lisäkohtaan valmistajan dokumentaatioon lisättiin tietoa UDI:sta useampaan SOP:iin sekä tehtiin uusi SOP, Labeling, jossa käsitellään laitteen merkintöjä sekä mukana toimitettavaa tietoa. Kolmannen, neljännen ja viidennen kohdan täyttämisestä on enemmän tietoa vielä myöhemmissä kappaleissa. Valmistajan säännösten noudattamisesta vastaavaksi henkilöksi

nimitettiin yrityksen laadunvarmistuksesta ja säätelytoimista vastaava henkilö (QA/RA, Quality Assurance and Regulatory Affairs).

6.3 Turvallisuus

Kliininen arviointi

Kliinistä arviointia koskevat vaatimukset on asetuksessa esitetty luvussa IV ja lisäksi vaatimuksia on täydennetty liitteessä XIV (kliininen arviointi ja markkinoille tulon jälkeinen kliininen seuranta). Kliinistä arviointia käsitellään artiklassa 61, ja se sisältää kaikkiaan 13 kohtaa. Artikla sisältää kaikki kliinisessä arvioinnissa huomioon otettavat asiat, kuten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten täyttyminen sekä olosuhteet ja käytännöt arvioinnin toteuttamiseen tai olosuhteet, joissa kliinistä arviointia ei tarvitse toteuttaa.

Valmistajan dokumentaation tilan kartoittamiseen kliinisen arvioinnin artiklasta tehtiin erikseen Excel-välilehti. Kliinisen arvioinnin toteuttaminen asetuksen vaatimusten mukaisesti tuli jo sisältyä laadunhallintajärjestelmään, joten dokumentaatio käytiin jo yleisesti läpi aiemmin puuttumatta yksityiskohtiin. Nyt dokumentaatio käytiin artiklan välilehden avulla läpi vielä tarkemmin ja kirjattiin ylös tarvittavat muutokset ja lisäykset. Kliinisen arvioinnin SOP:iin tuli useita päivityksiä. Kliinisen arvioinnin SOP:iin tuli lisäyksenä kolme kappaletta: kappale asiantuntijapaneelin käyttämisestä, kappale laitteen turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvyn tiivistelmästä sekä kappale kliinisen arvioinnin suunnitelmasta. Lisäksi tehtiin muutamia pieniä lisäyksiä ja tarkennuksia, joissa viitataan asetuksen vaatimukseen ja niiden täyttämiseen sekä viittaus MEDDEV-ohjeeseen kliinisestä arvioinnista.

Asetus vaatii, erona direktiiviin, erillisen kliinisen arvioinnin suunnitelman laitteelle tai laiteryhmälle. Erillinen kliinisen arvioinnin suunnitelman dokumenttipohja tehtiin valmistajalle valmiiksi ja myös kliinisen arvioinnin raportin dokumentaatiopohja tehtiin valmiiksi. Näihin pohjiin vietiin kaikki asetuksen vaatimat kohdat ja niitä on valmistajan helppo täydentää, kun kliininen arviointi ja sen suunnittelu on ajankohtaista laitteelle.

Kliiniset tutkimukset

Kliinisiä tutkimuksia koskevat vaatimukset ovat lääkinnällisten laitteiden asetuksessa esitetty luvussa IV ja liitteessä XV määrittellään sisällöllisiä vaatimuksia tutkimusten dokumentointiin. Kliinisten tutkimusten yleiset vaatimukset käsitellään artikkelissa 62, ja se sisältää yhteensä seitsemän kohtaa. Artiklat 63-81 määrittelevät tutkimusten suoritusten, kirjaamisen ja raportoinnin vaatimukset. Läkinnällisten laitteiden direktiivi on käsitelty hyvin suppeasti kliinisten tutkimusten sisältövaatimuksia tai siihen liittyviä dokumentaatiovaatimuksia ja valmistajat ovat aiemmin tukeutuneet kliinisten tutkimusten standardiin, ISO 14155:2011, tutkimuksia suunniteltaessa ja tehdessä. Nyt asetukseen on sisällytetty hyvin paljon standardin vaatimuksia, mikä tekee siitä kansainvälisten ohjeiden kanssa yhteneväisen. (Asetus (EU) 2017/745.)

Kliiniset tutkimukset eivät ole vielä ajankohtaisia suunnittelulle laitteelle, mutta tutkimusten suunnittelu on kuitenkin jo aloitettu. Kliinisille tutkimuksille oli jo luotu SOP, joka käsittelee kliinisten tutkimusten suunnitelman sisältöä ja sen käyttöönottoa. Tähän SOP:iin päivitettiin nyt myös asetuksen vaatimukset lisäämällä useampaan kohtaan yksityiskohtia asetuksesta sekä tietoa sähköisestä järjestelmästä, jossa kommunikointi kliinisten tutkimusten osalta tulee tapahtumaan. Valmistajan laadunhallintajärjestelmään oli myös erikseen luotu SOP kliinisten tutkimusten suunnitelman muutoksille. Tähän SOP:iin tuli ainoana lisäyksenä siinä tapahtuvien isojen muutosten raportointivaatimukset sähköisen järjestelmän kautta.

Markkinoille saattamisen jälkeinen valvonta ja vaaratilannejärjestelmä

Markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan vaatimukset on esitetty asetuksen luvussa VII. Luku on jaettu kolmeen osaan: markkinoille saattamisen jälkeiseen valvontaan, vaaratilannejärjestelmään sekä markkinavalvontaan. Kaksi ensimmäistä osaa koskettavat valmistajia ja kolmas on suunnattu toimivaltaisille viranomaisille heidän suorittaessa markkinavalvontaa. (Asetus (EU) 2017/745.)

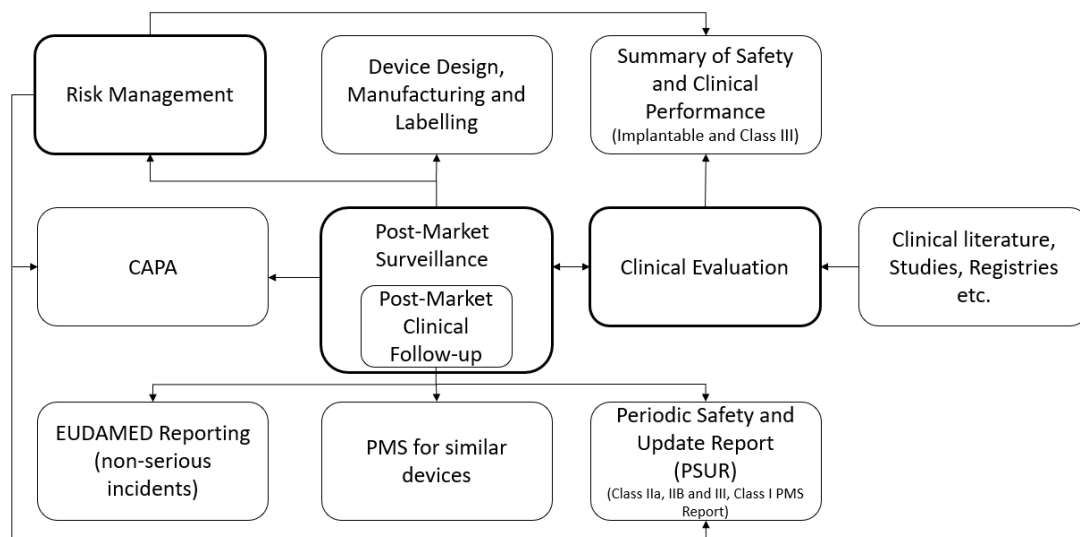
Ensimmäisen osan artikla 83 asettaa vaatimukset markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevalle järjestelmälle, ja se sisältää yhteensä neljä kohtaa. Artikla 84 esittää vaatimuksen markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan suunnitelmalle. Artikla 85 ja 86 esittelevät uudet vaatimukset markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan

raportoinnista. Luokan III implantoitavien laitteiden kohdalla raportointi tarkoittaa vähintään vuosittaista määräaikaista turvallisuuskatsausta (PSUR), valmistajien tulee myös päivittää vähintään vuosittain markkinoille saattamisen jälkeistä kliinistä seuranta koskeva arviointiraportti ja artiklan 32 vaatima tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä. (Asetus (EU) 2017/745.)

Luvun VII toinen osa koskettaa vaaratilannejärjestelmää. Artiklat 87 ja 89 käsittelevät valmistajia koskevia vaatimuksia, joiden mukaan valmistajien on raportoitava tietyn ajan kuluessa laitteisiin liittyvät vakavat vaaratilanteet sekä laitteisiin liittyvät käyttöturvallisuutta korjaavat toimenpiteet. Artikla 88 käsittelee valmistajien vaatimuksia koskien laitteiden kehityssuuntauksien seuranta ja raportointia. (Asetus (EU) 2017/745.)

Asetuksen vaatimusten täyttämiseksi kirjoitettiin valmistajalle uusi SOP, Post-Market Surveillance. Tämä SOP sisältää sekä markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan toimenpiteet että vaaratilannejärjestelmän. Markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan osalta SOP käsittelee valvonnan tavoitteita, toimenpiteitä valvonnan suorittamiseksi sekä PMS- ja PMCF- suunnitelmien sisältövaatimukset. SOP käsittelee myös valvonasta tehtävää raportointia. Vaaratilannejärjestelmän osalta SOP käsittelee tavoitteita, käyttöturvallisuutta koskevia toimenpiteitä sekä kehityssuuntauksista tehtävää raportointia.

Markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan SOP:iin sisällytettiin myös eri prosessien välisiä yhteyksiä kuvaava kaavio (kuva 5). Kaavion avulla voidaan esittää, mitkä laadunhallintajärjestelmän prosessit liittyvät olennaisesti markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan prosessiin. Kaaviosta nähdään myös, mitkä prosessit antavat tietoa markkinoille saattamisen jälkeiseen valvontaan sekä mihin prosesseihin markkinoille saattamisen jälkeinen valvonta itse antaa tietoa.



Kuva 5. Prosessien väliset yhteydet

Laitteisiin liittyvistä vaaratilanteista raportointi sekä raportointiajat käsitellään SOP:issa Customer complaint, advisory notice and recall, joka oli jo aiemmin olemassa. Tähän SOP:iin päivitettiin nyt tieto sähköisestä raportointijärjestelmästä sekä asetuksen vaatimukset raportointiajoista.

6.4 Dokumentaatio

Tekninen dokumentaatio

Valmistajan tekninen dokumentaatio laitteesta muodostuu sitä mukaan, kun tuotekehitys edistyy. Valmistajilla oli jo teknisestä dokumentaatiosta lista, josta käy ilmi, mitä dokumentaatiota tarvitaan laitteen vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen. Tähän dokumenttiin tuli ainoana muutoksena direktiivin olennaisten vaatimusten tarkistuslistan muuttaminen GSPR tarkistuslistaksi. Valmistajan tämänhetkinen laitteen dokumentaatio käytiin läpi myös lääkinnällisten laitteiden asetuksen liitteistä II ja III tehtyjen tarkistuslistojen avulla. Kaikki näissä liitteissä vaadittavat dokumentit valmistaja on aloittanut tuotekehityksen kanssa rinnakkain, ja ne täydentyvät kehityksen edetessä. Myös tämän päivityksen johdosta asetuksen vaatimat uudet dokumenttipohjat (PMS- ja PMCF-suunnitelmat sekä kliinisen arvioinnin suunnitelma) on saatu valmistajalle valmiiksi ja ne voidaan täydentää, kun laitteen suunnittelu on pidemmällä.

Yksilöllinen laitetunniste

Yksilöllinen laitetunniste eli UDI-tunniste on uusi vaatimus Euroopan unionin talousalueella ja tällä hetkellä on nimetty kolme antajayksikköä, jotka täyttävät Euroopan unionin komission vaatimukset. Laitteen ollessa vielä tuotekehitysvaiheessa UDI-tunniste ei ole ajankohtaista hankkia, mutta valmistajan on ostettava UDI-tunniste joltain näiltä yksiköltä, sitten kun se on ajankohtaista. Tässä päivityksessä valmistajan dokumentaatioon lisättiin UDI-tunnisteesta tietoa kaikkiin SOP:hin, joissa käsiteltiin laitteen jäljitettävyyttä tai merkitsemistä.

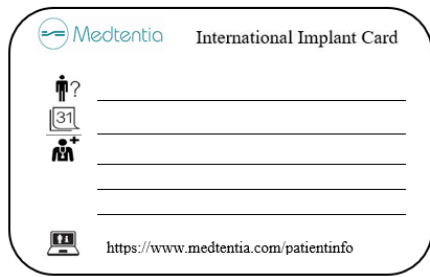
Laitteen käyttöohje ja etiketti

Laitteen käyttöohjeeseen ja etikettiin tulevista tiedoista on asetuksen liitteessä I määritelty vähimmäisvaatimukset. Näiden vaatimusten lisäksi valmistajan tulee tarkastaa vielä käytettyjen standardien vaatimukset käyttöohjeen ja etikettien osalta. Käyttöohje ja etiketti eivät ole vielä ajankohtaisia laitteen ollessa tuotekehitysvaiheessa, mutta luonnokset näistä ovat jo valmistajalla olemassa. Käyttöohjeen ja etiketin osalta valmistajalle tehtiin uusi SOP, Labeling, joka käsittelee asetuksen vaatimuksia käyttöohjeen, etiketöinnin sekä muun laitteen mukana toimitettavan tiedon osalta.

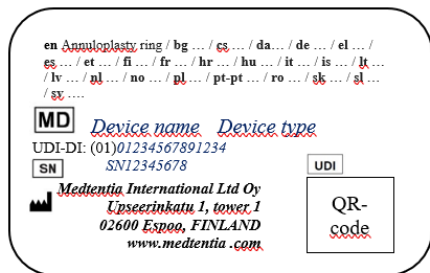
Implanttikortti

Implanttikortti on uusi vaatimus, joka astuu voimaan asetuksen myötä. Implanttikortin sisältämän tiedon vähimmäisvaatimukset on esitetty asetuksessa ja Euroopan unioni on myös luonut yhtenäisen implantoitavista laitteista kertovan tiedotteen sekä implanttikortti-pohjan valmistajien käytettäväksi. Näiden pohjalta valmistajalle tehtiin implanttikortista (kuva 6) sekä implantoitavasta laitteesta kertovasta esitteestä (kuva 7) valmiit pohjat, joihin valmistaja voi myöhemmin täydentää puuttuvat tiedot. Lisäksi Labeling SOP:iin kirjoitettiin tietoa implanttikortista ja esitteestä, sekä niiden sisältämän tiedon vaatimuksista.

FRONT (Handwritten text on pre-printed content)

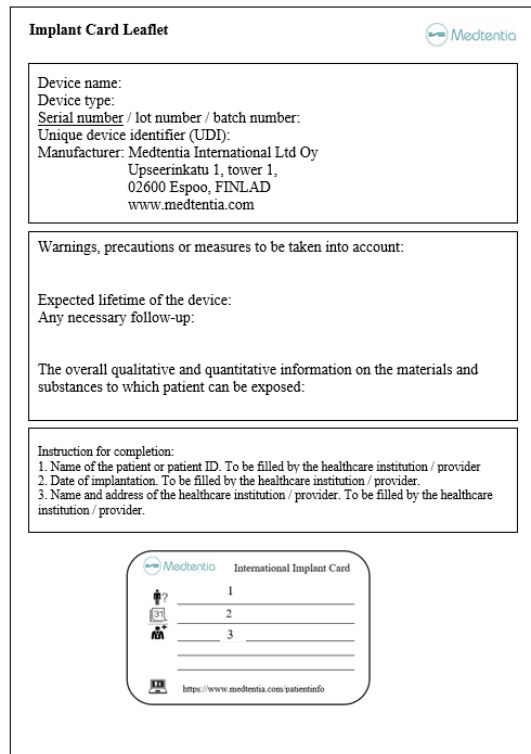


BACK (Serial printed content in production)

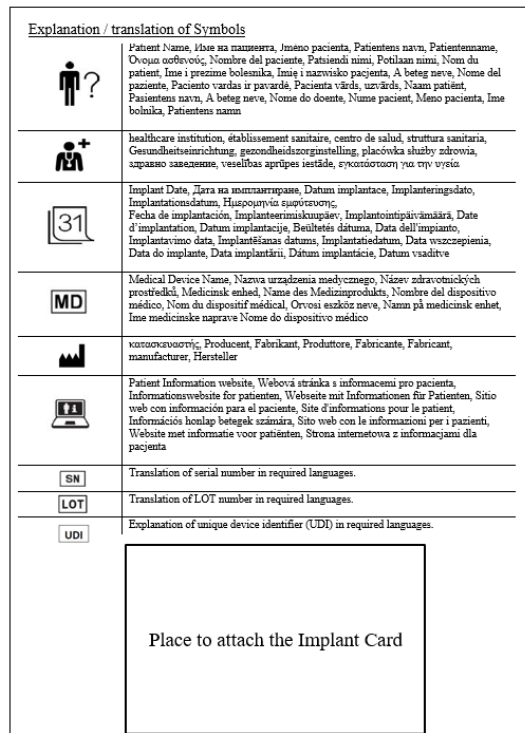


Kuva 6. Implanttikortti edestä ja takaa

FRONT (No stickers – preferred)



BACK



Kuva 7. Implantoitavasta laitteesta kertova esite edestä ja takaa.

Lääkinnällisten laitteiden tietokanta

Lääkinnällisten laitteiden tietokantaa varten valmistajalle kirjoitettiin erillinen ohjeistus (work instruction) laitteiden ja valmistajan rekisteröinnistä lääkitinnällisten laitteiden asetuksen liitteen VI mukaan. Lisäksi valmistajan SOP:hin, joissa oli raportointiin tai kommunikointiin viranomaisten kanssa liittyviä toimintoja, kirjoitettiin ohjeistusta tulevasta sähköisestä järjestelmästä sekä tietokannasta.

7 Muutosten käyttöönottaminen

Tehtyjen muutosten hyväksyminen aloitetaan sisäisen auditoinnin kautta. Sisäisessä auditoinnissa käydään läpi valmistajan dokumentaation taso verraten sitä asetuksen ja laadunhallintastandardin vaatimuksiin. Sisäisen auditoinnin suorittaa aina siihen pätevä henkilö, joka ei itse liity auditoitaviin prosesseihin tai toimintoihin. Auditoinja voi olla yrityksen sisältä tai yrityksen ulkopuolinen henkilö. Sisäisessä auditoinnissa on tarkoitus käydä läpi dokumentaation taso ennen ilmoitetun laitoksen auditointia sekä säännöllisesti käydä läpi ja koota kehitystarpeita dokumentoinnin ja laadunhallintajärjestelmän suhteen. (Medtentia International Ltd. Oy^b 2019.)

Sisäiseen auditointiin valmistautuessaan auditoinja perehtyy aikaisempiin auditointiraportteihin ja huolehtii, että kaikki tarvittavat standardit tai asetukset ovat auditoinnissa saatavilla. Auditoinja myös huolehtii, että auditointitarkistuslista on saatavilla ja käytettävissä. Sisäisessä auditoinnissa auditoinja käy läpi auditoinnin kohteena olevat dokumentit päätelläkseen vastaavatko ne vaatimuksiin. Erityistä huomiota kiinnitetään muutoksiin, joita on tehty edellisen auditoinnin jälkeen. Sisäisen auditoinnin tulokset ja mahdolliset vaatimustenvastaisuudet dokumentoidaan yrityksen käytännön mukaisesti ja auditoinnin lopuksi auditoinja tekee yhteenvedon auditoinnista. Löydetyt vaatimustenvastaisuudet jaetaan yleisesti pieniin ja suuriin huomioihin ja ne kirjataan erillisiksi vaatimustenvastaisuuden raporteiksi. Auditoinja voi näiden lisäksi antaa parannusehdotuksia dokumentaatioon, nämä kirjataan erilliseksi vaatimustenvastaisuushavainnoista, joita auditoinnissa tulee. Medtentia International Ltd. Oy:llä ne kirjataan yrityksen parannusehdotuslokiin. (Medtentia International Ltd. Oy^b 2019.)

Sisäisen auditoinnin raportti, johon on liitetty vaatimustenvastaisuuden raportit, toimitetaan niitä koskevien prosessien vastaaville ja laaturaportin tekijälle viimeistään viikon kuluessa auditoinnista. Prosesseista vastaavat henkilöt huolehtivat yrityksen käytäntöjen mukaisesti vaatimustenvastaisuuden korjaamisesta sovitussa aikataulussa. Jokainen vaatimustenvastaisuuden korjaus katselmoidaan ja hyväksytään auditoijan toimesta, minkä jälkeen auditointi voidaan niin sanotusti sulkea. Auditoinnin sulkemisesta kirjoitetaan oma raportti, ja laaturaportin tekijä tekee yhteenvedon vielä auditoinnin toimenpiteistä ja niiden toimivuudesta yrityksen johdolle. (Medtentia International Ltd. Oy^b 2019.)

Sisäisen auditoinnin jälkeen järjestetään johdon katselmus. Johdon katselmus on vuosittainen kokous, jossa käydään läpi yrityksen asioita sekä laitteeseen/laitteisiin liittyviä asioita. Johdon katselmus pyritään järjestämään kahden viikon sisällä sisäisestä auditoinnista. Johdon katselmuksessa laadunhallintajärjestelmän muutoksia saaneet dokumentit katselmoidaan ja hyväksytään käyttöön. Myös sisäisen auditoinnin vaatimustenvastaisuudet katselmoidaan ja otetaan huomioon. Dokumentaatioon tehtyjen muutosten käyttöönotto tapahtuu liittämällä lisäykset osaksi jo valmistajan toimivia prosesseja. Tämä tarkoittaa toimintamallien päivittämistä ja uusien käytänteiden opettelemista johdon ja henkilökunnan osalta. Valmistaja järjestää koulutusta muutosten johdosta tarvittaessa. (Medtentia International Ltd. Oy^c 2019.)

Luokan III implantoitaville laitteille asetus määrittelee, että vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa tulee käyttää ilmoitettua laitosta. Ilmoitetun laitoksen valinta on valmistajan päätettävissä ja valmistajan tulee virallisesti hakea valittua ilmoitettua laitosta. Hakemuksen hyväksymisen jälkeen osapuolet allekirjoittavat sopimuksen, joka sisältää selkeät ehdot toiminnalle. Asetus edellyttää, että valmistajien on valittava vaatimustenmukaisuuden arviointimenettely laitteelle. Medtentia International Ltd. Oy on valinnut arviointimenettelyksi liitteen IX arviointimenettelyn, joka on laadunhallintajärjestelmän arviointi ja ilmoitettuna laitoksena Medtentia International Ltd. Oy:llä toimii TÜV SÜD. (Asetus (EU) 2017/745; Medtentia International Ltd. Oy^c 2019.)

Vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa liitteen IX mukaan ilmoitettu laitos suorittaa auditoinnin valmistajan laadunhallintajärjestelmälle. Jos valmistaja on ilmoittanut käyttävänsä harmonisoituja standardeja laadunhallintajärjestelmässään, ilmoitetun laitoksen on myös arvioitava yhdenmukaisuus näiden standardien osalta. Ilmoitettu laitos muodostaa auditointia varten auditointiryhmän, jonka tulee sisältää vähintään yksi jäsen, jolla

on valmistajan käyttämästä teknologiasta asiantuntemusta ja kokemusta. Auditointi suoritetaan valmistajan tiloissa ja tarvittaessa valmistajan tavarantoimittajien ja/tai alihankkijoiden tiloissa asiaankuuluvien prosessien tarkistamiseksi. Ilmoitettu laitos antaa EU:n laadunhallintajärjestelmää koskevan todistuksen, kun se toteaa, että laadunhallintajärjestelmä vastaa lääkinällisten laitteiden asetuksen vaatimuksia. Valmistaja on velvoitettu ilmoittamaan ilmoitetulle laitokselle kaikki laadunhallintajärjestelmää tai laitetta koskevat suunnitellut merkittävät muutokset, jotta ilmoitettu laitos voi arvioida ehdotukset ja lisäauditoinnin tarpeellisuuden. Kaikki merkittävien muutosten hyväksynät on liitettävä EU:n laadunhallintajärjestelmää koskevaan todistukseen. Ilmoitettu laitos on velvoitettu tekemään vuosittain auditoinnin valmistajalle, jotta se varmistaa hyväksytyyn laadunhallintajärjestelmän ja markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan suunnitelman noudattamisen. Lisäksi ilmoitettu laitos on velvoitettu suorittamaan vähintään kerran viidessä vuodessa auditoinnin ilman ennakoilmoitusta. (Asetus (EU) 2017/745.)

Laadunhallintajärjestelmän lisäksi valmistajan laitteelle kokoamat tekniset asiakirjat arvioidaan vaatimustenmukaisuuden arvioinnin yhteydessä. Teknisten asiakirjojen arviointia sovelletaan asetuksen liitteen IX luvun kaksi mukaan. Korkeamman riskiluokan laitteiden valmistajien on laadunhallintajärjestelmän arvioinnin hakemuksen lisäksi haettava erikseen teknisten asiakirjojen arviointia ilmoitetulta laitokselta. Hakemuksen hyväksymisen jälkeen ilmoitettu laitos arvioi valmistajan esittämät tekniset asiakirjat ja huomiota kiinnitetään erityisesti kliiniseen tutkimusnäyttöön ja kliiniseen arviointiin. Jos ilmoitettu laitos toteaa, että tekniset asiakirjat täyttävät asetuksen säännökset, se antaa valmistajalle EU:n teknisten asiakirjojen arviointitodistuksen. Hyväksytyyn laitteeseen tehtävät muutokset valmistajan on ilmoitettava ilmoitetulle laitokselle, jos muutokset ovat sellaisia, että ne vaikuttavat laitteen turvallisuuteen ja suorituskykyyn tai laitteen käytölle määrättyihin edellytyksiin. Ilmoitettu laitos arvioi, edellyttävätkö muutokset uutta vaatimustenmukaisuuden arviointia vai voidaanko ne huomioida arviointitodistuksen lisäyksellä, jolloin ne lisätään valmistajan arviointitodistukseen. (Asetus (EU) 2017/745.)

8 Yhteenveto

Tämän insinööriyön tavoitteena oli tehdä lääkinällisten laitteiden asetuksen vaatimat muutokset implantoitavan laitteen ja valmistajan dokumentaatioon. Insinööriyö tehtiin MDS Finlandin asiakasyritykselle Medtentia International Ltd. Oy:lle, joka kehittää

sydämeen asennettavaa mitraaliläpän vuodon tai käänteisvirtauksen korjaavaa laitetta. Lääkinnällisten laitteiden asetus tulee voimaan toukokuussa 2020, joten yrityksen dokumentaation päivittäminen oli ajankohtaista. Insinööriyössä päivitettiin valmistajan olemassa olevaa laadunhallintajärjestelmää sekä katselmoitiin laitteen teknisen dokumentaation tila ja tehtiin tarvittavat lisäykset dokumentaatioon asetuksen vaatimusten mukaisesti.

Työ aloitettiin tekemällä GAP-analyysi valmistajan dokumentaatiosta suhteessa asetuksen vaatimuksiin ja samalla kirjattiin ylös muutosehdotukset dokumentaatioon. Valmistajan dokumenttien päivitys tehtiin ehdotusten pohjalta noudattamalla asetuksen vaatimuksia. Lääkinnällisten laitteiden asetus tuo monia pieniä tarkennuksia ja lisäyksiä laitteen ja valmistajan dokumentaatioon sekä suurempia kokonaisuuksia valmistajan huolehdittavaksi. Merkittävimpiä muutoksia asetus tuo laitteiden luokittelusääntöihin, asetuksen soveltamisalaan, kliiniseen arviointiin sekä markkinoille tulon jälkeiseen valvontaan. Lisäksi asetus vaatii kaikille lääkitäville laitteiden valmistajille laadunhallintajärjestelmän käyttöönoton sekä laitteiden yksilöllisen tunnistamismerkinnän. Asetus myös yksilöi laitteiden teknisen dokumentaation sisällön ja lisää valmistajien raportointivaatimuksia valvovalle viranomaiselle.

Päivityksessä valmistajan laadunhallintajärjestelmään lisättiin asetuksen vaatimukset valmistajan jo olemassa oleviin prosesseihin, joilla varmistetaan, että asetus otetaan täysipainoisesti huomioon. Päivityksessä muutettiin yhteensä 16 prosessia sekä kirjoitettiin kaksi uutta prosessia valmistajalle. Päivityksen yhteydessä tehtiin myös dokumentointipohjia valmistajalle hyödynnettäväksi raportoinnissa ja laitteen teknisessä dokumentoinnissa myöhemmin. Lisäksi valmistajalle kirjoitettiin laitteen ja valmistajan rekisteröinnistä työhohje. Päivityksen myötä valmistajan laadunhallintajärjestelmä luo hyvän pohjan asetuksen vaatimuksiin vastaamiseksi ja ohjaa laitteen teknisen dokumentaation muodostumista laitteen suunnittelun ja kehityksen aikana.

Päivitetty laadunhallintajärjestelmä tullaan auditoimaan sisäisen sekä ulkoisen auditoijan toimesta, joiden johdosta dokumentaatioon voi tulla muutoksia. Dokumentointiin oli haasteellista löytää riittävä taso, jolla asetuksen vaatimukset tulevat täytetyksi. Näin ollen auditointien tuomat havainnot laadunhallintajärjestelmän päivityksestä tulevat olemaan arvokasta tietoa valmistajan laadunhallintajärjestelmän edelleen kehittämiseen.

Auditoinneissa saadut havainnot tullaan kirjaamaan vaatimustenvastaisuuksien raporteiksi ja korjaamaan yrityksen prosessien mukaisesti MDS Finland Oy:n toimesta.

Päivityksen jälkeiset syksyn 2019 auditoinnit keskittyivät laadunhallintajärjestelmästandardin vaatimustenmukaisuuteen, jolloin asetuksen tuomat muutokset eivät olleet auditoinneissa huomion alla. Auditoinneissa tulleet havainnot olivat kaikki pieniä ja koskettivat laadunhallintajärjestelmän prosesseja tai dokumentaatiopuutteita. Sisäisessä auditoinnissa tuli yksi havainto ja ilmoitetun laitoksen auditoinnissa neljä havaintoa. Kaikille havainnoille tullaan tekemään toimintasuunnitelma ja korjaamaan ne kuuden kuukauden kuluessa auditoinnista.

Lähteet

Australian Government. 2011. Recall of DePuy Orthopedics ASR hip replacement device. Department of Health. Therapeutic Good Administration. < <https://www.tga.gov.au/behind-news/recall-depuy-orthopaedics-asr-hip-replacement-device> >. 12.7.2019.

Beuzeval, R. 2019. Medical Device QMS Changes: How to Manage Changes Regarding EU MDR, IVDR & ISO 13485:2016. Verkkolähde. <https://www.green-light.guru/blog/medical-device-qms-changes>>. Luettu 22.6.2019.

Cheng, M. 2003. Medical Device Regulations: Global Overview and Guiding Principles. World Health Organization. ProQuest Ebook Central. E-book.

European Commission^a n.d. New regulations. <https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations_en#>. Luettu 7.7.2019.

European Commission^b n.d. Guidance. Current legislation. < https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en >. Luettu 7.7.2019.

European Commission^c n.d. European database on medical devices (EUDAMED). < https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/eudamed_en >. Luettu 14.7.2019.

Eurooppa-neuvosto. 2018. Modernimmat EU-säännöt lääkinnällisille laitteille. Euroopan unionin neuvosto. < <https://www.consilium.europa.eu/fi/policies/new-rules-medical-in-vitro-diagnostic-devices/> >. Luettu 12.7.2019.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/745 lääkinnällisistä laitteista, direktiivin 2001/83/EY, asetuksen (EY) N:o 178/2002 ja asetuksen (EY) N:o 1223/2009 muuttamisesta sekä neuvoston direktiivien 90/385/ETY ja 93/42/ETY kumoamisesta. Annettu 5.4.2017.

Euroopan parlamentti. 2017. Lääkinnälliset laitteet: enemmän turvallisuutta ja jäljitettävyyttä. Lehdistötiedote. < <http://www.europarl.europa.eu/news/fi/press-room/20170329IPR69055/laakinnalliset-laitteet-enemman-turvallisuutta-ja-jaljitettavyytta>>. Luettu 7.7.2019.

GS1. n.d. Are you ready for UDI? Unique Device Identification for medical device. GS1 Global Office. < https://www.gs1.org/sites/default/files/docs/healthcare/a3-ready_for_udi-bd.pdf >. Luettu 25.8.2019.

GS1. 2019. UDI-koulutus. UDI-koulutus 21.8.2019 GS1 Finlandin tiloissa.

Hegy, T. 2017. PIP Breast Implant Scandal: A Story That Triggered Change. Imarc Research Inc. < <https://www.imarcresearch.com/blog/pip-breast-implant-scandal> >. Luettu 29.4.2019.

Holmalahti, J. 2018. Lääkinnällisten laitteiden valvonta. SIC! Lääketietoa Fimeasta 3/2018. <https://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/3_2018/laakkeet-ja-digitalisaatio-2.0/laakinnallisten-laitteiden-valvonta >. Luettu 25.6.2019.

Hoxey, E. 2017. Have you documented your strategy for regulatory compliance? British Standards Institution. < <https://complianc navigator.bsigroup.com/en/medicaldevice-blog/have-you-documented-your-strategy-for-regulatory-compliance/> >. Luettu 28.7.2019.

Hoxey, E. 2018. Product portfolio and the new MDR. British Standards Institution. < <https://complianc navigator.bsigroup.com/en/medicaldeviceblog/product-portfolio-and-the-new-mdr/> >. Luettu 28.7.2019.

JHS-suositukset. 2012. JHS 171 ICT-palvelujen kehittäminen: Kehittämiskohteiden tunnistaminen. < <http://docs.jhs-suositukset.fi/jhs-suositukset/JHS171/JHS171.html> >. Luettu 12.4.2019.

Jones, B. 2012. Breast implant scandal: What went wrong? Cable News Network. < <https://edition.cnn.com/2012/01/27/world/europe/pip-breast-implant-scandal-explained/index.html> >. Luettu 12.7.2019.

Joung, Y-H. 2013. Development of Implantable Medical Devices: From an Engineering Perspective. Int Neurourol J. 2013; 17(3) 98-106. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797898/> >. Luettu 21.7.2019.

Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 629/2010. Annettu 24.6.2010. Finlex. < <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2010/20100629> >. Luettu 29.6.2019.

Medtentia International Ltd Oya. 2019. CathHELIX®. < <http://medtentia.com/cathhelix/> >. Luettu 20.5.2019.

Medtentia International Ltd. Oyb. 2019. SOP-2-013 Internal audit. Sisäinen dokumentti. 1.9.2019.

Medtentia International Ltd. Oyc. 2019. Quality Manual Rev. 16. Sisäinen dokumentti. 1.9.2019.

Neuvoston direktiivi 93/42/ETY lääkitäällisistä laitteista. Annettu 14.6.1993.

Pöyhönen I., Kylmä K., Harju H., Kemppainen-Kajola P., Kuhakoski K, Spankie G. & Ventä O. 2002. Vaatimukset ohjelmistoa sisältäville lääkintälaitteille. Hallinta ja menetelmät vaatimustenmukaisuuden osoittamiseksi. VTT tiedotteita 2150. Espoo: Otamedia Oy.

SFS-EN ISO 14971 2012. Terveysthuollon laitteet ja tarvikkeet. Riskinhallinnan soveltaminen terveydenhuollonlaitteisiin ja tarvikkeisiin. Suomen Standardoimisliitto.

Speer, J. & Hockett, B. 2019. EU MDR Guide: How to Interpret the New Regulations and Prepare for the Transition. Greenlight Guru. E-book.

Ståhlberg, T. 2015. Terveysthuollon laitteiden lakisäätöiset määräykset kansainvälisillä markkinoilla. Suomi ja EU fokusessa. Tekes. Helsinki.

Takala, H. 2018. EU taipui lobbareiden tahtoon peräti kahdesti – uusi asetus ei olennaisesti tiukenna lääkinällisten laitteiden valvontaa. Yle. < <https://yle.fi/aihe/artikkeli/2018/11/29/eu-taipui-lobbareiden-tahtoon-perati-kahdesti-uusi-asetus-ei-olennaisesti> >. Luettu 12.7.2019.

Turner, T. 2019. DePuy ARS & Pinnacle Hip Replacement Lawsuits. Drugwatch. < <https://www.drugwatch.com/hip-replacement/depuylawsuits/> >. Luettu 12.7.2019.

Wagner, M. V & Schanze, T. 2018. Challenges of Medical Device Regulation for Small and Medium sized Enterprises. Current Directions in Biomedical Engineering 2018: 4(1) 653-656.