

KLININEN NÄYTTÖ KORKEAN RISKILUOKAN
LÄÄKINNÄLLISILLE LAITTEILLE EUROOPAN NÄKÖKULMASTA
– SYSTEMAATTINEN KIRJALLISUUSKATSAUS

Heidi Taipale
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Teollisuusfarmasia

Lokakuu 2020



Tiedekunta Farmasian tiedekunta		Osasto Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto	
Tekijä Heidi Taipale			
Työn nimi Kliininen näyttö korkean riskiluokan lääkinnällisille laitteille Euroopan näkökulmasta – systemaattinen kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine Teollisuusfarmasia			
Työn laji Pro Gradu -tutkielma		Aika Lokakuu 2020	Sivumäärä 72 s. + 6 liitettä
Tiivistelmä <p>Kansallinen lainsäädäntö, mikä perustuu EU direktiiviin 93/42, on säädellyt korkean riskiluokan lääkinnällisiä laitteita Euroopassa aina näihin päiviin asti. Se edellyttää, että markkinoille päästäkseen laitteen tulee olla turvallinen, käyttötarkoitukseensa sopiva ja suorituskyvyltään hyväksyttävä. Kliinisen tehon osoitusta ei vaadita. Kliinisen näytön perustana oleva tieto ei ole julkisesti saatavilla, sillä Euroopassa kliinistä arviointitietoa ja kliinisen laitetutkimuksen tuloksia ei velvoiteta julkaistavaksi markkinoille pääsyn ehdoksi. Tämä on mahdollistanut laitteiden valmistajille nopeamman ja kustannuksiltaan edullisemmän tien saattaa laite markkinoille Euroopassa ja kasvattanut laiteteollisuuden jalansijaa Euroopassa. Euroopan lainsäädännön heikkoudet kuitenkin katsotaan olevan yksi syy vuosituhatlukuun alun laitteiden ympärillä tapahtuneisiin mittaviin skandaaleihin tehon ja turvallisuuden osalta. Tämän myötä on laadittu uusi lääkinnällisten laitteiden EU asetus 2027/745 ja se astuu voimaan kaikissa jäsenvaltioissa toukokuussa 2021.</p> <p>Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää yleisesti, millaiselle kliiniselle näytölle Euroopassa kaupan olevat korkean riskiluokan lääkinnälliset laitteet perustuvat ja miten asiakokonaisuutta on tutkittu. Menetelmänä tässä tutkimuksessa käytettiin systemaattista kirjallisuuskatsausta. Haasteeksi muodostui se, että aiheesta oli löydettävissä hyvin niukasti aineistoa. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että kliinisen tiedon saatavuus markkinoille hyväksytyistä laitteista on rajallinen, koska julkista tietokantaa arviointiraporteista ei ole vielä olemassa Euroopassa eikä laitteen valmistaja välttämättä julkaise tutkimustuloksia. Asiakokonaisuutta on kuitenkin tutkittu muutamien Euroopan maiden korvattavuuspäätöksiä hyväksikäyttäen ja niitä hyödynnettiin tässä tutkimuksessa, kuten myös Yhdysvaltojen tietokannoista saatavia tietoja. Euroopassa kaupan olevia lääkinnällisiä laitteita on jätetty arvioitavaksi Yhdysvaltoihin, joten eurooppalaisten laitteiden tietoja löytyy Yhdysvaltojen julkisista lähteistä. Näiden tietojen avulla saadaan vahvempi näkemys sille, millaiselle tasolle Euroopassa myytävien laitteiden kliinisen näytön perusta pohjautuu.</p> <p>Tutkimusaineistosta saadun tiedon mukaan korkean riskiluokan lääkinnällisten laitteiden kliininen näyttö on valtaosin puutteellista ja laadultaan heikkotasoisista. Tällä on negatiivisia vaikutuksia hoitopäätöksiä tekeviin lääkäreihin, laitetta käyttäviin potilaisiin kuin myös laitevalmistajiin. Kliinisten tutkimusten menetelmät eivät kaikilta osin noudata kultaista standardia eikä muiden menetelmien käyttöä ole selkeästi perusteltu.</p> <p>Uuden laiteasetuksen myötä vaatimukset tulevat uusille laitteille merkittävästi kiristymään ja kaupan olevien laitteiden kliinistä näyttöä tulee päivittää. Kliiniset tiedot tulevat lähitulevaisuudessa Eudamed-tietokantaan saataville. Myös ilmoitettujen laitosten ja viranomaisten ohjeistus kliinisille tutkimuksille käytettäville vaihtoehtoisille menetelmille odotetaan selkiytyvän. Uudet kliinisen näytön vaatimukset lisäävät kustannuksia valmistajan puolella. Voi myös olla, että päivityksiä ei kliinisen näytön osalta jostain syystä pystytä toteuttamaan aiotussa käyttötarkoituksessa turvallisuusnäkökulmasta katsottuna. Todennäköistä on, että tärkeitä laitteita poistuu Euroopan markkinoilta ja laiteteollisuus kärsii. Tässä tulisi löytää yhteisymmärrys lainsäätäjien ja teollisuuden kanssa, jotta turvataan omavarainen eurooppalainen laitevalmistus ja elintärkeiden laitteiden saatavuus potilaiden käyttöön.</p>			
Avainsanat kliininen arviointi, kliininen näyttö, kliininen tieto, kliininen tutkimus, korkean riskiluokan lääkinnällinen laite,			
Säilytyspaikka ethesis.helsinki.fi			
Muita tietoja Ohjaajat: Professori Anne Juppo, FaT, Helsingin yliopisto Lehtori Mia Sivén, FaT, Helsingin yliopisto			



Faculty Faculty of Pharmacy		Department Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology	
Author Heidi Taipale			
Title Clininical evidence of high risk medical devices from European perspective – A systematic literature review			
Subject Industrial Pharmacy			
Level Master's thesis	Month and year October 2020	Number of pages 72 p. + 6 appendices	
Abstract <p>The national legislation, based on EU Directive 93/42, has regulated the high-risk medical devices in Europe to this day. It requires that in order to enter the market, the device must be safe, suitable for the intended use and acceptable in performance. The demonstration of clinical efficacy is not required. The information on which clinical evidence is based, is not publicly available, as clinical evaluation data and the results of a clinical trial are not required as a condition of market access in Europe. This has given the opportunity for manufacturers for faster and more cost-effective pathway to bring the medical devices to market in Europe. This has boosted the activity of device industry in Europe. However, the weaknesses of European legislation are considered to be one of the reasons caused the large-scale device scandals (lack of safety and effectiveness) in the early 2000s. As a result, a new EU Regulation 2027/745 on medical devices has been created and will enter into force in all Member States in May 2021.</p> <p>The aim of this study was to create an overview of the clinical evidence on high-risk medical devices marketed in Europe and how the issue has been investigated. A systematic literature review was used as the method in this study. The challenge was that there was lack of material available on the subject in question. This is probably due to the limited availability on clinical information of marketed devices, as a public database (Eudamed) does not exist yet in Europe and the device manufacturer may not publish the results of clinical studies. This issue has been investigated by using some reimbursement assessment decisions could be found from few European countries. The level of clinical evidence of devices in the United States has been extensively investigated. Medical devices marketed in Europe have been submitted for registration to United States, so information on European devices can be found in United States public sources. This information will provide a stronger insight of the level of clinical evidence regarding the devices marketed in Europe and thus the publication has been justified to be included in this study.</p> <p>According to the information obtained from this study, the clinical evidence of high-risk medical devices is mostly incomplete and of poor quality. This has negative effects on physicians making treatment decisions, patients using the devices, as well as device manufacturers. Clinical trial methods do not fully comply with the gold standard and the use of other methods is not clearly justified.</p> <p>The requirements for new devices will be significantly tightened and the clinical evidence of already approved devices will need to be updated due to the new device regulation. Clinical data will be publicly available in Eudamed database in the near future. Guidance from Notified Bodies and Authorities regarding alternative methods for clinical trials expected to be also clarified. New requirements of clinical evidence will increase manufacturer's costs. It may also be the case that, clinical evidence updates of current devices cannot be implemented from a safety point of view. It is likely that important devices will exit the European market and the industry will suffer. An agreement should be reached together with authorities and industry to ensure self-sufficient European device manufacturing and the promptly availability of vital devices for patients.</p>			
Keywords clinical assessment, clinical data, clinical evidence, clinical study, high risk medical device			
Where deposited ethesis.helsinki.fi			
Additional information Supervisors: Professor Anne Juppo, PhD (Pharm), University of Helsinki University Lecturer Mia Sivén, PhD (Pharm), University of Helsinki			

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO	1
2	LÄÄKINNÄLLINEN LAITE	5
2.1	Määritelmä	5
2.2	Luokitus.....	5
3	REKISTERÖINTIPROSESSI	7
4	KLIININEN NÄYTTÖ.....	9
4.1	Kliininen tieto.....	11
4.2	Kliinisen tiedon lähteet	12
4.3	Kliinisen näytön aste	15
4.4	Kliininen arviointi	16
5	TUTKIMUKSEN TAVOITE JA TUTKIMUSKYSYMYS.....	18
6	AINEISTO JA MENETELMÄT	19
6.1	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus menetelmänä	19
6.1.1	Ohjeistus ja työkalut	21
6.1.2	Sisäänotto- ja poissulkukriteerit.....	21
6.1.3	Tiedon etsintä, tiedonkeruu prosessi ja kriittinen arviointi.....	22
7	TULOKSET	24
7.1	Kliinisen näytön avoimuus.....	25
7.2	Kliinisen näytön saatavuus Euroopasta.....	30
7.3	Kliinisen näytön taso Euroopasta saatavan tiedon perusteella.....	33
7.4	Yhdysvalloista saatava tieto kliinisestä näytöstä ja Eurooppaan soveltaminen	43
7.4.1	Kliininen näyttö eri terapiaryhmillä.....	44
7.4.2	Kliininen näyttö eri menettelytavoissa	50
7.4.3	Otoskoko ja väestöryhmä.....	54

8	POHDINTA.....	60
8.1	Pohdinta tärkeimmistä havainnoista	60
8.2	Menetelmällinen pohdinta.....	63
8.2.1	Tutkimuksen aineiston ja menetelmien arviointi.....	63
8.2.2	Tutkimuksen pätevyys ja luotettavuus.....	64
8.2.3	Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset.....	64
8.3	Tutkimuksen mahdollinen hyödyntäminen ja käyttö sekä jatkotutkimus	65
9	JOHTOPÄÄTÖKSET	66
	LÄHDELUETTELO	68

LIITTEET

Liite 1	PRISMA-tarkistuslista 2009 (englanniksi)
Liite 2	PRISMA-vuokaavio 2009 (suomeksi)
Liite 3	CASP-tarkistuslistaa 2019 (mukaillen suomeksi esitettynä)
Liite 4	Valittujen artikkelien listaus
Liite 5	Aineiston kriittinen arviointi aihealueittain
Liite 6	Aineiston kriittinen arviointi CASP-tarkastuslistaa mukaillen

1 JOHDANTO

Euroopan unioni (EU) on maailman toiseksi suurin lääkinnällisten laitteiden markkina-alue. Kehittyvien teknologioiden osalta se on 2-3 vuotta Yhdysvaltojen markkinoita ja 5 vuotta Japanin markkinoita edellä. Syy tähän on se, että laitteiden hyväksyntä ja siten markkinoille pääsy on nopeampaa, lainsäädäntö on innovaatioystävällisempää ja viranomaissäännökset eivät ole niin tiukkoja verrattuna esimerkiksi Yhdysvaltojen vastaaviin. Valmistajat eivät valitse Eurooppaa vain saadakseen globaaleja markkinoita varten ensirekisteröinnin, vaan valinta on tehty monesti vain Euroopan markkinoita varten. Tämän vuoksi Euroopassa yhä enenevä määrä globaalien valmistajien laitehakemuksia jätetään arvioitavaksi ja siten lääkinnällisten laitteiden käyttö potilaiden keskuudessa jatkaa kasvuaan (Boutrand 2015).

Mahdollistivatko löyhemmät viranomaissäännökset kliinisen tutkimuksen historian yhden merkittävimmistä potilaiden suojelun epäonnistumiskandaaleista Euroopassa? Poly Implant Prothese-yhtiön valmistamat rintaimplantit vedettiin Ranskan markkinoilta pois vuonna 2010 selvittyä, että yhtiö olikin käyttänyt hyväksymätöntä teollisuussilikonია implanttien valmistukseen lääkelatuisen silikonin sijaan. Tämä tapaus kosketti kymmeniätuhansia naisia, jotka joutuivat kärsimään implanttien repeämistä aiheutuvista komplikaatioista (Hegy 2019). Samoihin aikoihin Eurooppaa koetteli toinen potilasturvallisuutta koskettava skandaali, kun käytössä oleva metalli-metalli-lonkkaproteesien todettiin aiheuttavan vakavia terveystriskejä potilaalle. Surullista tässä oli myös se, että selvitykset paljastivat juuri Euroopassa jo kuvattujen haittojen lisäksi, että lonkkaproteeseihin oli tehty sellaisia muutoksia, joita ei oltu hyväksytty Euroopassa. Vielä Euroopan häpeäksi Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviranomaisen FDA julkaisi vuonna 2012 raportin, joka listasi eri riskiryhmiin kuuluvien 12 lääkinnällisen laitteen nimet, jotka olivat hyväksytty Euroopassa markkinoille, mutta ei Yhdysvalloissa johtuen nimenomaan turvallisuuden ja tehon puutteesta (Boutrand 2015). Toisaalta on taas osoitettu, että suuri joukko korkean

riskiluokan lääkinnällisistä laitteista, jotka FDA on hyväksynyt, nojautuu puutteelliseen kliniseen näyttöön tehon ja turvallisuuden osalta (Jarow et al. 2016) ja merkittävä osa näistä laitteista on ollut useita vuosia Euroopassa kaupan ennen FDA:n arviointia (Kaplan 2016).

Kaikkien näiden traumaattisten skandaalien jälkeen on selvää, että Euroopan unionin on puhdistettava maineensa. Tämä johti mittavaan lainsäädännön uudistamistyöhön. Euroopan unionissa toukokuussa 2017 tuli voimaan sen hetkisen lääkinnällisiä laitteita koskevan direktiivin 93/42/ETY (MDD) korvaava laiteasetus (EU) 2017/745 (MDR) kolmen vuoden siirtymäajalla (Hegy 2019). Lainsäädännön uudistuksen tärkeimmät tavoitteet ovat olleet nimenomaan lääkinnällisten laitteiden luotettavuuden, klinisen turvallisuuden ja laadun parantaminen, valmistajien oikeudenmukainen pääsy markkinoille sekä uusien innovaatioiden saaminen nopeasti käyttöön (Suomen Proviisoriyhdistyksen lehti 2018). Uudessa lääkinnällisten laitteiden asetuksessa näkyy myös korostetusti tietotekninen kehitys, lääketieteen muutokset sekä lainsäädäntötyön tuoma edistys. Näihin tavoitteisiin on ollut tarkoitus päästä antamalla enemmän painoarvoa lääkinnällisen laitteen turvallisuusajattelulle klinisen tiedon osalta sen koko elinkaaren ajan sekä luokittelemalla ne uudelleen uusien sääntöjen perusteella (Tiedote MDR-asetuksesta 2018).

Uusi laiteasetus edellyttää, että lääkinnällisten laitteiden on saavutettava valmistajan suunnittelema suorituskyky, ja ne on suunniteltava ja valmistettava siten, että ne tavanomaisissa käyttöolosuhteissa soveltuvat käyttötarkoitukseensa. Niiden on oltava turvallisia ja tehokkaita, eivätkä ne saa vaarantaa potilaiden kliinistä tilaa tai turvallisuutta. Tämän yleisen turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksen täyttämiseksi asetus määrää korkean riskiluokan lääkinnällisille laitteille suoritettavaksi järjestelmällisen klinisen tutkimuksen, jonka avulla voidaan osoittaa ja arvioida tämä vaatimus (Regulation EU 2017/745 2017).

Lääkinnällisten laitteiden kirjo on laaja, yksinkertaisesta laitteesta aina hyvin kompleksisiin laitteisiin ulottuva. Ne eroavat myös merkittävästi niiden teknologioiden osalta. Näin ollen pitäisi myös ymmärtää, että niiden turvallisuuden ja tehokkuuden

osoittamista ei voida asettaa samoihin raameihin. Myös niiden arviointi kliinisen näytön osalta on haastavaa. Kliiniset satunnaistetut kontrolloidut kokeet (RCT) voivat olla vaikeita tai jopa mahdottomia sekä tietyissä tapauksissa jopa epäeettisiä. Kliinisen näytön osoitusvaatimukset lääkinnälliselle laitteelle tehtävällä kliinisellä kokeella ovat hyvin lähellä lääkkeitä vaadittavia vaatimuksia. Oman haasteen tuovat riittävän ja hyväksyttävän tutkimussuunnitelman laadinta. Eri sidosryhmät, Euroopan unioni mukaan lukien ovat pyrkineet syventämään tietojään, miten arvioida nimenomaan lääkinnällisten laitteiden kliinistä näyttöä nykymenetelmien avulla. Keskustelu usein kulminoituu lähinnä kliinisen näytön rooliin ja tyypeihin (Tarricone et al. 2016).

Uudet laiteasetuksen vaatimusten vaikutukset lääkinnällisten laitteiden valmistajille ovat mittavat epäedullisessa mielessä; mm. suuri taloudellinen panostus, vähäinen kokemus näyttöön perustuvista laadukkaista kliinisistä kokeista ja pitkä suunnitteluprosessi. Läkinnällisten laitteiden valmistajat ovat yleensä pieniä yrityksiä, joilla ei ole paljoakaan kokemusta kliinisestä kokeesta (Tarricone et al. 2016). Lisääntyvät vaatimukset tulevat eittämättä kallistamaan laitteiden hintoja ja saatavilla olevan laitteiden portfolion ennustetaan laskevan dramaattisesti (Wagner et al. 2018).

Useat skandaalit ja markkinoilta poisvedot johtuen puutteista tehon ja turvallisuuden osalta, pistävät miettimään, millaisen kliinisen näytön pohjalle lääkinnällinen laite on rakennettu. Nykyinen lainsäädäntö on mahdollistanut tiedon avoimuuden puutteellisuuden. Euroopasta saatavien tietokantojen ja lähteiden avulla tätä asiaa on erittäin vaikea saada selville, sillä tietoa ei ole riittävässä laajuudessa ja systemaattisesti saatavilla toisin kuin Yhdysvalloissa, jossa FDA:n tietokannoista on saatavilla kliinistä - ja turvallisuustietoa. Tätä voidaanakin hyödyntää tutkittaessa Euroopassa kaupan olevien korkean riskiluokan laitteiden kliinistä näyttöä. Tiedetään, että valtaosa näistä elintärkeistä ja innovatiivisista laitteista tullaan rekisteröimään ja hyväksymään sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa. On osoitettu, että 309 Euroopassa hyväksytystä laitteesta 206 (67 %) oli hyväksytty myös Yhdysvalloissa. Näistä 206 laitteesta oli hyväksytty 129 (63 %) ensin Euroopassa. Tutkimus osoitti, että laitteilla, jotka päätyvät ensin Euroopan markkinoille, on huomattavasti enemmän turvallisuusriskejä ja markkinoilta poisvetoja (Hwang et al. 2016).

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on saada tietoa, millaisia klinisen näytön osoitustapoja korkean riskiluokan lääkinnällisille laitteille on käytetty ja miten näitä on tutkittu Euroopan näkökulmasta katsottuna.

2 LÄÄKINNÄLLINEN LAITE

2.1 Määritelmä

Lääkinnällisellä 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. Myös hedelmöitymisen säätelyyn tai tukemiseen tarkoitettut laitteet sekä tiettyjen laitteiden puhdistukseen, desinfiointiin tai sterilointiin nimenomaisesti tarkoitettut laitteet katsotaan olevan lääkitieteellisiä laitteita (Regulation EU 2017/745 2017).

2.2 Luokitus

Lääkinnällisten laitteiden luokitus on tärkeää, koska esim. vaatimustenmukaisuuden osoittaminen ja ilmoitetun laitoksen käytön tarpeellisuus perustuvat tähän luokitukseen. Laitteen luokka määrittelee menettelyt, joita valmistaja käyttää tuotteen markkinoille saattamiseksi. Vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen vaaditaan huomattavasti enemmän korkeamman riskiluokan laitteelta kuin I luokan laitteelta, joten luokitus tulee ottaa huomioon heti laitteen kehityksen alkaessa. Laki vaatii myös yksiselitteisesti, että valmistajan on määritettävä laitteen luokka (Ståhlberg 2015). Uudessa lääkitieteellisten laitteiden asetuksessa laitteet jaotellaan luokkiin I, IIa, IIb ja III ottaen huomioon niiden suunniteltu käyttötarkoitus ja niille ominaiset riskit. Kaikki luokan III laitteet luokitellaan korkean riskiluokan laitteiksi (Regulation EU 2017/745 2017). Luokan IIb

laite voidaan myös luokitella korkeaan riskiluokkaan sen luonteesta riippuen mm. röntgen laitteet ja infuusiopumput (Wagner et al. 2018).

Luokitussääntöjä on 22 ja ne voidaan ryhmitellä seuraavasti: säännöt 1–4, muut kuin invasiiviset laitteet; säännöt 5–8, invasiiviset laitteet; säännöt 9–13, aktiiviset laitteet; säännöt 14–22, erityissäännöt esim. laitteille, joissa on eläinperäisiä aineita; lääke–laite-yhdistelmä; nanomateriaalia; jotka koostuvat aineista tai aineiden yhdistelmistä, jotka on tarkoitettu vietäviksi ihmiskehoon kehon aukon kautta tai jotka annetaan iholle ja jotka absorboituvat ihmiskehoon tai hajoavat siinä paikallisesti (Regulation EU 2017/745 2017). Laitteiden luokitukset liittyvät laitteen riskeihin. Seuraavat seikat ovat erityisen tärkeitä luokituksen kannalta: kesto, invasiivisuuden aste, onko laite aktiivinen vai ei ja mihin ihmisen kehon osaan laite on kosketuksissa (Ståhlberg 2015).

Laitteen yhtäjaksoinen kosketusaika potilaaseen on määritelmän mukaan tilapäinen (<60 minuuttia), lyhytaikainen (>60 min <30 vuorokautta) tai pitkäaikainen (>30 vuorokautta) (Regulation EU 2017/745 2017). Mitä pidemmän ajan laite on kosketuksissa potilaaseen (tai käyttäjään), sitä suurempi riski on mahdollinen. Yhtäjaksoisella käytöllä tarkoitetaan laitteen todellista keskeytyksetöntä käyttöä käyttötarkoituksessaan. Jos laite korvataan identtisellä laitteella tai jos samaa laitetta käytetään heti uudelleen (esim. puhdistuksen jälkeen) samaan käyttötarkoitukseen, katsotaan käytön olevan yhtäjaksoista (esim. virtsatiekatettrin vaihto toiseen). Joissakin tapauksissa kesto lasketaan laitteen vaikutusajasta eikä suoraan käytön ajasta (esim. ihovoiteen levittäminen ihoon kestää vain hetken, mutta vaikutus voi olla tunteja) (Ståhlberg 2015).

Laite on invasiivinen laite, jos se viedään kokonaan tai osittain kehon sisään luonnollisen aukon kautta tai kirurgisella toimenpiteellä tai joka implantoidaan ihmiskehoon. Luonnolliseksi aukoksi katsotaan myös silmämunan ulkopinta ja pysyvät keinotekoiset aukot (esim. avanne). Jos pelkästään laitteen tuottama energia läpäisee kehon pinnan tai luonnollisen aukon, laitetta ei pidetä invasiivisena. Laite on myös invasiivinen, jos se viedään kehon sisään kehon pinnan läpi kirurgisen toimenpiteen

avulla tai tällaisen toimenpiteen yhteydessä. Laite, joka on tarkoitettu vietäväksi osittain ihmiskehoon kirurgisen toimenpiteen avulla ja joka on tarkoitettu jätettäväksi paikoilleen toimenpiteen jälkeen vähintään 30 vuorokaudeksi, on implantoitava laite. Laite on aktiivinen lääkinällinen laite, jos laitteen toiminta perustuu sähköiseen energialähteeseen tai muuhun energialähteeseen kuin suoraan ihmiskehon aikaansaamaan voimaan ja, jos se toimii tätä energiaa muuntamalla. Aktiivinen lääkinällinen laite käyttää ulkoista energialähdettä (Ståhlberg 2015).

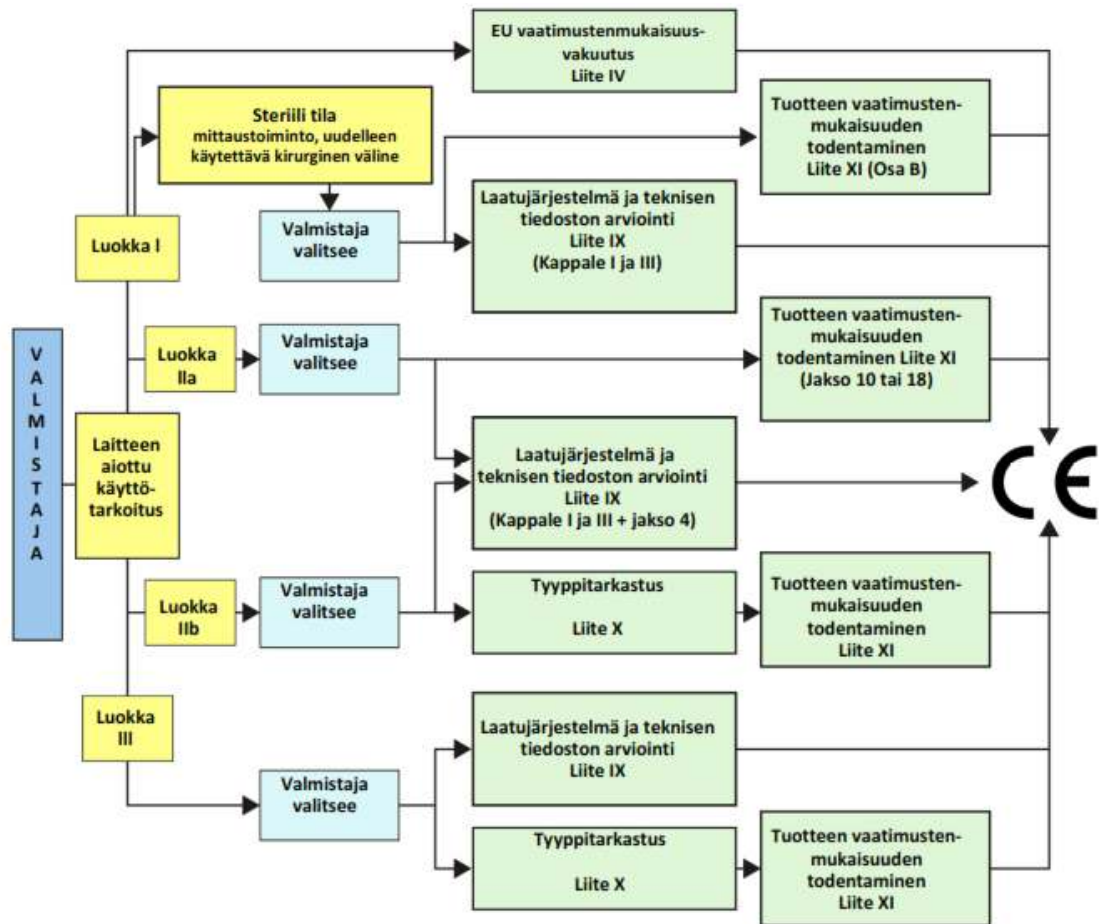
Lisäksi laitteen riskiluokitus riippuu siitä kehon osasta, jonka kanssa laite on kosketuksissa. Laite, joka esim. on kosketuksissa keskushermostoon tai verenkiertoelimistöön aiheuttaa huomattavasti isomman riskin kuin ihon pinnalla oleva laastari (Ståhlberg 2015). Uuden asetuksen myötä korkeaan riskiluokkaan tulee uusia laiteryhmiä koskien sydän- ja verenkiertojärjestelmään vaikuttavia laitteita sekä aktiivisia implantoitavia laitteita (Wagner et al. 2018).

3 REKISTERÖINTIPROSESSI

Ennen kuin lääkinällisen laitteen voi tuoda markkinoille Euroopassa, tulee valmistajan suorittaa sille vaatimustenmukaisuuden arviointi voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti. Pääpiirteet vaatimustenmukaisuuden arviointi prosessista on esitetty kuvassa 1. Korkean riskiluokan lääkinällisen laitteen vaatimustenmukaisuuden arviointiin vaaditaan viranomaisen valtuuttama ilmoitettu laitos, jonka myöntää laitteelle luvan (sertifioinnin) markkinoille saattamiseksi. Yksityiskohtaiset vaatimukset on kuvattu laiteasetuksen artiklassa 52 (Pommelin 2017).

Ilmoitettu laitos arvioi vaatimustenmukaisuuden myötä laitteelle tehdyn kliinisen arvioinnin, joka koostuu kirjallisuudesta saatavasta tai vastaavan laitteen kliinisestä tiedosta. Uusille teknologioille tulee aina tehdä kliininen koe. Valmistajalla ei ole

velvoitetta keskustella tutkimussuunnitelmasta ilmoitetun laitoksen tai viranomaisen kanssa (WHO 2010).



Kuva 1. Suomennos Euroopan vaatimustenmukaisuusprosessista (Pommelin 2017).

Yhdysvalloissa FDA arvioi ja tekee hyväksyntäpäätöksen lääkkeille ja lääkinnällisille laitteille. Korkean riskiluokan laitteille vaaditaan vähintään yksi hyvin suunniteltu ja kontrolloitu koe turvallisuuden ja tehokkuuden osoittamiseen. Nämä tutkimusluvut arvioi ja hyväksyy myös FDA. Yhdysvalloissa on eri rekisteröintimenettelyjä riippuen laitteen luonteesta ja luokittelusta. Korkeimman riskiluokan laitteiden tulee läpäistä tiukin ja vaativin arviointiprosessi PMA (Pre-market Approval Process). Mikäli laite voidaan osoittaa olevan samankaltainen markkinoilla jo olemassa olevan laitteen

kanssa, sen kliininen näyttö voidaan perustella tämän vastaavan laitteen avulla. Mahdollisten tuotemuutosten myötä FDA voi vaatia lisänäyttöä siitä, että laite on edelleen yhtä tehokas ja turvallinen (WHO 2010).

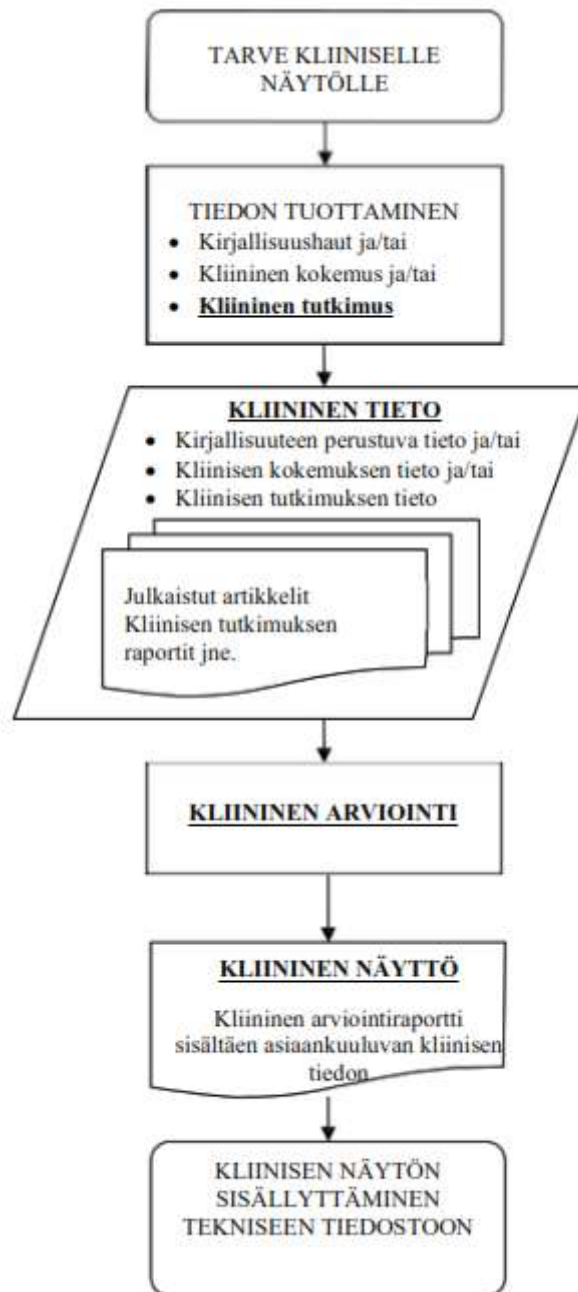
4 KLIININEN NÄYTTÖ

Kliinisellä näytöllä tarkoitetaan lääkinnällisiä laitteita koskevia kliinisiä tietoja ja kliinisen arvioinnin tuloksia, jotka ovat määrältään ja laadultaan riittäviä, jotta voidaan tehdä pätevä arvio siitä, onko laite turvallinen ja saavutetaanko laitteella suunniteltu yksi tai useampi kliininen hyöty, kun sitä käytetään valmistajan tarkoittamalla tavalla. Kliinisellä hyödyllä tarkoitetaan tässä yhteydessä laitteesta saatavia myönteisiä vaikutuksia potilaaseen, mikä ilmenee mielekkäinä, mitattavissa olevina ja potilaan kannalta merkityksellisinä kliinisinä tuloksina (Regulation EU 2017/745 2017).

Kliininen näyttö on tärkeä osa laitteen teknistä dokumentaatiota. Yhdessä validointi- ja todentamisdokumentaation, laitteen kuvauksen, käyttöohjeiden, riskianalyysin ja valmistajan tietojen kanssa ne muodostavat vakuutuksen olennaisten vaatimusten täyttämistä. Riippuen paikallisista rekisteröintivaatimuksista kliininen näyttö kokonaisuudessaan tai osittain tulee toimittaa viranomaisten ja ilmoitettujen laitosten vaatimustenmukaisuusarviointiin. Kliininen näyttö tukee laitteen markkinoilla oloa ja sen käyttöohjeita sekä väittämiä turvallisuudesta, kliinisestä suorituskyvystä ja/tai tehokkuudesta. Kuvassa 2 havainnollistetaan, miten kliininen näyttö syntyy ja kerätään. Valmistajan tulee päivittää ja tarkastella kliinistä näyttöä koko laitteen elämänkaaren aikana, koska markkinoilla olon aikana syntyy lisää tietoa turvallisuudesta, suorituskyvystä ja tehokkuudesta kliinisen kokemuksen kautta, joko laitteesta itsestään tai vastaavasta laitteesta (IMDRF N55, 2019).

Yksi suurimmista haasteista on korkealaatuisen tiedon löytäminen harvinaisista ja vakavista laitteen aiheuttamista sivuvaikutuksista, jonka avulla voisi paremmin ymmärtää riskien ja hyötyjen välistä tasapainoa kliinisen näytön arviontiin. Ongelmana

on, että tutkimustietoa saadaan hyvin rajoittuneesta potilasmäärästä niin kliinisestä kokeesta kuin markkinoilla olon aikaisista seurannoista (WHO 2010).



Kuva 2. Suomennos kuvauksesta kliinisten tietojen tuottamiseen ja kliinisen näytön muodostamiseen (IMDRF N55, 2019).

4.1 Kliininen tieto

Kliinisillä tiedoilla tarkoitetaan lääkinnällisen laitteen käytöstä saatuja turvallisuutta tai suorituskykyä koskevia tietoja, jotka on peräisin asianomaista laitetta koskevasta yhdestä tai useammasta kliinisestä tutkimuksesta; samankaltaista laitetta, jonka vastaavuus asianomaisen laitteen kanssa voidaan osoittaa, koskevasta yhdestä tai useammasta kliinisestä tutkimuksesta tai muusta tutkimuksesta, josta on raportoitu tieteellisessä kirjallisuudessa; asianomaisesta tai samankaltaisesta laitteesta, jonka vastaavuus asianomaisen laitteen kanssa voidaan osoittaa, saatuja muita kliinisiä kokemuksia kuvaavista julkaisuista tai julkaisemattomista raporteista; markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevasta järjestelmästä, erityisesti markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurannasta, peräisin olevista kliinisesti merkityksellisistä tiedoista (Regulation EU 2017/745 2017).

Kliinisellä suorituskyvyllä tarkoitetaan tässä yhteydessä laitteen kykyä saavuttaa sen teknisistä ja toiminnallisista ominaisuuksista johtuvien välittömien tai välillisten lääketieteellisten vaikutusten seurauksena valmistajan ilmoittama käyttötarkoitus, josta koituu potilaalle kliinistä hyötyä, kun laitetta käytetään valmistajan tarkoittamalla tavalla (Regulation EU 2017/745 2017).

Uudessa laiteasetuksessa tuodaan esille selvästi se, että kaikki laitteet tarvitsevat kliinisen arvioinnin käsittäen asiaankuuluvan tieteellisen kirjallisuuden tarkastelun koskien laitteen turvallisuutta, suorituskykyä, suunnitteluominaisuuksia ja käyttötarkoitusta. Arvioinnin tulee pitää sisällään kaikki saatavilla oleva kliininen tutkimustieto itse kyseisestä laitteesta tai julkaistuista muista vastaavista laitteista sekä mahdollisten käytettävissä olevien vaihtoehtoisten hoitomenetelmien tarkastelusta (Simons 2017).

Uusien vaatimusten soveltaminen nykyisille sekä uusille markkinoille hyväksyttävillä lääkinnällisillä laitteilla on osoittautunut haasteelliseksi. On huomattu, että vaikka monet laitteet eivät suoraan vaadikaan kliinistä tutkimusta luokituksensa johdosta on

tosiasia kuitenkin se, että ei ole olemassa riittävästi kliinistä tutkimusta koskevia tietoja tai tieteellistä kirjallisuutta, jolla saataisiin koostettua kliininen arviointi ilman laiteella tehtävää kliinistä tutkimusta (Simons 2017).

Jos lääkinnälliselle laitteelle halutaan osoittaa vastaavuus referenssilaitteeseen, voidaan tieteellisissä julkaisuissa julkaistua kliinistä tietoa referenssivalmisteesta käyttää kliiniseen arviointiin hyväksyntää varten. Vastaavuus tulee osoittaa niin kliinisiltä, teknisiltä kuin biologisilta ominaisuuksilta ja kaikki kolme vastaavuutta pitää täyttyä valittuun referenssilaitteeseen nähden. Arvioitaessa laitteen vaatimuksenmukaisuutta kliinisen tiedon osalta, tulee tietojen olla nykyisen tietämyksen ja uusimman tason mukaisia. Tietojen on oltava tieteellisesti luotettavia ja katettava kaikki aiottuun tarkoitukseen liittyvät näkökohdat. Jos näissä asioissa esiintyy puutteita, tulee niiden kattamiseksi suunnitella ja suorittaa kliininen tutkimus, ellei puutteita voida toisella menettelytavalla paikata (MEDDEV 2016).

Sellaiset korkean riskiluokan lääkinnälliset laitteet, joiden teknologian perusteeksi ei ole ollenkaan tai on hyvin vähän kokemustietoa tai sellaiset tunnetun teknologian laitteet, joille haetaan aivan uutta kliinistä käyttötarkoitusta, on ilmeistä, että näille laitteille vaaditaan kliininen tutkimus suoritettavaksi. Kliinisen tutkimuksen tarve riippuu siitä, mikä on olemassa olevan kliinisen tiedon kyky ottaa riittävästi huomioon laitteen hyötyhaitta-profiili, väitteet ja sivuvaikutukset täyttääkseen laitteelle asetetut olennaiset vaatimukset (MEDDEV 2016).

4.2 Kliinisen tiedon lähteet

Kliininen laitetutkimus on keskeisin keino tarvittavien tietojen hankkimiseksi kliiniseen arviointiin. Tutkimukset pitää toteuttaa alan viimeistä tieteellistä ja teknistä tasoa vastaavan asianmukaisen suunnittelun pohjalta. Koska kliiniset laitetutkimukset ovat kalliita ja aikavieviä, ne kannattaa suunnitella alusta alkaen kokonaisvaltaisesti kaikkia tulevia markkinoita ajatellen (Ståhlberg 2015). Kliiniset tutkimukset tulee suunnitella,

toteuttaa ja raportoida ISO 14155:2011 standardin (Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects – Good Clinical Practice) tai vastaavan standardin mukaisesti noudattaen kansallisia vaatimuksia. Eettisen toimikunnan puoltava lausunto tutkimuksesta sekä viranomaishyväksyntä yhdessä tutkimussuunnitelman ja tutkimusraportin kanssa muodostavat tärkeän osoituskokonaisuuden tutkimuksen laadusta. Tutkimustuloksia vertaamalla tutkimussuunnitelmaan voidaan arvioida syntyneiden poikkeamien vaikutus laitteen turvallisuuteen, suorituskykyyn ja tehokkuuteen. Tutkimus ei ole hyväksyttävä, jos se ei noudata Helsingin julistuksen periaatteita (IMDRF N56 2019).

Lääkinnällisten laitteiden piireissä kliinisiä RCT-kokeita arvostetaan korkeimmalle tasolle ja niiden merkitys laadun osoitukselle on suuri (Ståhlberg 2015). Hoitojen vaikutusten osoittamisessa sen rooli on keskeinen (STM 2018) ja tehokkain tapa uuden terapeuttisen intervention arvioinnissa. Tehon ja turvallisuuden osoituksen kannalta tärkeimpiä tutkimuksia ovat ns. avaintutkimukset (pivotal trial). Nämä ovat laajoja faasi III-potilastutkimuksia, joissa uutta interventiota tutkitaan jo markkinoilla olevaan referenssiin nähden. Tämän tutkimuksen avulla voidaan selvittää myös pitkäaikaisvaikutuksia suurilla (yleensä tuhansia) potilasmäärillä (Scheinin 2011). Näihin tutkimuksiin liittyy kuitenkin myös useita tunnettuja rajoituksia. Tutkimuksen kohteena olevat tutkittavat ovat usein valikoituneet, eikä siksi vastaa ominaisuuksiltaan sitä joukkoa, joka käyttää hoitoa terveydenhuollossa. Hoidon toteutus on tarkasti ohjeistettu ja seurattu, eikä mahdollisesti vastaa hoidon toteutumista terveydenhuollossa. Tutkimuksessa ei ole mitattu kaikkia tutkimuksen tai päätöksentekijöiden näkökulmasta merkityksellisiä lopputuloksia. Lisäksi tutkimuksessa ei aina ole mukana päätöksenteon näkökulmasta merkityksellisiä vertailuhoitoja, seuranta-aika on usein suhteellisen lyhyt, eivätkä kaikki oleelliset hyödyt ja haitat ilmene tutkimuksen aikana (STM 2018).

Laitelainsäädännön tulisi mahdollistaa erilaisia ja uusia lähestymistapoja kliinisen näytön osoittamiseen kuitenkin potilasturvallisuutta vaarantamatta. Mainittakoon, että

lääkelainsäädäntö mahdollistaa mm. geneerisille lääkevalmisteille bioekvivalenttitutkimukset ilman turvallisuuden ja tehon tutkintaa (Jarow et al. 2016). Kliinisen arvioinnin MEDDEV-ohjeistus ei aseta kuitenkaan laitekohtaisia vaatimuksia. Ohjeessa painotetaan sitä, että kliinisen arvioinnin syvyyden ja laajuuden tulee olla joustava ja sopiva kyseisen laitteen luonteen, käyttötarkoituksen ja riskien kanssa (MEDDEV 2016). Tämän jo pitäisi mahdollistaa lääkinnällisille laitteille perustellusti ottaa käyttöön uudenlaisia tutkimusasetelmia huomioimaan paremmin tutkittavien asioiden, interventioiden ja käyttökentän monimuotoisuuden (Bernard et al. 2014). Laitetutkimus tulee kuitenkin olla suunniteltu kestäväälle pohjalle, jotta se olisi laadukas ja luotettava. Koeasetelman valinta, kuten sokkoutus ja satunnaistaminen, on yksi tärkeimmistä ja kriittisimmistä tutkimuksen suunnittelun vaiheista. Vastemuuttujan valintaan, otoskoon laskemiseen, potilaiden sisään -ja poissulkukriteereihin sekä tulosten analysointiin, tulkintaan ja raportointiin tulee kiinnittää erityistä huolellisuutta (Scheinin 2001).

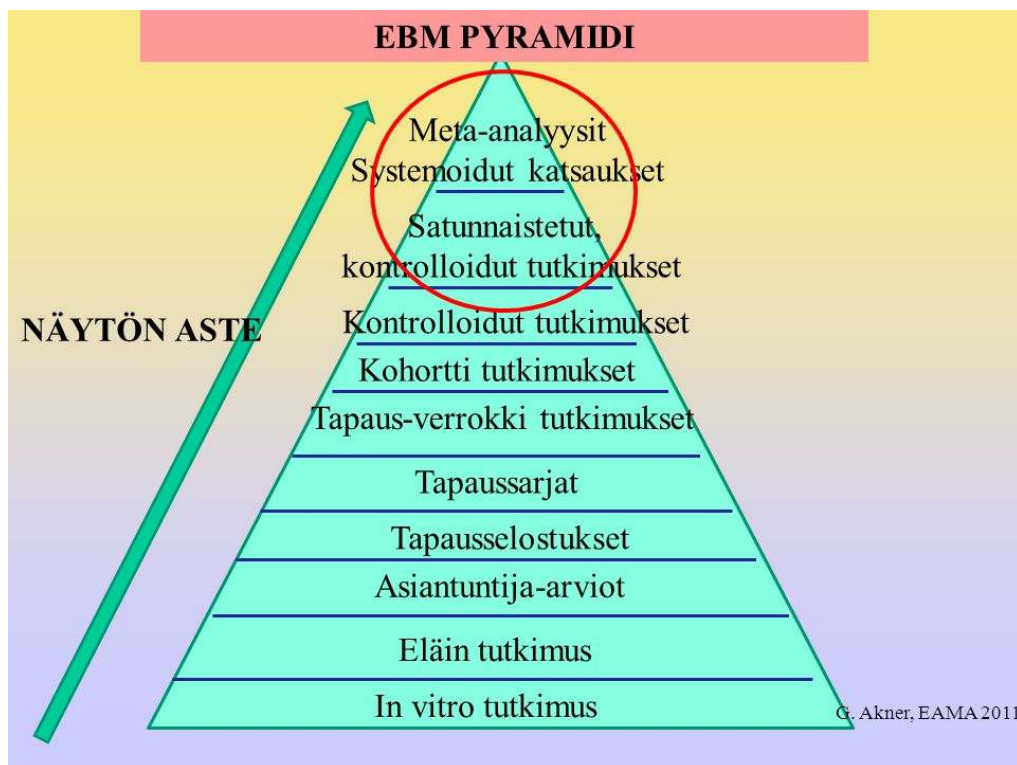
Tieto voidaan kerätä myös kliinisen kokemuksen kautta. Tämän tyyppinen tieto generoidaan laitteen kliinisen käytön myötä. Tämä voi olla laitteesta itsestään tai vastaavasta laitteesta kerättyä (IMDRF N56 2019). Reaalimaailman tutkimusten merkitys tuottaa kliinistä näyttöä on nostanut jalansijaa myös lääkinnällisillä laitteilla. Tämän menetelmän tunnustamista ja käyttöä tiedeyhteisöissä tulisi entisestään edistää (Tarricone et al. 2016). Juuri RCT-kokeiden rajoittuneisuuden vuoksi, voisi reaalimaailman tutkimuksilla olla annettavaa. Reaalimaailman tiedolla (RWD) tarkoitetaan potilaiden terveydentilaan ja/tai terveydenhuollon palvelujen käyttöön liittyvää tietoa, jota kertyy erilaisiin tietovarantoihin. RWD:lla tarkoitetaan esimerkiksi: potilas- ja asiakastietojärjestelmiin tai rekistereihin tallennettua tietoa; erilaisiin vakuutus-, laskutus- ja korvausjärjestelmiin kertyvää tietoa; potilaiden omien laitteiden, kuten erilaisten kotimittarien, aktiivisuusrannekkeiden tai muiden puuttavien teknologioiden tuottamaa tietoa; ja osana havaintotutkimusta joko suoraan potilailta tai terveydenhuollon ammattilaisilta kerättyä tietoa (STM 2018). Näitä pidetään markkinoilla olon aikaisina raportteina, rekistereinä tai laitetilastoina, jotka saattavat sisältää julkaisematonta pitkän ajanjakson tietoa turvallisuudesta, kliinisestä

suorituskyvystä ja tehokkuudesta, sekä haittavaikutus tietokantoina sekä tietoina, jotka sisältävät kliinisesti merkittäviä korjaavia toimenpiteitä mm. markkinoilta poisvetojen myötä (IMDRF N56 2019). Usein RWD:lla tarkoitetaan niitä tietoja, joita ei kerätä osana tavanomaista kliinistä koetta. Rutiininomaisesti kertyvää tietoa, jota hyödynnetään kliinisissä kokeissa, voidaan kuitenkin pitää RWD:na (STM 2018).

Kirjallisuudesta kerättävällä kliinisellä tiedolla voidaan perustella tiettyjen laitteiden turvallisuus, suorituskyky ja tehokkuus. Kirjallisuudessa kuvatut tutkimukset ja haittavaikutusraportit voi olla suoritettu kolmannen osapuolen toimesta kyseisestä laitteesta tai ne voi olla tehty vastaavanlaisella laitteella. Valitettavasti puutteet raportoinnissa eivät aina puolla tiedon käyttöä suorituskyvyn ja tehokkuuden perusteluksi, mutta julkaisu voi olla hyödyllinen turvallisuuden arvioinnissa (IMDRF N56 2019).

4.3 Kliinisen näytön aste

Tehon arviointi perustuu kliinisen näytön tasoihin. Näytön hierarkiaa kuvataan yleensä Evidence Based Medicine (EBM)-pyramidilla, joka näyttää tutkimusmenetelmien arvojärjestyksen (Kuva 3). Korkeimmalla hierarkian tasolla ovat meta-analyysit ja systemaattiset katsaukset, jotka perustuvat satunnaistettuihin ja kontrolloituihin RCT-kokeisiin. Muita alempia näytön muotoja pidetään vähemmän laadukkaina ja luotettavina. Näitä ovat muut kontrolloidut tutkimukset (tapaus- ja kohorttitutkimukset). Tutkimukset, joissa ei ole kontrollia, tuottavat alhaisen tai merkityksettömän näytön teholle. Näitä ovat mm. tapausselostukset, tapausraportit ja asiantuntijalausunnat (Bondemark et al. 2015).



Kuva 3. Kliinisen näytön hierarkia (kuva haettu internetistä).

Pääsääntöisesti lääkevalmisteiden kliininen näyttö arvioidaan RCT-kokeen avulla. Monille uusille lääkinnällisille laitteille RCT-koe on mahdollinen, mutta monissa tapauksissa se osoittautuu hankalaksi mm. lumelaitteen tai käytetyn kontrollin suhteen. Laitteille tulisi luoda omia kliinisten kokeiden menetelmien malleja, joka ottaisi huomioon laitteiden hyvin monimuotoisen kentän (WHO 2010).

4.4 Kliininen arviointi

Kliininen arviointi on järjestelmällinen ja suunniteltu prosessi, jolla jatkuvasti tuotetaan, kerätään, analysoidaan ja arvioidaan laitetta koskevia kliinisiä tietoja. Tällä varmistetaan laitteen turvallisuus ja suorituskyky, kliiniset hyödyt mukaan luettuina, kun sitä käytetään valmistajan tarkoittamalla tavalla. Laitteasetuksessa kuvatut turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset velvoittavat myös, että laitteiden on oltava

tehokkaita (Regulation EU 2017/745 2017). Kliinisellä arvioinnilla otetaan kantaa myös sivuvaikutusten ja haittahyötysuhteen hyväksyttävyyteen. Tämän vuoksi kliininen arviointi on potilasturvallisuuden kannalta erittäin tärkeä asia, ja siksi siitä on haluttu tehdä hyvin säädelty kokonaisuus. Kliinisten arviointien lakisääteiset vaatimukset voivat olla hyvin erilaisia EU:n ulkopuolella (Ståhlberg 2015). Kliininen tieto arviointia varten saadaan kliinisistä tutkimusraporteista, kirjallisuusraporteista – ja katsauksista sekä kliinisestä kokemuksesta. Tärkein tavoite kliinisellä arvioinnilla on arvioida laitteen käytön riskien hyväksyttävyyttä potilaan terveyden ja turvallisuuden näkökulmasta (IMDRF N56 2019). Isoin haaste laitedirektiivin vaatimuksista siirryttäessä laiteasetukseen onkin kliinisen arvioinnin, kliinisten tutkimusten ja suorituskyvyn merkittävästi kiristyneet vaatimukset (Pommelin 2017).

5 TUTKIMUKSEN TAVOITE JA TUTKIMUSKYSYMYS

Kirjallisuudessa tuli esille se, miten haasteellista saattaa olla määriteltyjen vaatimusten täyttyminen korkean riskiluokan lääkinnällisille laitteille kliinisen näytön osalta. Perinteinen RCT-koe ei välttämättä sovellu sellaisenaan käytettäväksi laitteille, joiden kirjo on valtava verrattuna lääkevalmisteisiin.

Tämä koskee etenkin korkean riskiluokan uusia innovatiivisia laitteita, joille tulee näytön osoitukseksi suorittaa kliiniset tutkimukset turvallisuuden, suorituskyvyn ja tehon osoittamiseksi. Nämä tutkimustiedot ovat edelleen vaikeasti saatavilla, sillä nykytilainsäädäntö ei edellytä niiden julkaisemista Euroopassa. Samoin markkinoilla jo oleville laitedirektiivin mukaisille lääkinnällisille laitteille tehtävät kliinisen näytön päivitykset laiteasetuksen vaatimusten mukaisesti tuovat haasteita, sillä tieteellisistä julkaisuista ei tahdo löytyä laadukkaita kliinisiä turvallisuus- ja tehotutkimuksia vastaavanlaisesta laitteesta.

Yhdysvalloissa iso osa markkinoilla olevista samoista laitteista on saanut hyväksynnän Euroopassa vuosia aiemmin. Tietoja kliinisestä näytöstä Euroopan markkinoilla oleville laitteille voi siten hakea myös Yhdysvaltojen tietokannoista sekä hyödyntää näiden tietojen pohjalta tehtyjä tutkimuksia Euroopassa kaupan oleville valmisteille.

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on saada tietoa seuraavista asioista:

1. Millaisia kliinisen näytön osoitustapoja korkean riskiluokan lääkinnällisille laitteille voidaan käyttää tai on käytetty?
2. Millä tavalla näitä on tutkittu?

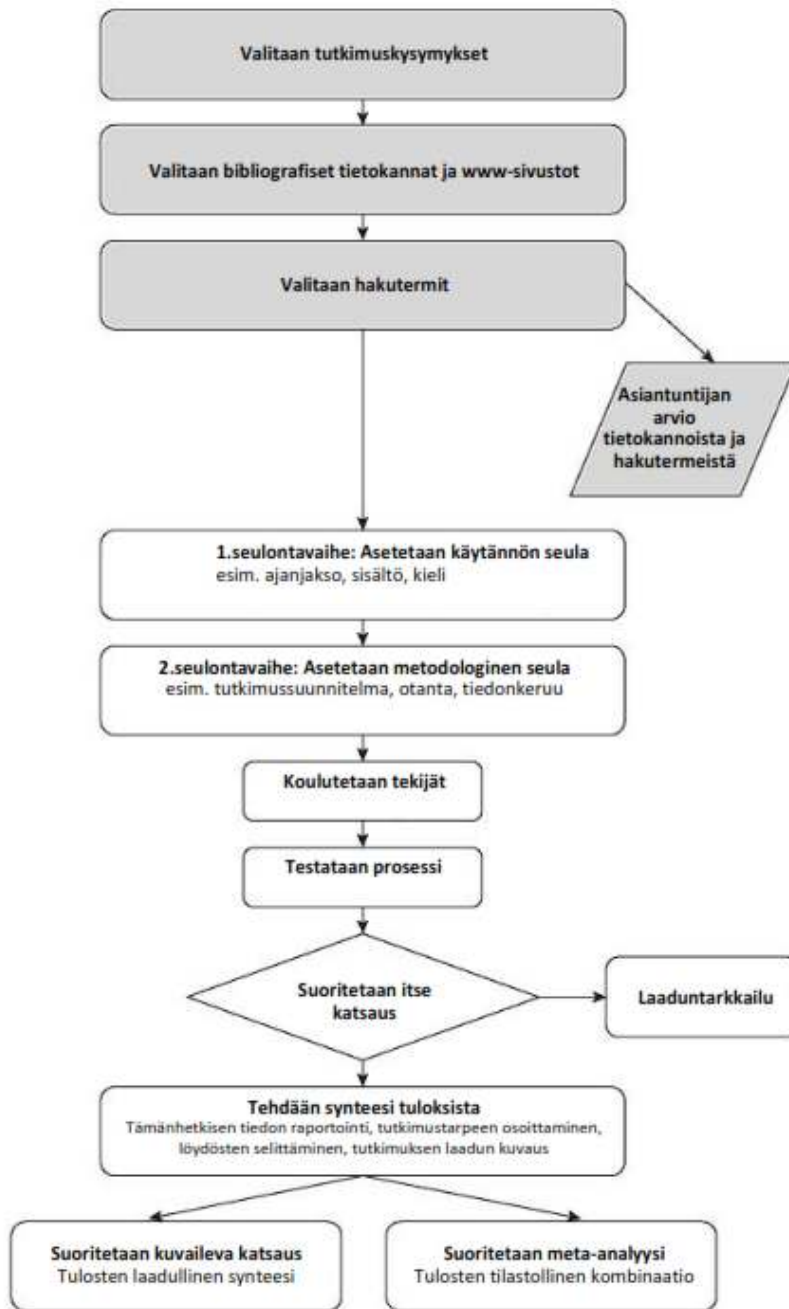
6 AINEISTO JA MENETELMÄT

6.1 Systemaattinen kirjallisuuskatsaus menetelmänä

Kirjallisuuskatsaus on puolueeton ja perusteellinen yhteenveto ja kriittinen analyysi valittuun aiheeseen liittyvästä ja saatavilla olevasta tutkimustiedosta ja muusta kirjallisuudesta. Hyvä kirjallisuuskatsaus kerää tietoa tietystä aiheesta monien lähteiden avulla. Kirjallisuuskatsauksen yksi suuntaus on systemaattinen kirjallisuuskatsaus, missä vastoin perinteistä tai narratiivista katsausta, käytetään tiukempaa ja tarkemmin määriteltyä lähestymistapa valitun aiheen kirjallisuuden arviointiin. Määritelmänä systemaattiselle kirjallisuuskatsaukselle voidaan pitää myös seuraava: ”Lähdeaineiston tarkastelun systemaattisuuden ideologian varaan rakentuva yhteiskunnallinen lähestymistapa, jolla tavoitellaan yleiskatsauksellisuutta liittyen ongelmaan, aihepiiriin tai diskurssiin” (Salminen 2011).

Tutkimusmenetelmänä systemaattinen kirjallisuuskatsaus on tieteellinen ja itsenäinen, jonka avulla voidaan tehokkaasti testata hypoteeseja, esittää tiivistetysti tutkimuksen tuloksia sekä arvioida aiempien tutkimusten johdonmukaisuutta. Systemaattista kirjallisuuskatsausta käytetään laajalti apuna näyttöön perustuvaan päätöksentekoon. Sen avulla pyritään löytämään todisteita valittuun aiheeseen sekä arvioimaan ja syntetisoimaan niitä. Tärkeää on vastata tiettyyn kysymykseen, vähentää valintaan ja sisäänottoon liittyvää harhaa, arvioida sisällytettyjen tutkimusten laatua ja tiivistää ne objektiivisesti (Petticrew 2001).

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa käytettiin Finkin menetelmää sen yksinkertaisuuden ja selkeyden vuoksi (Kuva 4). Se määrittelee selkeästi tutkimuksen vaiheet jakamalla ne osakokonaisuuksiin (Fink 2019). Finkin mallissa lähdetään liikkeelle tutkimuskysymysten määrittelyllä, minkä jälkeen valitaan ja arvioidaan käytettävät kirjallisuustietokannat ja internet-sivustot.



Kuva 4. Suomennos Finkin vaiheittaisesta systemaattisesta kirjallisuuskatsauksen mallista (Fink 2019).

Hakutermit valitaan ja arvioidaan sekä asetetaan käytännön seula eli määritellään sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Toisen vaiheen seulana pidetään metodologista seulaa, joka perustuu tutkimuksen suoritustapaan, tuloksiin ja loppupäätelmiin. Näiden

seulontavaiheiden jälkeen tehdään päätös, mitkä aineistot ovat relevantteja tutkimuskysymystä ajatellen ja siten perusteltua otetaan mukaan katsaukseen. Katsauksen suorituksen jälkeen seuraa tulosten syntetisointi, jossa raportoidaan nykyistä tietoa, perustellaan tutkimustarve, selitetään tutkimustulokset ja kuvataan tutkimuksen laatu. Lisäksi tulee varmistaa luotettavuus ja tarkkuus ja tehdä tuloksille laadullinen synteesi (Fink 2019).

6.1.1 Ohjeistus ja työkalut

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa käytetään apuna PRISMA-ohjeistusta (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), jonka avulla tutkimuksessa edetään vaihe vaiheelta (Moher et al. 2009). Liitteessä 1 on 27 kohtaa sisältävä tarkastuslista, joka luo pohjan myös vuokaaviolle (Liite 2). Tämän avulla havainnollistetaan löydetyt julkaisut ja niiden hyväksymisprosessi tutkimuksen eri vaiheissa (PRISMA-tarkastuslista 2009).

CASP (Critical Appraisal Skills Programme) on kahdeksan työkalua tarjoava menetelmä julkaistujen artikkeleiden järjestelmälliseen arviointiin niiden luotettavuuden, pätevyyden ja tulosten yleistettävyyden ja merkittävyyden osalta. Se sisältää kymmenen kysymystä kriittisen arvioinnin tueksi (CASP-tarkistuslista 2019). Tässä kirjallisuuskatsauksessa on käytetty soveltaen systemaattiselle katsaukselle ja laadulliseen tarkasteluun tarkoitettuja CASP-tarkistuslistoja selkeyttämään julkaisun ydinasian ymmärtämistä ja helpottamalla jatkopäätösten tekoa (Liite 3).

6.1.2 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on suunniteltu siten, että etsittävä aineisto kohdentuisi huolellisesti ja tarkasti sellaiseen aineistoon, jolla saadaan tutkimuskysymyksen vastaukset ja muodostettua kokonaiskuva tutkittavasta aiheesta (Taulukko 1). Vaikka tutkimuksen kohteena on Euroopassa kaupan olevien korkean riskiluokan

lääkinnällisten laitteiden kliininen näyttö, ei ole silti haluttu rajata aineistoa sen suhteen, mitä tietoa vain Euroopasta on löydettävissä, vaan mahdollistettu tiedon keräys ja analysointi myös Euroopan ulkopuolelta saatavaa näyttöä hyödyntäen. Perustelu tarkasteltavalle aikavälille oli se, että vuodesta 2010 alkaen on tietoisuuteen levinnyt skandaalien myötä enenevässä määrin todisteita sille, että kliininen näyttö ei välttämättä ole asianmukaista kaikilta osin markkinoilla olevilla lääkitäällisillä laitteilla ja sen vuoksi kiinnostus aihekokonaisuuden tutkimiseen on kasvanut.

Taulukko 1. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Aihealue	Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Laitteen riskitaso	korkea riskiluokka	matala riskiluokka
Laitteen ryhmä	lääkitäälliset laitteet	<i>in vitro</i> -diagnostiset laitteet
Aineiston kieli	suomi, englanti, ruotsi ja saksa	muu kuin suomi, englanti, ruotsi, saksa
Julkaisuvuosi	2010 - 2020	aikaisemmat kuin 2010

6.1.3 Tiedon etsintä, tiedonkeruu prosessi ja kriittinen arviointi

Ennen systemaattista hakua, tutkittiin sopivat hakutermit. Synonyymit etsittiin käyttämällä Merriam Webster Thesaurus-hakukonetta. Seuraavista sanoista synonyymeineen päätettiin muodostaa hakutermin strategia: medical device, device, instrument, apparatus, clinical study, clinical trial, clinical method, data, information, findings, evidence, confirmation, documentation, proof, evaluation, appraisal, assessment, safety, security, effective, efficient, performance.

Systemaattisia katsauksia varten tehtävissä hauissa käytetään tavallisesti viitetietokantoja. Farmasian alan keskeisiä viitetietokantoja ovat OVID, Medline/Pubmed, Scopus, SciFinder ja Medic. Tehtyjen pilot-hakujen perusteella Medic jätettiin pois, sillä se ei tuottanut yhtään tulosta suomennetuilla hakusanoilla. Haun nollatulokset johtunevat siitä, että aiheeseen liittyvät tutkimukset ovat kaikki englanniksi eikä tutkimusta ole tehty Suomessa. SciFinder-tietokantaa ei käytetty, koska se koostuu lähinnä kemianalan julkaisuista. Tietokannoiksi päätettiin valita kattava OVID-viitetietokanta, joka pitää sisällään Medlinen ja Pubmedin julkaisut ja jota pidetään tärkeimpänä lääke- ja terveystieteiden sekä lähialojen kansainvälisenä viitetietokantana sekä Scopus, joka kattaa mm. tuhansia tieteellisiä lehtiä luonnontieteen, teknologian, lääketieteen, yhteiskuntatieteiden sekä taiteiden ja humanististen tieteiden aloilta. Systemaattisen kirjallisuushaun hakusanastrategiassa ja tietokantojen valinnassa käytettiin apuna yliopiston tietoasiantuntijaa. Käytetty hakustrategia on esitetty taulukossa 2.

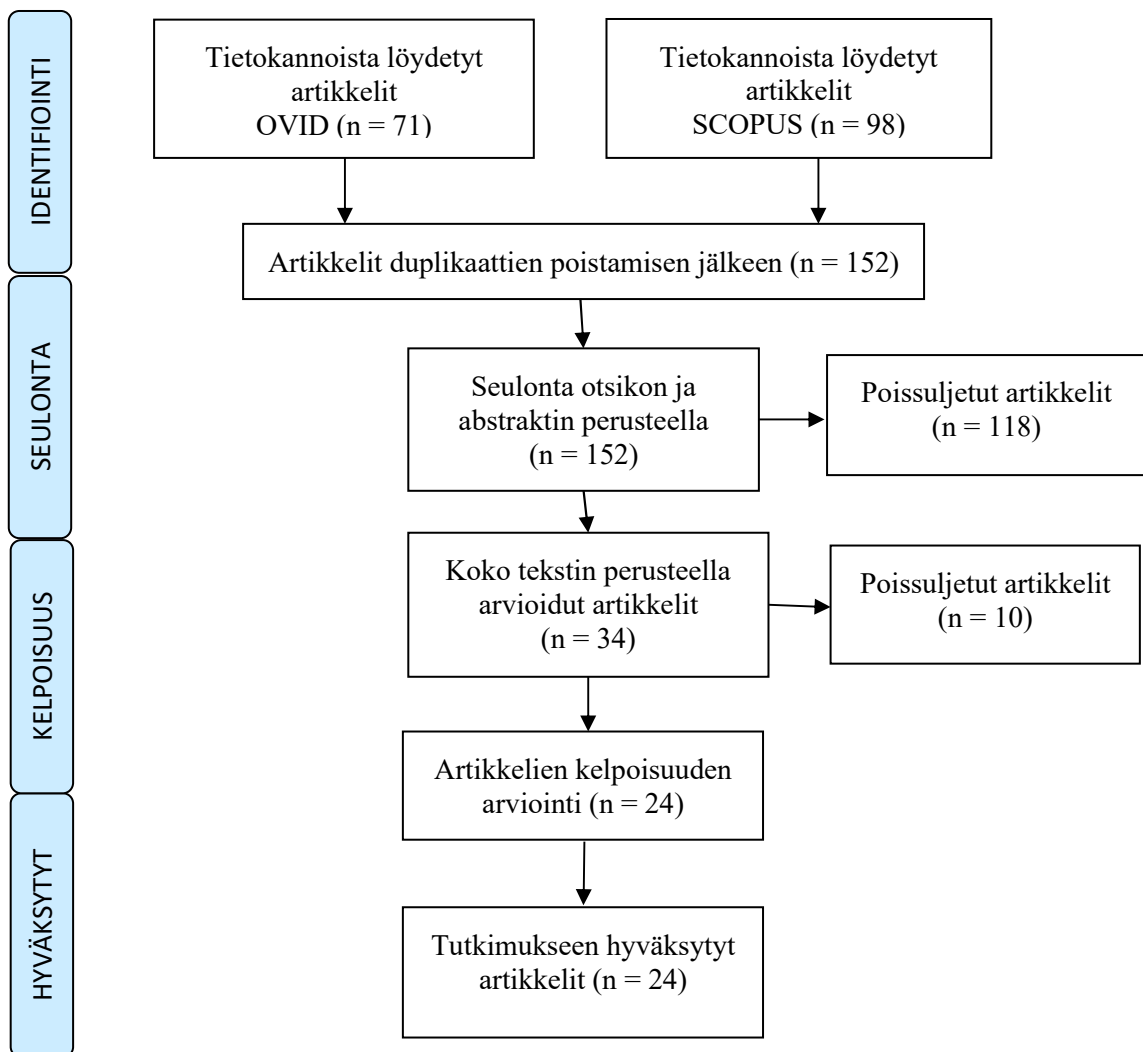
Taulukko 2. Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen valittu viitetietokantojen hakustrategia.

Viitetietokanta	Hakustrategia 29.2.2020
Ovid	1 ("high-risk" adj3(device* or apparatus*)) 2 ("clinical stud*" or "clinical evaluation" or "clinical data" or "clinical evidence" or "clinical trial*" OR "random*") 3 Searches 1 and 2
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("high-risk" PRE/3 (device* OR apparatus*)) AND TITLE-ABS-KEY ("clinical stud*" OR "clinical evaluation" OR "clinical data" OR "clinical evidence" OR "clinical trial*" OR "random*"))

Haku suoritettiin helmikuussa 2020. Haun antamat artikkelit vietiin RefWorks-ohjelmaan duplikaattien poistoa varten. Ensimmäisen vaiheen seulonta tehtiin otsikon ja abstraktin perusteella. Toisen vaiheen seulontaan päätyneet artikkelit arvioitiin kriittisesti tutkimuskokonaisuuteen ja tutkimuskysymyksiin nähden PRISMA-tarkistuslistaa mukaillen apuna käyttäen. Hakutulosityhteenvedo järjestettiin PRISMA-vuokaavioon.

7 TULOKSET

Tähän systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan 24 artikkelia, jotka esitetty liitteessä 4. Aineiston kuvaus aihepiirin ja kriittisen arvion mukaan on esitetty liitteissä 5 ja 6.



Kuva 5. PRISMA-vaakaavio systemaattisen kirjallisuuskatsauksen etenemisestä.

Hakutulosten perusteella voidaan todeta, että valituista tietokannoista löytyi aineistoa tähän kirjallisuuskatsaukseen riittävä määrä.

Valittu hakusanastrategia ei sisältänyt yhtään sanaa liittyen tiedon avoimuuteen tai saatavuuteen. Yllättävää oli, että tämä asia ja aihekokonaisuus oli kuitenkin kiinteästi sidoksissa julkaisuihin, jotka soveltuivat ja siten valittiin tutkimukseen. Eurooppaa käsittelevästä julkaisusta 82 % sisälsi huolenaiheen liittyen kliinisen tiedon avoimuudesta. Mielestäni tämän aihepiirin käsittely on välttämätöntä ja istuu hyvin tutkimuskysymykseen, jossa halutaan selvittää Euroopan näkökulmasta kliinisen näytön osoitustapoja ja näihin liittyvää tutkimusta. Aiheeseen tutkimus onkin haastavaa, sillä systemaattista, kattavaa ja etenkin avointa tietokantaa, jolle lainsäädäntö olisi antanut raamit, ei Euroopassa ole vielä saatavilla.

Jotta kokonaisvaltaisempaa tietoa kliinisestä näytöstä Euroopassa kaupan olevista laitteista saataisiin, on pyrittävä löytämään tietoa Euroopan ulkopuolelta. Kirjallisuushaussa nousi esiin julkaisuja, jossa oli käytetty Yhdysvaltojen FDA:n tietokantaa. Sieltä saatavan tiedon perusteella on tehty laajaa tutkimusta laitteiden kliinisen näytön osalta ja yhteys Euroopassa markkinoilla oleviin laitteisiin on voitu todentaa. Sen vuoksi näitä julkaisuja käytettiin tässä katsauksessa selvittämään, miten kliinistä näyttöä on tutkittu ja millaisia osoitustapoja on käytetty myös Euroopassa kaupan oleville korkean riskiluokan lääkinnällisille laitteille.

7.1 Kliinisen näytön avoimuus

Laadukkaan ja ajantasaisen kliinisen tiedon puute lääkinnällisten laitteiden osalta Euroopassa on ilmeinen. Koska julkisesti tietoa on vain niukasti saatavilla, myös tätä aihepiiriä koskevien tutkimusten vähyys on tällä selitettävissä. On tutkittu kliinisen tiedon avoimuuden tilaa ja sen tuomia haasteita ja ongelmakohtia lainsäädännön näkökulmasta (Fraser et al. 2018). Lisäksi on tutkittu kliinisen tiedon saatavuutta ja sen laatua korvattavuuspäätöksiin sekä hoitoteknologisiin ja terveydenhuollon menetelmien arviointeihin (HTA) liittyvien tietokantojen pohjalta (Krüger et al. 2014). Raportoinnin laatua tulee parantaa, jotta vähennetään taloudellista ja humaaniresurssien käyttöä

tutkimuksissa, minimoidaan puolueellisuutta ja vähennetään tarpeetonta tutkimusten päällekkäisyyttä (Fraser et al. 2018).

Lääkinnällisen laitteen valinta ja käyttö tulisi perustua objektiiviseen arviointiin kliinisen tehon ja turvallisuuden osalta. Terveystieteiden ammattilaisten, jotka tekevät päätökset potilaalle käytettävästä laitteesta, tulisi päästä käsiksi kliinisten tutkimusten ja teknisen suorituskyvyn tietoihin, jotta valintapäätöstä tehdessä voitaisiin vertailla eri lääkinällisiä vaihtoehtoja. Myös potilaiden olisi halutessaan saatava tietää laitteensa kliiniset perustelut (Fraser et al. 2018).

Uuden EU-laiteasetuksen tarkoituksena on edistää korkean riskiluokan laitteiden kliinisen näytön tasoa ennen kuin ne hyväksytään kliiniseen käyttöön Euroopassa. Kaikki kliinisen näytön todisteet, jotka ilmoitettu laitos ja viranomainen arvioi, tulee olla julkista, pois lukien tiettyjä luottamuksellisia ja valmistuksellisia tietoja. Laiteasetuksen kappaleessa 43 sanotaan, että terveydenhuollon ammattilaisille on mahdollistettava riittävä pääsy tietoihin, jotka mahdollistavat tietoisien hoitopäätösten tekemisen. Kappaleessa 48 lisäksi sanotaan, että laitteen valmistajan on annettava tärkeimmät tiedot koskien laitteen turvallisuutta, suorituskykyä ja kliinisen arvioinnin tuloksia. Nämä velvollisuudet on rajattu koskemaan implantoitavia ja korkean riskiluokan laitteita. Ei ole siis mitään eettistä tai muuta näkökulmaa perustelemaan, miksi lääkinällisillä laitteilla voisi olla julkista tietoa vähemmän terveydenalan ammattilaisten saatavilla kuin esim. mitä lääkkeitä vaaditaan julkiseksi (Fraser et al. 2018) tai että potilaiden suoja, joita hoidetaan innovatiivisilla vielä kokeellisessa vaiheessa olevilla korkean riskiluokan laitteilla, voisi olla vähäisempi kuin esim. lääkkeitä (Hulstraet et al. 2012).

Jos tietoja ei ole saatavilla julkisesti, on mahdoton tehdä standardoituja kliinisiä hoitokäytäntöjä ja siten kliiniseen tietoon perustuvia tietoisia hoitopäätöksiä. Kliinisen tiedon täydellinen avoimuus on välttämätöntä laitteiden oikean käytön kannalta (Billingsley 2011, Fraser et al. 2018). Etenkin kirurgian alalla joudutaan käyttämään paljon sellaisia lääkinällisiä laitteita, joille ei ole löydettävissä tehon näyttöä ja

riittävää vakuutta turvallisuudesta. Kirurgit joutuvat tasapainoilemaan omilla päätöksillään innovaatioiden käytön houkutusten ja potilaiden turvallisuuden kanssa. Heillä tulisi olla monitieteellinen lähestymistapa tämän kokonaisuuden hallintaan. Valmistajat siis jättävät vastuun laitteen käytöstä päättävälle lääkärille. Ongelman ydin on myös se, että lainsäädäntö ei yksiselitteisesti ole tähän mennessä vaatinut tehon osoitusta eikä RCT-kokeen suorittamista, jolla voitaisiin saavuttaa korkein näytön aste turvallisuuden ja tehon osalta. Tällä hetkellä voidaan käyttää muita näyttötapoja, kunhan ne on perusteltu (Sauerland et al. 2014).

Tiedon avoimuus on Euroopassa siis lääkinnällisten laitteiden kohdalla vielä lapsen kengissä, toisin kuin Yhdysvalloissa (Hulstraet et al. 2012). Lääkevalmisteiden osalta tiedon saatavuus Euroopassa kliinisen näytön osalta on hyvinkin edistyksellistä (Fraser et al. 2018, Hulstraet et al. 2018). Pohjana lääkevalmisteille onkin kliinisten tutkimusten asetukset vuodelta 2014, joka takaa riittävän tiedon avoimuuden. (Fraser et al. 2018). Lääkkeille tulee julkaista julkinen arviontilausunto (EPAR), mutta lääkinnällisille laitteille tällaista ei ole (Hulstraet et al. 2018). On pystytty osoittamaan useilla eri tapauksilla, että kliinisten tutkimusten tiedon puute ja niukkuus tai viive julkaisuajankohdassa, ovat väistämättä johtaneet useisiin haittaseuraamuksiin. Euroopassa mm. kliinisen tutkimuksen järjestö (The European Clinical Research Infrastructure Network) sekä potilasjärjestö (The European Patients Forum) ovat esittäneet oman huolenaiheensa kliinisen tutkimustiedon avoimuuden osalta (Fraser et al. 2018).

Laitedirektiivi mahdollistaa tiedon salassa pitämisen, mutta toisaalta velvoittaa Helsingin julistuksen noudattamiseen (Hulstraet et al. 2012). Helsingin julistuksessa sanotaan, että kaikki sellaiset tutkimukset, jotka on tehty ihmisillä, tulee rekisteröidä julkiseen tietokantaan ja, että negatiiviset, tuloksettomat ja positiiviset tulokset tulee myös julkaista. Vielä voimassa olevassa laitedirektiivissä on maininta (artikla 10c, liite II) siitä, että Helsingin julistusta tulee noudattaa, mutta samanaikaisesti artiklassa 20 ja liitteessä 10 mainitaan näiden tietojen salassapitovelvollisuudesta (Fraser et al. 2018). Tässä on ristiriita tiedon avoimuuden osalta (Vinck et al. 2011), sillä Helsingin

julistuksessa velloitetaan sekä negatiivisten että positiivisten tutkimustulosten julkaisemisesta ennen kuin laitetta käytetään potilaalla (Hulstraet et al. 2012). Näiden nettovaikutus selittää selvästi sen, miksi Euroopassa ei laillisesti ole tarvinnut julkaista kliinisen näytön tietoja. Myös EU-asetus 1049/2001 (EU Charter of Fundamental Rights) alleviivaa, että Euroopan instituutioiden ja virastojen dokumentteihin tulisi olla pääsy. Kuitenkaan tämä ei koske ilmoitettuja laitoksia, jotka Euroopassa sertifioivat viranomaisen valtuuttamina tahoina lääkinnällisiä laitteita (Fraser et al. 2018).

Euroopassa kliinistä tietoa ei siis tarvitse tai ei velloiteta julkaistavaksi viranomaisen tai ilmoitetun laitoksen toimesta. Kuitenkin korvattavuuden perustana oleva HTA-arvioinnit ovat julkisia jossain määrin Euroopassa. Mutta nämä arvoinnit tulevat julkiseksi vasta useita vuosia myöhemmin siitä, kun laite on saatettu markkinoille. Ja mikäli tämä arviointi on negatiivinen, sillä ei ole lainsäädännöllistä perustetta evätä laitteen markkinointia Euroopassa sellaisenaan. Tämä on eettisesti väärin potilaita, hoitavia lääkäreitä ja yhteiskuntaa kohtaan (Hulstraet et al. 2012). Lääkevalmisteille on olemassa yksityiskohtaiset ohjeistukset ja työkalut, kuinka kliinisiä tutkimuksia suoritetaan ja tuloksista raportoidaan. Lääkinnällisten laitteiden osalta tähän osaluueeseen on tuonut apua erilaiset tahot kuten esimerkiksi Euroopan komission DG CONNECT-osasto, Kansainvälinen Cochrane-verkosto ja AllTrials-kampanja. Yhteisiä suosituksia, templaatteja ja muistilistoja on tehty tutkijoiden avuksi. Esimerkkeinä ovat mm. CONSORT-NPT-, STROBE- ja SPIRIT-julkilausumat, TIDieR- ja IDEAL-D-ohjeistukset ja tarkistuslistat (Fraser et al. 2018).

WHO linjaa, että toimijan moraalinen vastuu on rekisteröidä ja raportoida tehty tutkimus 12 kuukauden kuluessa tutkimuksen päättymisestä. On tutkittu, että vain 13 % 13 327:stä kliinisestä tutkimuksesta, jotka on rekisteröity Yhdysvaltojen julkiseen tietokantaan ClinicalTrials.gov, on tiivistelmä tuloksista julkaistu tuon aikajänteen kuluessa. Tuosta osuudesta 79 % koski lääkkeitä ja vain 11 % lääkinnällisiä laitteita (Krüger et al. 2014). Myös uusien sydän- ja verisuonilaitteiden tutkimuksissa on todettu, että vain 49 % 177 kliinisestä tutkimuksesta on julkaistu seitsemän vuoden sisällä tutkimusten päättymisestä (Chang et al. 2015). Tämä karu tosiasia paljastaa sen, miten pitkä aika voi kulua siihen, kun kliininen tutkimusnäyttö kohtaa lääkärin, joka on

jo tehnyt ilman tätä tietoa hoitopäätöksen potilaalle käytettävästä laitteesta (Fraser et al. 2018). Euroopassa lääkinällinen laite on hyväksytty markkinoille ilmoitetun laitoksen toimesta, mutta tietoa edes tästä hyväksynnästä ei ole julkisesti saatavissa, saati mihin kliiniseen näyttöön hyväksyntä perustuu. Yhdysvalloissa tieto laitteen markkinoille hyväksynnästä tai hylkäyksestä taas on julkisesti saatavilla (Krüger et al. 2014). Yhdysvaltojen tietokannasta pääsee myös tutkimaan, millaista tutkimusmenetelmää laitteille on käytetty. Tutkijat ovat mm. osoittaneet, että julkisesti saadun tiedon pohjalta 31 % 78 ennakkohyväksynnän piirissä olevasta uudesta sydän- ja verisuonisairauksien laitteesta perustuu enemmän kuin yhteen satunnaistettuun ja kontrolloituun tutkimukseen. Lisäksi saatavilla olevan tiedon pohjalta oli löydettävissä kliininen näyttö vain 16 % 50 uudesta implantoitavasta laitteesta, jotka perustelevat kliinisen näytön vastaavan laitteen avulla. Näistä 1105 vastaavasta laitteesta vain 3 %:lle oli löydettävissä kliininen näyttö. 92 markkinoilla olon aikaisesta jo päättyneestä tutkimuksesta oli julkaistu vain 51 %. Tämänkaltaisia tutkimuksia on mahdoton tehdä Euroopassa, sillä keskitettyä, kliinisen tiedon kokoavaa tietojärjestelmää ei lääkinällisille laitteille ole vielä käytössä. FDA:n internet-sivustoilta löytyvän tiedon avulla voi päästä käsiksi laitteisiin, jotka ovat kaupan Euroopassa (Fraser et al. 2018) ja saada laitteen kliinistä ja turvallisuustietoa ja siten tehdä tämän tiedon pohjalta hoitopäätös. On huomioitavaa, että Euroopassa skandaalin aiheuttaneet laitteet mm. PIP-rintaimplantit eivät koskaan saaneet myyntilupaa Yhdysvalloissa. Tämä kertoo jo tosiasian puolestaan. On myös todisteita Yhdysvalloissa toimivista yrityksistä, jotka tuovat laitteensa ensin Euroopan markkinoille löyhemmän lainsäädännön takia, saavat näin käyttökokemusta ja tietoa laitteesta ja vasta sen jälkeen relevantilla tiedolla ja modifioidulla laitteella esittävät sen Yhdysvaltojen markkinoille. Tämä antaa sellaisen vaikutelman, että eurooppalaisia potilaita pidetään eräänlaisina koe-eläiminä (Sauerland et al. 2014).

Uusi EU-laiteasetus velvoittaa, että kaikki kliiniset tutkimukset raportoidaan Euroopan lääkinällisten laitteiden tietokantaan (Eudamed) ja että tutkimusraportti olisi julkisesti saatavilla (Fraser et al. 2018). Ongelmana on kuitenkin se, että Eudamed ei ole vielä käytössä moneen vuoteen (Sauerland et al. 2014; Vinck et al. 2011). Tämä ei

kuitenkaan koske tutkimuksia, jotka on tehty Euroopan ulkopuolella, vaikka laite olisikin kaupan Euroopassa. Ilmoitetun laitoksen tehtävänä on laatia kliininen arviointi raportti ja julkaista se Eudamedissä. Tämä ei myöskään tarkoita sitä, että ne tiedot, jotka eivät ole tässä arviointiraportissa olisi salattavaa ja ei-julkaistavaa tietoa (Fraser et al. 2018). Päätöksiä tekevät lääkärit kyllä yrittävät löytää tietoa laitteiden tehosta, mutta tietoa ei ole julkisesti helppo saada. Sen vuoksi lääkinnällisten laitteiden tehon arviointi ja vertailu heidän toimestaan ei ole mahdollista. Päätösten pohjana on siis vain markkinointimateriaali ja mahdollisesti muutamia julkaistuja tutkimuksia. On todettava, että tiedon salassa pitäminen voi johtaa virheelliseen, heterogeeniseen ja järjestäytymättömään innovaatioiden hallintaan kirurgian alalla koko Euroopassa (Sauerland et al. 2014). Uudessa laiteasetuksessa kliinisen näytön avoimuuden toteutuksen osalta tulee huomioida siihen, miten paljon tietoa potilaat tarvitsevat lääkäreiltä, mitä tietoa terveydenhuollon ammattilainen tarvitsee, jotta hän voi valita parhaiten sopivamman laitteen potilaalle ja mitä tietoa potilas tarvitsee, jotta hän voi käyttää laitetta turvallisesti ja asianmukaisesti. Vuonna 2011 Euroopan kardiologiyhdistys peräänkuulutti laitteiden hyväksyntään liittyvien dokumenttien avoimuuden elintärkeyttä. Tämän alan tutkijoiden ja klinikkujen avustuksella on kehitetty suositus sille, miltä osin laitteiden tiedot, etenkin kliinisen tiedon osalta, pitäisi olla julkista (Fraser et al. 2018).

7.2 Kliinisen näytön saatavuus Euroopasta

Kliinisen tiedon julkisuus ja avoimuus on ilmoitetun laitoksen ja viranomaisen puolelta olematonta ja näin ollen kliinisen näytön tietoon sitä kautta Euroopassa myytävistä korkean riskiluokan laitteista ei pääse käsiksi (Krüger et al. 2014). On yksiselitteistä, että Euroopassa laitteiden tiedon avoimettomuus on syy, mikä on johtanut ongelmiin turvallisuuden ja tehon osalta. Koska lainsäädäntömuutosten etenemisprosessi ja niiden soveltaminen käyttöön on hidasta, on jouduttu turvautumaan muihin keinoihin näytön

vaatimiseksi. Yksi on korvattavuushakemusten yhteydessä arvioitava kliinisen tehon näyttö (Huot et al. 2012; Krüger et al. 2014; Sauerland et al. 2014). Koska Euroopassa regulaation kiristyminen on ollut hidasta, on korvattavuuden saralla näyttäytyvä kliininen tieto noussut keskiöön. Korvattavuuden saaminen on suoraan sidottu myönteisiin tuloksiin RCT-kokeista. Korvattavuuden perustaksi tulee pystyä esittämään näyttöä kliinisestä tehosta. Ja näin ”pakotetaan” laitevalmistajat suorittamaan korkeatasoista tutkimusta (Sauerland et al. 2014). Kliinisen näytön tietoja voidaan tutkia korvattavuuspäätösten ja HTA-arviointien kautta ja peilata niitä ilmoitetun laitoksen ja/tai viranomaisen hyväksyntäprosessin vaatimuksiin. Tietoa on saatu siitä, miten yhteneväiset ovat linjaukset korvattavuuden saamisen ja rekisteröintiluvan välillä. Korvattavuuden saavuttamiseksi tarvittava kliininen näyttö on täysin maakohtaista, eikä se ole sidoksissa laitteen markkinoille hyväksynnän pohjana olevan näyttöön ja sitä kautta korvattavuuden hyväksyttävyyteen (Krüger et al, 2014).

Näiden Euroopasta saatavien HTA-arviointien avulla on pyritty saamaan tietoa seitsemästä korkean riskiluokan laitteesta, joiden valmistajien päämarkkina-alue on Eurooppa ja jotka on hyväksytty markkinoille ilmoitetun laitoksen toimesta Euroopassa (Hollanti, Saksa, Englanti ja Itävalta) ja jotka on pyritty hyväksyttämään myös Yhdysvaltojen markkinoille. Nämä kyseiset Euroopan maat ovat valittu siksi, että niiden korvattavuusasioista päättävän viranomaisen tiedot ovat julkisia. Tätä kautta on päästy tutkimaan kriittisesti tietoa kliinisen näytön osalta sekä kliinisen tiedon tason ja laadun vaikutusta laitteen rekisteröinnin ja korvattavuuden hyväksyttävyyteen. Vaikka kaikki seitsemän tutkimuksen kohteena olevaa korkean riskiluokan laitetta ovat hyväksytyt kaupan Euroopassa, ei niiden kliininen näyttö ole ollut riittävää korvattavuuden saavuttamiseen. Arvioinnin osalta Hollanti ja Englanti sisältävät turvallisuuden ja tehokkuuden osoittamisen lisäksi kustannusarvion, kun taas Itävalta ja Saksa pitävät turvallisuutta ja tehokkuutta kaikista tärkeimpänä. Tarkastelun kohteena olevista laitteista vain MitraClipillä on korvattavuus Yhdysvalloissa, kun sitä puolsi riittävän korkeatasoinen kliininen tutkimus. Euroopassa korvattavuuden kriteerit kliinisen näytön osalta ovat paljon korkeammat kuin vastaavat rekisteröintivaatimukset markkinoille pääsyksi. Huolestuttavaa on myös se, että neljää laitetta ei hyväksytty

Yhdysvaltojen markkinoille. Tästä huolimatta ne ovat Euroopassa hyväksytyt kliiniseen käyttöön (Krüger et al. 2014).

Euroopassa markkinoille hyväksyntä ei pohjautu kliinisen tehon osoitukseen, ja siten hyväksyntä saadaan ilman tehotutkimuksia. Sen vuoksi uudet innovatiiviset laitteet pääsevät nopeasti markkinoille ja kliiniseen käyttöön (Krüger et al. 2014). Useat terveysalan toimijat, potilaat mukaan lukien ovat eläneet sen tosiasian kanssa, että Euroopan markkinoille pääsee vaarallisia laitteita jatkuvasti, niitä joudutaan vetämään pois markkinoilta turvallisuuden ja tehon puutteen vuoksi ja muutokset lainsäädännössä tapahtuvat aivan liian hitaasti. Laitteet voi jatkaa myös Euroopassa markkinoilla, vaikka FDA olisikin esittänyt lisävaatimuksia tai negatiivista päätöstä, kuten hylännyt hakemuksen tehottoman RCT-kokeen tuloksen perusteella, vaatinut luvan ehdoksi laajoja seurantatutkimuksia markkinoilla olon aikana, edellyttänyt näyttöä laitteen tarkoituksenmukaisuudelle, vaatinut riski-hyöty-suhteen muuttamista positiiviseksi tai esittänyt turvallisuusepäilyjä (Wild et al. 2014). Näiden valittujen laitteiden kliinistä tietoa ei ole saatavilla rekisteröinnin ajanhetkellä ja sitä on vain niukasti saatavilla Euroopan virastoista, jotka arvioivat ja puoltavat korvattavuuksia (Krüger et al. 2014).

Kymmentä kardiovaskulaarista interventiota, 27 uuden hyväksytyt lääkkinnällisen laitteen osalta, jotka ovat Euroopassa hyväksytyt markkinoille useita vuosia ennen Yhdysvaltojen markkinoita, on tutkittu tarkemmin. Koska ilmoitettujen laitosten kautta ei julkista tietoa ole saatavilla, on tiedot kerätty Itävallan korvattavuuksia käsittelevän viranomaisen julkisesta tietokannasta, jonka arviointiprosessi on lähellä Euroopan ilmoitettujen laitosten hyväksyntäprosessia. On viitteitä siitä, että laitteita on hyväksytyt markkinoille puutteellisella kliinisellä tiedolla. Tietoon ei kuitenkaan pääse varmuudella käsiksi, vaikka korvattavuuteen perustuvista lausunnoista voidaan saada merkittävästi tukevaa lisätietoa. Paine saada laitteet kliiniseen käyttöön nopeasti on suuri potilaiden ja hoitavien lääkäreiden keskuudessa, eikä ole aikaa odottaa kliinisten tutkimusten valmistumista. Riskiä turvallisuuden ja tehon kannalta ei tässä vaiheessa välttämättä ymmärretä eikä osata ottaa huomioon (Wild et al. 2014).

7.3 Kliinisen näytön taso Euroopasta saatavan tiedon perusteella

RCT-kokeella on korkein standardoitu luokitus, jolla todistetaan tutkittavan kohteen turvallisuus ja teho. Tätä käytetään yhä enemmän myös laitteiden kohdalla. Korkealaatuisen RCT-kokeen voi suorittaa myös laitteille, vaikka sokkoutus olisi osittaista tai sitä ei olisi ollenkaan. FDA on kokemuksen perusteella osoittanut, että laitteille on mahdollista suorittaa pätevä ja realistinen tutkimusasetelma, jonka avulla voidaan hallitusti arvioida laitteen tehokkuutta ja turvallisuutta. FDA:n mielestä US GCP:tä noudattaen tutkimukset ovat eettisesti kunnossa, mutta valeleikkaukset tosin voidaan katsoa olevan jossain tapauksissa epäeettisiä. Tällöin olisi paljon sopivampaa todistaa teho vertailuhoitoon, kuten esim. toiseen laitteeseen, lääkkeeseen tai perinteiseen leikkaukseen. Hoitoteknologioita arvioivat tahot Euroopassa kohtaavat innovatiivisten laitteiden arvioinnissa jatkuvasti puutteita korkeatasoisen kliinisen näytön osalta. Samanaikaisesti Yhdysvaltojen markkinoiden pääsyn edellytyksenä on RCT-koe (Hulstraet et al. 2012).

On osoitettu jo aiemmin, että vajavaisella kliinisellä näytöllä korkean riskiluokan lääkinnällinen laite voi saada korvattavuuden. Tämä on yleisesti tiedossa, mutta siihen on vaikea puuttua. Potilaat tarvitsevat laitteita ja paine sen myötä on suuri. GCP-periaatteita tulisi noudattaa kaikin tavoin, mutta laillista vaatimusta tälle ei ole CE-merkin saamiseksi. Tärkein tavoite kliinisessä tutkimuksessa Euroopassa on turvallisuuden ja suorituskyvyn osoitus. Tämän seurauksena useat korkean riskiluokan laitteet hyväksytään matalalla kliinisellä näytöllä Euroopassa. Monet tutkijat myös argumentoivat, että RCT-koe ei sovellu menetelmällisesti laitteille, jotka ovat lääkkeisiin lähden hyvin kompleksisia, ja niiden sokkoutus on mahdotonta. Kuitenkin on olemassa erittäin laadukkaasti tehtyjä RCT-kokeita, esimerkkinä SAMMPRIS-niminen tutkimus. Kuitenkin täytyy muistaa, että laadukkaasti suoritetuista ei-satunnaistetuista tutkimuksista saadaan arvokasta tietoa ja ne soveltuvat hyvin tietyille laitteille, joissa perustellusti RCT-koe on vaikea toteuttaa tai se on epäeettistä. Myös markkinoilla olon aikaista RWD-tietoa eri rekistereistä on arvokasta käyttää. Työkaluja

tutkimuksen suorittamisella ja raportoinnille löytyy mm. EUnetHTA kautta. Myös HTA-virastot ovat alkaneet käyttämään arviointien pohjana näitä ohjeistuksia ja sitä kautta vaatimaan valmistajalta lisää tietoa (Olberg et al. 2017a).

Euroopassa potilaat joutuvat odottamaan laitteiden korvattavuuspäätöstä ja maksamaan sen vuoksi korkeita summia hoidoistaan odottaessaan RCT-kokeiden valmistumista. Aikaisempi pääsy Euroopan markkinoille mahdollistaa potilaiden henkiä pelastavien laitteiden käytön, mutta toisaalta tämä tehdään vaillinaisen kliinisen tehon ja turvallisuuden osoituksen kustannuksella. Toisin kuin mitä terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat olettavat, ei Euroopassa korkean riskiluokan laitteiden markkinoilla olon perusta perustu lääkkeiden kaltaiseen kliinisen tehon ja turvallisuuden näyttöön. Toisin kuin lääkkeille, tutkivat kokeet ovat paljon monimutkaisempi lääkinällisille laitteille, koska tutkimuksen kohteena on koko systeemi eikä vain laite itsessään. Laitteen käsittelyn ja siihen liittyvän oppimisprosessin optimointi ovat keskeisimmät tutkimuksen onnistumiselle. Usein kokeelliset laitetutkimukset johtavat väistämättä uuden laitteen pieniin muutoksiin, joten on erittäin vaikeata määrittää milloin laite olisi valmis uusiin tutkimuksiin (Hulstraet et al. 2012).

Euroopan ja Yhdysvaltojen lainsäädäntö koskien markkinoille pääsyn edellytyksiä poikkeavat keskenään merkittävästi. Euroopan järjestelmä nojaa turvallisuuden ja suorituskyvyn osoittamiseen, kun Yhdysvalloissa vaaditaan tehon näyttöä. Myös tutkimusnäytön taso Euroopassa ei ole niin säädeltyä verrattuna Yhdysvaltojen vastaaviin. Vielä 2010 vuoden kliinisen arvioinnin ohjeistukset Euroopassa eivät määritelleet tarkkoja reunaehtoja korkean riskiluokan laitteille niiden markkinoille pääsyn ehdoksi (Hulstraet et al. 2012). Näiden tuloksena laitteet ovat päässeet markkinoille Euroopassa paljon aikaisemmin kuin Yhdysvalloissa (Hulstraet et al. 2012, Wild et al. 2014). Ongelma on ollut myös se, että pienillä yrityksillä ja ilmoitetuilla laitoksilla Euroopassa ei ole päteviä kliinisiä asiantuntijoita riittävästi. Innovatiiviset korkean riskiluokan laitteet vaativat kyseisen erikoisalan arviointitaitoa, ja siksi on ehdotettu, että tällaisille laitteille olisi oma arviointiryhmä, mikä koostuu sen kyseiseen laitteeseen liittyvän alan asiantuntijoista (Hulstraet et al. 2012). Ilmoitettu laitos on keskeinen tekijä tekemään linjapäätökset laitteiden tehosta ja turvallisuuden

osoituksesta sekä direktiivin tulkinnasta. Euroopan tasolta nämä toimivat hyvin itsenäisesti eikä keskitettyä tai harmonisoitua linjaa ole juurikaan ollut, puutteita on ollut mm. arvioinnin tasossa (Vinck et al. 2011). Belgian eettinen toimikunta on raportoinut, että lähes kaikki Belgiassa kaupan olevat korkean riskiluokan laitteille tehdyt kliiniset tutkimukset ovat suoritettu vasta ilmoitetun laitoksen hyväksynnän jälkeen ja että tunnistetut tutkimukset eivät olleet kontrolloituja (Hulstraet et al. 2012). Euroopassa kirjallisuus pohjaiset katsaukset, laboratoriotestaukset ja pienet kliiniset tutkimukset ovat riittäviä, kun taas Yhdysvalloissa suositaan satunnaistettua ja kontrolloitua tutkimusta korkean riskiluokan uusille laitteille (Krüger et al. 2014).

Vaikka Yhdysvalloissa vaaditaankin laitteen markkinoille tulon ehdoksi RCT-koee (Vink et al 2011; Hulstraet et al. 2012), on näiden laatutasoa kritisoitu. Esimerkiksi tehon osoitukseen on tehty vain yksi tutkimus, sen näytön vahvuus on heikko tai tutkittavat potilaat kohdentuvat hyvin rajattuun populaatioon. Tämä on johtanut siihen, että Yhdysvalloissa on esiintynyt vaarallisia vikoja mm. kardiovaskulaarisilla laitteilla. Viat ovat aiheuttaneet huolta tutkimusten tasosta ja hyväksyntävaatimuksista. On osoitettu, että yksi viidestä 8500:sta laitevalmistajasta Euroopassa on myös Yhdysvaltojen markkinoilla. Esimerkiksi 28 lääkeainetta eluoitavasta stent-laitteesta on vain viisi saanut FDA:n hyväksynnän. FDA:n sivuilta myös näkee, että yhdestä tällaisesta laitteesta on annettu negatiivinen päätös, mutta silti laite on Euroopassa kaupan. Ei voida poissulkea sitä tosiasiaa, että tehossa ja turvallisuudessa on isoja puutteita (Hulstraet et al. 2012). Onneksi HTA-arviointien tulee pohjautua tehon osoitukseen ja lupa myönnetäänkin vasta laatukriteerit täyttävän RCT-kokeen tulosten perusteella. Monesti korvattavuus evätään tai se viivästyy, eivätkä klinikot ymmärrä välttämättä mitä puutteita todellisuudessa laitteella on (Vinck et al. 2011).

HTA-arviointiraportit ovat tällä hetkellä yksi keino saada tietoa laitteiden kliinisestä näytön tasosta Euroopassa. Olberg (2017b) on tutkinut korkean riskiluokan laitteiden tieteellistä näyttöä kliinisestä tehokkuudesta 2010-2015 julkaistujen HTA-arviointiraporttien avulla Euroopassa. HTA-arviointiraportteja kerättiin julkisista saatavilla olevista tietokannoista. Yhteensä löytyi 1237 arviointiraporttia ja näistä lopulliseen tutkimukseen päätyi 93 raporttia täyttäen sisäänottokriteerit. 60 %

arvioinneista oli Englannista ja Itävallasta. 53 % raporteista oli sydänsairauksiin käytettäviä laitteita, 39 % keskusverenkiertojärjestelmään vaikuttavia laitteita ja 9 % oli keskushermostoon kohdistuvia laitteita. Suurin osa laitteista oli implantoitavia (62 %). Näytöntasoa tarkasteltiin Cochranen näytön tason hierarkian mukaan (Cochrane Saksa, luokitusjärjestelmä). Melkein puolet (47 %) tutkimuksista edusti heikkoa näytön tasoa 4 perustuen tapausselostuksiin. Tutkimuksista 15 % edusti näytön tasoa 2a/b ja 3, joista suurin osa oli ei-satunnaistettuja, ei-kontrolloituja prospektiivisiä kohorttitutkimuksia. Tutkimuksen laadun raportoinnissa oli puutteita näytön tasolla 1a ja 1b. Vain 17 % tasolla 1a ja 11 % tasolla 1b oli raportin mukaan osoittaa korkea laatua. Tutkimus osoitti, että HTA- arvioinnit joudutaan tekemään puutteellisten kliinisten tietojen avulla. Laadukasta tietoa on vain niukasti saatavilla. Myös suurimassa osassa korkean näytön tasoissa olevista tutkimuksista oli todisteita harhan esiintyvyyteen. Yli puolella tutkimuksista oli heikoin näytön taso 4. Tulos on huolestuttava, koska tällaisen näytön pohjalta terveysviranomaiset joutuvat tekemään päätöksiä ja siten vaikuttavat hoitokäytäntöihin. Huolenaihetta nostaa se, että kyse on korkean riskiluokan lääkinnällisistä laitteista (Olberg et al. 2017a).

Korkean riskiluokan laitteista sanotaan voimassa olevassa laitedirektiivissä, että kliiniset tutkimukset tulee suorittaa, ellei olemassa oleva kliininen tieto riitä todisteeksi. On epäselvää, missä menee raja kliinisen tutkimuksen suorittamiselle ja suorittamatta jättämiselle. Asiaan ei pääse edes käsiksi, koska tieto ei ole julkista. Laittevalmistajat vetoavat, että taloudellisesti kliinisten tutkimusten suorittaminen ei ole mahdollista tai että päteviä asiantuntijoita ei löydy (Vinck et al. 2011). Valmistajat kritisoivat näytön lisäämistä ajallisilla esteillä, koska se hidastaa laitteen markkinoille pääsyn ja estää potilaiden hoidon uusilla teknologioilla. Etenkin pienet yritykset, jotka edustavat suurinta osaa laitteiden valmistajista, eivät taloudellisin resurssein pysty vastaamaan tiukentuviin sääntelyihin ja tutkimusmenetelmiin. Vuorovaikutus käyttäjän ja laitteen välillä voi vaikuttaa heterogeenisesti tehoon ja turvallisuuteen, johtuen opitusta laitteen käytöstä sekä teknologisesta kehityksestä. Myös tutkimuksiin mukaan otettavien kohde potilaiden määrä on yleensä pieni (Huot et al. 2012). Tinkiminen laadukkaasti suoritetusta kliinisestä tutkimuksesta ei ole eettisesti perusteltua, kun vaakakupin

toisessa päässä painaa potilasturvallisuus ja laitteen teho. Myöskään laitedirektiivissä ei määritellä käytettävää tutkimusasetelmaa. Korkean riskiluokan laitteille tulisi suorittaa kontrolloidut kliiniset tutkimukset perustellakseen laitteesta esitetyt väitteet. Sanamuoto viittaa RCT-kokeeseen, mutta ei kovin tiukasti, joten tämä mahdollistaa muiden tutkimusasetelmien käyttöön. Yhteenvetona voidaan sanoa, että myönnettyä CE-merkkiä voidaan pitää teknisen turvallisuuden ja hyvän valmistustavan takuuna, mutta ei kliinisen hyödyn ja turvallisuuden takuuna (Vinck et al. 2011). Tehtyjen kliinisten tutkimusten näytön tasolla on merkitystä hankinta ja korvattavuus päätöksiin ja sitä kautta vaikutusta käytännön koko terveydenhuoltoon (Huot et al. 2012).

On tutkittu, että useita vaarallisia ja tehottomia kardiovaskulaarisia laitteita on hyväksytty Euroopassa kaupan, mutta ei Yhdysvalloissa. Jopa 63 % näistä laitteista, jotka olivat saaneet FDA:n hyväksynnän, perustuivat ei-kontrolloituihin tutkimuksiin, joissa havaittiin useita epävarmuustekijöitä ja puutteita (mm. voimalaskenta, harha, potilaiden perussairauksien puutteellinen raportointi). Näiden laitteiden osalta ilmeni yleisesti takaisin vetoja markkinoilta. Yhdysvalloissa on sanottukin laitteiden olevan ”olennaisesti vaarallisia”. Mutta näiden laitteiden myynti jatkaa jatkumistaan Euroopassa ja keskustelua käydään yleisellä tasolla, vailla yksityiskohtaista analyysia kokonaisuudesta. Paine saada uudet innovatiiviset laitteet niitä tarvitseville potilaille on kova, mutta se tehdään potilaiden kustannuksella (turvallisuus ja kustannukset). Euroopan tilanteeseen päästään käsiksi lähinnä tarkastelemalla samojen laitteiden tietoja mitä saatavilla Yhdysvaltojen tietokannoista tai joidenkin Euroopan maiden korvattavuuslausuntoja, mutta vasta useita vuosia Euroopassa alkaneen myynnin jälkeen (Wild et al. 2014). Markkinoilla on myös paljon samankaltaisia generisiä laitteita, jotka on kopioitu alkuperäisen innovatiivisen pohjalta. Tehon ja turvallisuuden osoitusta ei ole uudelleen tehty. Laitteen kehittäminen on siten edullisempaa innovaattoriin nähden. Myöskään patenttiregulaatio ei ole esteenä samankaltaisten laitteiden kehitykselle, koska nykyinen patenttilainsäädäntö ei estä riittävästi samankaltaisten laitteiden markkinoille pääsyä. On mahdollista kehittää samankaltaisia laitteita rikkomatta patenttilakia. Tieteellisiä teorioita ja lääketieteellisiä menettelyitä ei voi patentoida (Sauerland et al. 2014).

On myös tutkittu toistakymmentä korkean riskiluokan peruskirurgian laitteita, millä osoitustavalla kliininen tehon näyttö on osoitettu ja millainen päätelmä laitteen tehokkuudesta vallitsee. Huolimatta siitä mitä näytön tasoa oli käytetty, vain yhdellä laitteella todettiin olevan pientä kliinistä hyötyä. Kaikilla muilla laitteilla teho oli epäselvä tai ei merkitsevästi parempi kuin standardihoito. Olisi suotavaa, että kirurgit eivät käyttäisi sellaisia laitteita potilailla, joita ei ole luotettavasti ja laadukkaasti tutkittu. On myös ensiarvoisen tärkeää, että potilasta informoidaan annettavasta hoidosta (laitteesta). Ryhmä kirurgian alan asiantuntijoita ovatkin lausahtaneet ”Ei innovaatiota ilman arviointia”. On ehdotettu, että ennen RCT-koetta olisi alkuvaiheen tutkimusta, jonka avulla mukaanottokriteereitä ja laitteen käytön oppimistapaa voitaisiin optimoida. Vasta tämän vaiheen jälkeen seuraisi RCT-koe, jonka tuloksen avulla voitaisiin puolueettomasti arvioida hoitoja. Ennen kaikkea tulosten raportointi tulee olla aukotonta ja luotettavaa. On myös huomattavaa, että kirurgit eivät työssään raportoi komplikaatioista valmistajaa tai viranomaista. Tämä lisää myönteistä käyttöä laitteen ympärillä eikä aiheuta negatiivista julkisuutta haittavaikutusten osalta. On pyritty kehittämään erilaisia rekistereitä markkinoilla olon aikaisesta tiedosta, tämä reaali maailman tieto on hyödyllistä arvioitaessa laitteen turvallisuutta, mutta tässäkin tieto tulee pystyä keräämään täydellisesti ja pätevällä tavalla. Kuitenkaan tällaiset tutkimukset eivät anna oikeaa kuvaa laitteen tehosta (Sauerland et al. 2014).

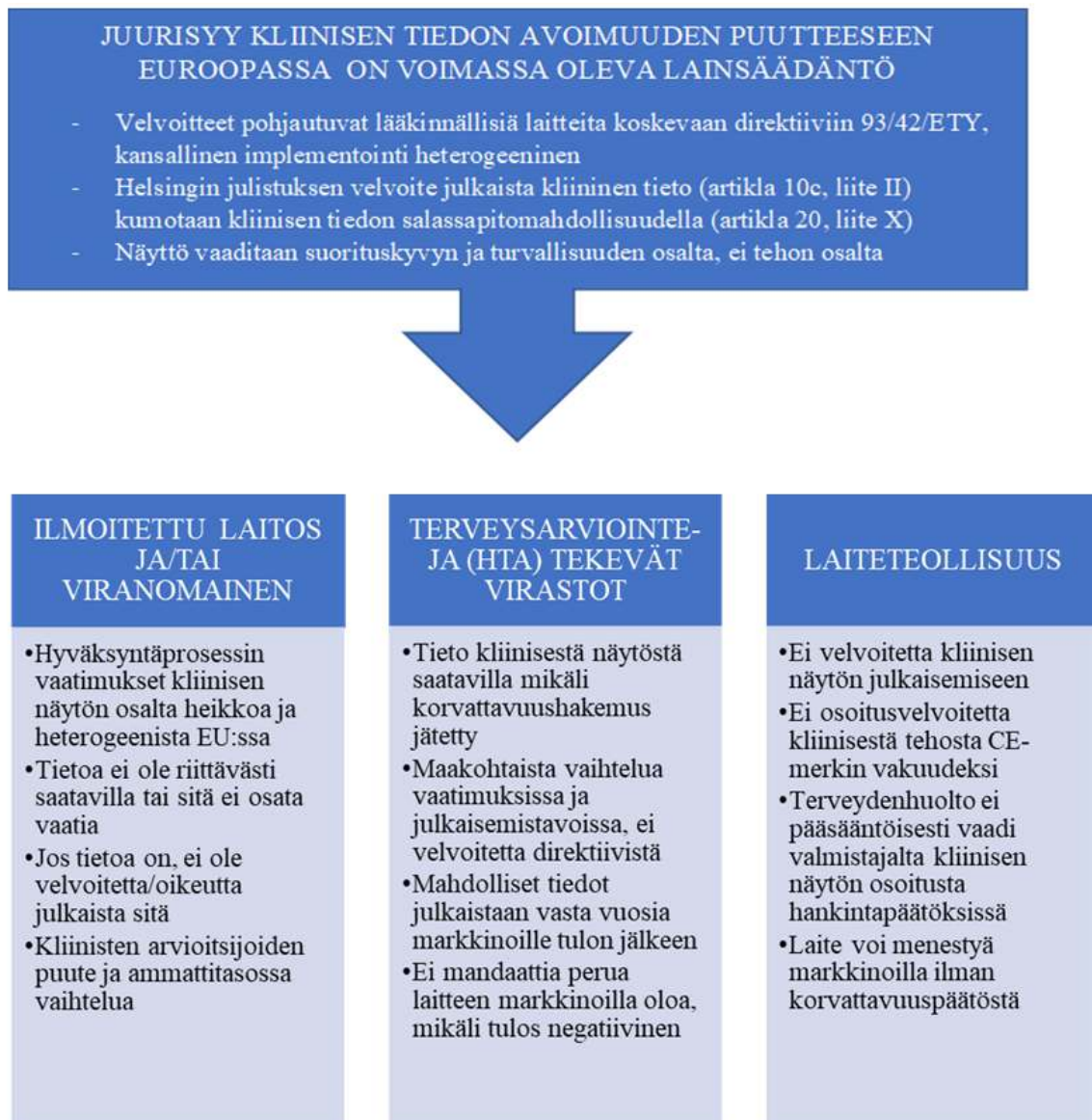
Huot et al. on tehnyt tutkimuksen kliinisen näytön osoituksen tasosta implantoitaville laitteille, joilla on korvattavuus Ranskassa. Taustalla on aikaisemmat tutkimukset, jotka ovat osoittaneet, että Yhdysvalloissa korkean riskiluokan laitteiden hyväksyntä perustuu riittämättömiin tutkimuksiin osoittaen, että kliininen näyttö ennen laitteen kaupantuloa ei ole riittävää. Tutkitut lausunnot sisältävät tuloksen laitteen turvallisuudesta ja tehosta tiettyyn indikaatioon. Tulos ilmaistaan arvioimalla laitteen odotettu hyöty (EB= expected benefit), joka perustuu arvioon kliinisestä ja kansanterveydellisestä hyödystä sekä tehon ja turvallisuuden välisestä suhteesta. Mikäli EB on riittävällä tasolla, kartoitettiin laitteen odotettua hyötyä parantava taso asteikolla I-V, jossa taso I kuvaa parasta tasoa ja taso V taas tasoa, jossa laitteella ei ole parantavaa hyötyä. Kliinisen näytön tason määrittämisessä käytettiin seuraavia tasoja: 1) Meta-analyysi RCT-koe 2)

RCT-koe 3) ei RCT-koe 4) ei-vertailevat tutkimukset kuten esim. meta-analyysi ei-vertailevista tutkimuksista, havaintorekistereistä, takautuvista tapauselostuksista. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus huomioitiin, jos ei ollut spesifistä tutkimustietoa saatavilla. Tutkimuksessa arvioitiin laitteet, joille oli myönnetty Ranskassa korvattavuus ja lausunnot julkaistu Ranskan terveysturvallisuuden sivuilla vuonna 2008. Yhteensä tutkittiin 102 lausuntoa, jotka edustivat 83 erilaista korkean riskiluokan lääkinällistä laitetta. Tästä joukosta 79 (77,5 %) lausunnossa EB oli riittävä, mutta vain yhdessä lausunnossa taso oli I eli odotetun hyödyn näyttö oli suuri. Tässä joukossa tutkimusasetelmat erosivat merkittävästi. Yleisimmin käytettyjä olivat ei-vertailevat tutkimukset, jossa esiintyi eniten heikkoa tasoa odotetun hyödyn parantamisessa tai täysin riittämätöntä hyötyä. Jopa 30 lausuntoa ei perustunut kliiniseen tutkimukseen vaan erilaisiin asiantuntijalausuntoihin. Kaikissa näissä lausunnoissa EB ei ollut riittävä tai oli tasoltaan alhaisin eli V. Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että alle puolet käytetystä kliinisestä näytöstä perustui RCT-kokeen meta-analyysiin tai RCT-kokeisiin. Terveysturvallisuuden antama odotettu hyötyarvio EB korreloi kliinisen tutkimuksen näytön tasoon; matala näytön taso kliinisessä näytössä johti riittämättömään tai matalaan EB-tasoon. Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa kliinisen tutkimuksen menetelmällisiä ominaisuuksia tarkastellaan viranomaisen puolelta hyväksytyiltä lääkinällisiltä laitteilta sen tiedon pohjalta, mitä on julkisesti saatavilla Euroopasta (Huot et al. 2012).

Huotin (2012) tutkimus osoitti, että ilmoitetun laitoksen myöntämästä CE-merkinnästä korvauslausunnon saamisen aikaväli saattoi olla jopa 12 vuotta. Tällä välin innovatiivinen laite on päässyt jo laajasti käyttöön terveydenhuollossa. Näiden osalta on hyvin vaikea saada tietoa nykyjärjestelmän pohjalta laitteen kliinisen- ja kustannushyödyn vaikutuksista. Etenkin, kun potilaat ja lääkärit ovat hyvin tietoisia uudesta innovaatiosta ja ovat omaksuneet sen, on hyvin vaikea toteuttaa RCT-tutkimusta. Tämän vuoksi tehon ja turvallisuuden määrittämiseen, tulisi antaa muillekin vaihtoehtoisille menetelmille arvoa. On myös esitetty, että hyvin suunnitellut vertailevat havaintotutkimukset olisivat käyttökelpoisia tehokkuuden ja turvallisuuden arvioinnissa. Nämä tutkimukset on mahdollista toteuttaa vasta markkinoilla olon aikaisella

seurannalla. Viranomaisten tulisi asettaa ehtoja luvalla sekä edellyttää markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia, jälkimmäistä varten erilaiset rekisterit tehon ja turvallisuuden reaalityöjen keräämistä varten on kasvanutkin laitteiden osalta (Huot el al. 2012).

Valittujen julkaisujen perusteella tehty löydös Euroopan markkinoilla olevien korkean riskiluokan laitteiden klinisen näytön osoituksen tiedon tasosta on suppeaa ja heikkoa. Juurisyy tälle on voimassa oleva direktiivi 93/42/ETY lääkinnällisistä laitteista. Kuvassa 6 on esitetty lainsäädännön vaikutus ilmoitetun laitoksen, viranomaisen, korvattavuuspäätöksiä tekevien virastojen ja teollisuuden toimintaan. Tiedon puutteesta johtuvat negatiiviset ja positiiviset vaikutukset laitetta käyttävään potilaaseen, hoitavaan lääkäriin ja laitteen valmistajaan on esitetty kuvassa 7.



Kuva 6. Lainsäädännön vaikutus kliinisen näytön saatavuuteen eri sidosryhmien osalta.



<p>LAITETTA KÄYTTÄVÄ POTILAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - laitteen käyttö vaillinaisin ohjein - haittavaikutusten lisääntyminen - potilasturvallisuuden vaarantuminen - kustannusten kasvu - epäeettinen hoito 	<p>LAITETTA KÄYTTÄVÄ POTILAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - mahdollisuus saada parantavaa ja ennaltaehkäisevää hoitoa uusien innovatiivisten laitteiden myötä aiemmin kuin muualla maailmassa
<p>HOIDOSTA PÄÄTTÄVÄ LÄÄKÄRI</p> <ul style="list-style-type: none"> - tietoon perustuva hoitopäätös vaarantuu - standardoituja kliinisiä hoitokäytäntöjä ei muodostu - vertailut eri lääkinnällisiin vaihtoehtoihin ei mahdollista - laitteen käyttö vaillinaisin ohjein - Pällekkäisiä kliinisiä kokeita 	<p>HOIDOSTA PÄÄTTÄVÄ LÄÄKÄRI</p> <ul style="list-style-type: none"> - uusien innovatiivisten laitteiden nopea käyttöön otto - omien hoito- ja käyttöohjeiden implementointi
<p>LAITTEEN VALMISTAJA</p> <ul style="list-style-type: none"> - kliinisten tutkimusten tason heikkeneminen -markkinoilta poisvetoja -negatiivinen julkisuus -kliinisten asiantuntijoiden puute tai ammattitasossa vaihtelua 	<p>LAITTEEN VALMISTAJA</p> <ul style="list-style-type: none"> - kustannukset laitteen markkinoille saattamiseksi vähenevät - laitteiden nopea markkinoille pääsy - käyttökokemuksen kerääminen tulevia mahd. markkinoita varten

Kuva 7. Kliinisen tiedon saatavuuden puutteen negatiiviset ja positiiviset vaikutukset.

7.4 Yhdysvalloista saatava tieto kliinisestä näytöstä ja Eurooppaan soveltaminen

Yhdysvaltojen markkinoilla olevien laitteiden kliinisen näytön tietojen hyödyntäminen tähän kirjallisuuskatsaukseen on perusteltua. Jo aiemmin tässä katsauksessa on tuotu esille se, että kliinistä tutkimusnäyttöä Euroopassa kaupan oleville lääkinnällisille laitteille on vaikea saada selville Euroopan omien tietokantojen avulla, sillä ilmoitetut laitokset eivät julkaise tietoja hyväksynnän perustana olevasta kliinisestä näytöstä ja Eudamed-laitetietokannan käyttöönotto on viivästynyt pahasti. Myös tieteellisestä kirjallisuudesta löydettävät mahdolliset julkaisut kliinisten tutkimusten tuloksista ja kliinisestä näytöstä voivat olla vajavaisia tai julkaisuajankohta myöhässä. Luotettavasti, ajantasaisesti ja järjestelmällisesti ei ole saatavilla tietoa korkean riskiluokan lääkinnällisistä laitteista kliinisen näytön osalta. FDA:n kliinisten tutkimusten tietokannasta on saatavilla kliinisen näytön tietoja Yhdysvalloissa markkinoille hyväksytyistä korkean riskiluokan lääkinnällisistä laitteista. Näiden tietojen avulla voidaan tehdä johtopäätöksiä ja saada vahvempi näkemys sille, millaiselle tasolle Euroopassa myytävien laitteiden kliinisen näytön perusta on rakennettu. Siksi tässä kirjallisuuskatsauksessa on käyty läpi myös tutkimukset, joissa on tutkittu Yhdysvaltojen markkinoilla olevien laitteiden kliinistä näyttöä.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen mukaan valitun aineiston perusteella päästiin syvällisemmin käsiksi kliinisen näytön osoitustapoihin, niiden laatuun ja tiedon saatavuuteen. Aineisto pohjautuu eri terapiaryhmiin ja menettelytapoihin. Tämä antaa kattavan kuvan kliinisen näytön tasosta Yhdysvalloissa ja sitä kautta on validi kuvaamaan tilannetta myös Euroopassa aiemmin esitettyjen perusteluiden myötä.

7.4.1 Kliininen näyttö eri terapiaryhmillä

7.4.1.1 Ortopediset laitteet

Ortopedisille laitteille tehtyjen kliinisten tutkimusten vahvuuden todistaa niiden turvallisuus ja teho. Tätä on tutkittu korkean riskiluokan laitteilla, jotka on hyväksytty FDA:n toimesta vuosina 2001-2015. Tutkimukseen valittiin 41 laitetta, joille oli tehty 49 kliinistä koetta. Huomionarvoista oli se, että näistä laitteista 39 kpl oli markkinoilla Yhdysvaltojen ulkopuolella ennen FDA:n hyväksyntää. Tutkimus osoitti, että tutkimusten raportoinnissa ja valittujen kliinisten tutkimusmenetelmien näytön vahvuudessa oli suurta vaihtelua. 16 laitetta joutuivat ennen FDA:n hyväksyntää käymään lähetemenettelyssä, jonka pohjalta yhtä laitetta ei hyväksytty. 31 laitteelle määrättiin luvan ehdoksi suorittaa lisää kliinistä tutkimusta tai niille annettiin muita velvoitteita mm. muuttaa laitteen merkintöjä ja parantaa lääkäreille suunnattua koulutusta. Kun tarkasteltiin tutkimusasetelmaa, löytyi eroja käytetyn kontrollin, sokkoutuksen ja satunnaistamisen osalta. RCT-kokeet (n=37) arvioitiin Clear NPT-analyysin avulla. Näistä tutkimuksista suurimmalla osalla oli epäselvyyksiä sokkoutuksen ja määriteltyjen hoitajaksojen osalta. Suurimmalla osalla tutkimuksista ei raportoitu sokkoutusta, tai ei kerrottu olivatko arvioijat ja tiedon käsittelijät sokkoutettu, vaikka sokkoutus näyttikin mahdolliselta toteuttaa. Toki kirurgisten tutkimusten osalta sokkoutus ei ole mahdollista, toisin kuin injektiona laitettavat laitteet. Silti useissa tapauksissa sokkoutusmenettely jäi epäselväksi. Vaikka FDA:n käyttämä PMA-rekisteröintimenettely korkean riskiluokan laitteille on kaikista vaativin, osoitti tämä tutkimus kuitenkin sen, että tutkimusten raportoinnissa käytetyn tutkimusmenetelmän osalta on merkittäviä puutteita ja epäselvyyksiä. 90 % näistä laitteista pohjautuivat kliinisen näytön osoituksen vain yhteen suoritettuun kliiniseen tutkimukseen. Vain kahdella laitteella tutkimus oli yhdessä tutkimuskeskuksessa suoritettu takautuva tapaututkimus. 76 % tutkimuksista oli satunnaistettu ja näistä 60 % oli sokkoutettu, ja tästä osuudesta 62 % kaksoissokkoutettu. Miten tämän perusteella tuloksia voidaan yleistää muuhun väestöön (Barker et al. 2017)?

Syy näihin tutkimuskäytäntöjen ja tapojen erilaisiin käytäntöihin sanotaan johtuvan FDA:n tekemästä linjauksesta, jossa pyritään helpottamaan tarpeellisten ja hyödyllisten laitteiden pääsyä markkinoille nopeammin. Myös FDA on linjannut ohjeistuksessaan, että vaihtoehtoisia tapoja tulee harkita satunnaistamisen ja kontrolloinnin suhteen. Toinen iso epäselvyys raportoinnissa näyttää olevan hoidon satunnaistamisen salassa pitäminen. Tutkimuksissa vain 16 % osoitti, että salassapito oli luotettava, 3 % ei ollut sitä ollenkaan ja 81 % se oli epäselvä. Tutkijan mukaan on erittäin haasteellista luoda yhtenäistä ohjeistusta kliinisen tutkimuksen suorittamisen menetelmälle, koska laitteiden joukko on niin kirjava ja moninainen. Kuitenkin se, että satunnaistamiselle luodaan yleinen käytäntö, hoitojakson jaon salassapitäminen ja kattavampi sokkoutus (mm. potilas, hoidon antaja, tulosten käsittelijät) ja yhteinen ymmärrys siitä, että markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia tulee suorittaa ja luoda RWD-rekistereitä, joista tietoa voidaan hyödyntää yhä paremmin, on tie parempaan potilasturvallisuuteen (Barker et al.2017).

7.4.1.2 Kardiovaskulaariset laitteet

Samanlaiseen tulokseen kuin mitä ortopedisten laitteiden kohdalla edellä on esitetty, oli päässyt myös Dhruva (2014) omassa kardiovaskulaarisia laitteita käsittelevässä tutkimuksessaan. 78 laitteesta 65 % pohjautui yhteen kliiniseen tutkimukseen, joista 27 % oli satunnaistettu, ja joista 14 % on sokkoutettu ja tästä osuudesta 65 % kaksoissokkoutettu. Satunnaistaminen ja sokkoutus oli suurinta hyaluroni-injektio-laitteilla, jotka voidaan samankaltaistaa lääkkeiden tutkimusasetelmiin. Sekä kardiovaskulaari- ja ortopedisilla laitteilla havaittiin olevan samankaltaisuutta käytettyjen keskusten lukumäärässä ja tutkimuspaikkojen sijainnissa Yhdysvaltojen ulkopuolella (Dhruva et al. 2014).

Sukupuoleen liittyvää puolueellisuutta on tutkittu kardiovaskulaarisilla laitteilla tehtyjen tutkimusten avulla. 30 vuotta sitten on jo tiedetty, että laitteiden kliinisen tehon taustalla on tutkimuksia, joissa ei ole ollut riittävästi naisia edustettuna. On osoitettu, että turvallisuus ja teho eroavat sukupuolten välillä, mutta silti tutkimustuloksia sovelletaan naisväestöön. Kuitenkin kardiovaskulaarisia sairauksia on todennettu kliinisissä tutkimuksissa esiintyvän enemmän naisilla kuin miehillä. Eri järjestöt ovat yrittäneet tehdä toimenpiteitä edistääkseen naisten osallistumista tutkimuksiin. Parannusta on tapahtunut, mutta ei läheskään suositusten tasolle. Vuonna 1994 FDA linjasi, että sukupuolten välinen puolueellisuus tulee arvioida ja kirjata arviointiraporttiin (SSED). Hakijan tulee perustella miesten ja naisten välinen suhde ja sen vaikutus käytettyyn hoitoon ja sairauteen. Hakijan tulee myös analysoida mahdollisia naisten ja miesten välisiä eroja turvallisuuden ja tehon osalta. Tästä huolimatta vain 41 % tutkimuksista on toteuttanut tämän vaatimuksen (Dhruva et al. 2014).

Kardiovaskulaarisilla laitteilla on suuri vaikutus kuolleisuuden ja sairastavuuden vähentämiseen ja ennaltaehkäisyyn. Kun tarkastellaan 78 kardiovaskulaarista laitetta, jotka FDA hyväksynyt PMA-menettelyn kautta vuosina 2000–2007, 28 % näistä ei raportoinut potilaiden sukupuolta ja ne tutkimukset, joissa raportoitiin, oli vain 33 % naisia edustettuna. FDA itsekin nähtävästi katsoo läpi omien ohjeistusten. Yhden laitteen kohdalla oli edustettuna vain 11,9 % naisia, mutta FDA hyväksyi laitteen toteamalla, että sydänsairauksien esiintyvyys on naisilla alhaisempi. Jälkeenpäin Yhdysvaltojen sydänyhdistys on osoittanut FDA:n päätelmän vääräksi. Meta-analyysin avulla on tarkasteltu viittä RCT-koetta, jossa oli 934 naista. Tulos oli, että kuolleisuus ei vähentynyt naisilla, kun tätä käytettiin ensisijaisena ehkäisevänä hoitona sydämen vajaatoiminnassa. Naisilla todettiin olevan 70 % enemmän haittavaikutuksia kuin miehillä. Miehiin verrattuna naiset hyötyivät 31 % vähemmän laitteesta. Tästä huolimatta sadoille tuhansille naisille on asennettu tämä laite, vaikka näyttöä laitteesta saatavasta hyödyistä naisille ei ole.

FDA hyväksyi markkinoille sydämen vasemman kammion toimintahäiriön hoitoon tarkoitetun laitteen vuonna 2008, jonka kliininen tutkimus oli suoritettu vain 44 naisella.

Miehiä oli kolminkertainen määrä. Tällä osuudella naisia saatiin jo huolestuttavia signaaleja siitä, että henkeä uhkaavat komplikaatiot, kuten infektiot ja verenvuorot olivat naisilla paljon yleisempiä. FDA määräsi markkinoilla olon aikaisia lisätutkimuksia ja sukupuolispesifistä lisätietoa. Kun tätä tietoa vihdoinkin saatiin, todettiin, että haittavaikutuksissa ei ollut sukupuolen välistä eroa. Kuitenkin uudet tutkimukset osoittavat, että naisilla, joille oli asennettu tämä laite, esiintyi enemmän aivohalvauksia, sydänveritulppia ja kuolemia. Silti näistä todisteita huolimatta, laitetta yhä markkinoidaan ja käytetään naisille. FDA:n tiukimman hyväksyntäreitillä PMA:n kautta pääsee markkinoille korkean riskiluokan kardiovaskulaarisia laitteita, joissa turvallisuuden ja tehon osoitus naisilla ei ole riittävää. FDA on yrittänyt luoda ohjeistusta julkaisemalla ohjeistusluonnoksen vuonna 2011, mutta vielä pari vuotta sen jälkeen ohjeistus oli edelleen luonnostilassa. FDA voi jakaa toimijoille oikeat ja velvoittavat pelisäännöt sukupuolieron korjaamiseksi vain tiukentamalla lainsäädäntöä ja valvontaa. Voidaan todistetusti osoittaa, että jopa yksi neljästä laitteesta eroaa turvallisuudessa ja tehossa miesten ja naisten välillä (Dhruva et al. 2014).

7.4.1.3 Silmiin kohdistuvat laitteet

Silmiin kohdistuvat hoidot ja niihin annosteltavat lääkkeet ja laitteet, sekä uudet innovaatiot ovat kasvussa. Tiedossa on, että tuotteiden kliiniset näytöt pohjautuvat hyvin erilaiseen näytön tasoon. On tarkasteltu kliinistä näyttöä silmälääkkeiden ja korkean riskiluokan silmälaitteiden osalta, jotka on hyväksytty FDA:n toimesta vuosina 2002-2012. Lääkkeitä oli 11 kpl ja laitteita 25 kpl. Tutkimuksessa tarkasteltiin tutkimusmenetelmän yksityiskohtia kuten potilaiden määrää, sokkoutusta, satunnaistamista ja käytettyä kontrollia. Lisäksi selvitettiin ne tuotteet, joille vaadittiin markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia. Tutkimus osoitti, että kliinisten tutkimusten suorituksessa on laitteiden ja lääkkeiden välillä isoja eroja. Laitetutkimuksissa oli selvästi vähemmän tutkittavia potilaita. Lähes kaikki lääkkeisiin kohdistuneet tutkimukset olivat satunnaistettuja ja sokkoutettuja, kun laitteiden osalta vain 16 % oli satunnaistettu ja 12 % sokkoutettuja. Kontrollina lääketutkimuksissa käytettiin

pääsääntöisesti aktiivikontrollia tai lumelääkettä, kun taas laitteiden osalta suurimmalle osalle oli käytetty kontrollia menneeltä ajalta tai ei kontrollia ollenkaan. Lääkkeistä 55 % oli analysoitu iän ja sukupuolen vaikutusta, kun taas laitteilla vastaava määrä oli 16 %. On ilmeisen selvää, että sokkoutuksen, satunnaistamisen ja kontrollien puute ei tuota luotettavaa tulosta hoidon tai laitteen tehosta ja turvallisuudesta. Potilaat voivat tämän vuoksi joutua turvattoman ja tehottoman laitteen uhreiksi. FDA on osittain myöntänyt tilanteen vakavuuden ja vaatinut markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia ja rekisterien ylläpitoa, joilla voidaan tunnistaa haittasignaaleja ja reagoida ajoissa asiaan. Kuitenkin hyväksynnän jälkeisillä tutkimuksilla on laitteiden osalta yleensä erilainen luonne verrattuna alkuperäiseen hyväksyntään varten suoritettuun tutkimukseen. Täytyy myös muistaa, että jossain määrin silmälaitteet voivat olla turvallisempia potilaalle kuin lääkkeet, minkä johdosta tutkimusasetelma eroaa lääkkeistä. Kun tarkasteltiin vielä markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia, jotka oli asetettu FDA:n luvan ehdoksi, oli laitteiden osalta vain yksi kolmannes tutkimuksista saatu päätökseen. On suositeltu, että FDA ottaisi tiukemman linjan siitä, että ehtona olevat lisätutkimukset suoritetaan tietyn ajan kuluessa (Hwang et al. 2015).

7.4.1.4 Korva- ja kurkkusairauksien laitteet

On tutkittu tarkemmin korva- ja kurkkusairauksiin käytettävien korkean riskiluokan laitteita, jotka FDA on hyväksynyt PMA-menettelyn kautta vuosina 2000–2014. Tutkittavia laitteita oli 23 ja ne pohjautuvat 28 avaintutkimukseen. Keskimäärin tutkimuksessa oli 118 potilasta. Vajaat puolet tutkimuksista oli sokkoutettuja ja kontrolloituja. 16 laitteelle vaadittiin yhteensä 23 markkinoilla olon aikaista tutkimusta. Näillä laitteilla hoitavat lääkärit tulisivat olla tietoisia siitä, että kyseisten laitteiden takana ei ole riittävän vahvaa kliinistä näyttöä käytön perustaksi. Laitteille FDA vaatii keskimäärin yhden avaintutkimuksen, kun uusille lääkkeille vaaditaan kaksi. Lääkkeiden tutkimukset ovat tehty tutkimussääntöjen ohjeistusten mukaan, mutta laitteiden kohdalla tutkimusasetelmassa on puutteita kuten sokkoutuksen tai kontrollin käytön puute. FDA vaatii tätä paikatakseen post-tutkimuksia, mutta nekin ovat

osoittautuneet suurelta osin kelvottomiksi paikata tämä turvallisuuden ja tehon osoituksen puute, vaan ovat lähinnä näennäistä ja sidosryhmiä harhauttavaa. Tehokas tapa saada pitkäaikaista käyttäjäkokemustietoa olisikin yhteiskunnallisesti ylläpidettävät rekisterit, josta voisi hakea itsenäisesti tietoa hoitopäätösten tekoon (Rathi et al. 2017).

7.4.1.5 Ruuansulatuskanavaan kohdistuvat laitteet

On myös tutkittu vuosina 2000-2014 PMA-menettelyssä hyväksytyjä korkeimman riskiluokan ruuansulatuskanavaan kohdistuvia laitteita ja niiden hyväksynnän perusteena olevaa kliinistä näytön laatua sekä markkinoilla olon aikaisia velvoitteita. Tällä ajanjaksolla vain yhdeksän laitetta oli hyväksytty (edustaa vähemmän kuin 2 % kaikista hyväksytyistä laitteista). Hyväksynnän perustana olevat kliiniset tutkimukset lähes kaikki olivat sokkouttamattomia tai satunnaistamattomia. Vain pieni osa (27 %) avaintutkimuksista määrittivät, saati saavuttivat tutkimuksen ensisijaisen päätepiirteen. Yhdeksälle laitteelle oli tehty yhteensä 17 avaintutkimusta ja näitä tukevia tutkimuksia. Vain yhdellä laitteella oli suoritettu kaksoissokkoutettu satunnaistettu kliininen tutkimus. Kaikki muut olivat sokkouttamattomia ja ei-kontrolloituja tutkimuksia. Tutkimusten kesto vaihteli 12 kuukaudesta jopa 66 kuukauteen. Kahdeksalle laitteelle FDA vaati markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia. Näiden kesto oli keskimäärin 4,5 vuotta (Saleem et al.2016).

PMA on kaikista tiukin rekisteröintimenettely korkean riskiluokan laitteille Yhdysvalloissa. Jos korkean riskiluokan laite on hyväksytty ennen vuotta 1976, se voi olla markkinoilla ilman täydentävää kliinistä tutkimusta. Mikäli valmistaja pystyy osoittamaan uuden laitteensa olevan ekvivalentti jo hyväksytyyn nähden, se voi saada hyväksynnän vähemmän tiukemmalla menettelyllä, jossa harvoin vaaditaan kliinistä tutkimusta. Tämä lisää markkinoilta poisvetojen määrää. Huolestuttavaa on myös se, että kaikki hyväksytyt ruuansulatuskanavan laitteet oli modifioitu FDA:n hyväksynnän jälkeen. Tämä nähdään myös turvallisuusriskinä, koska muuttuneen laitteen kliinisen näytön päivityksiä kliinisiin tietoihin ei tehdä systemaattisesti. Heikko kliinisen näytön

taso PMA hyväksynnöissä ei rajoitu vain ruansulatuskanavan laitteisiin. Aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että samanlaiset haasteet ovat mm. kardiovaskulaarisilla laitteilla ja ortopedisilla implanteilla. Olenaiset heikkoudet ovat sokkoutus- ja satunnaistamismenettelyt, tutkimukseen osallistuvien potilaiden vähäinen määrä, toisen sukupuolen suosiminen mukaan otetuissa potilaissa sekä spesifisen ensisijaisen päätepiirteen puuttuminen. Vaikka RCT ei ole implanteille tai tietyille laitteiden prosesseille mahdollista, on kuitenkin edellä kuvattujen laatuasioiden puuttumista tai lievennystä pystyttävä perustelemaan, jotta tehty tutkimus olisi laadukkaampi kliinisen näytön osalta (Saleem et al. 2016).

7.4.2 Kliininen näyttö eri menettelytavoissa

7.4.2.1 Raportoinnin erot hyväksyntäarviossa ja tutkimusjulkaisuissa

Laitteet ovat merkittävässä roolissa terveydenhuollossa ja nimenomaan todisteet kliinisen tutkimuksen laadukkaasta suorittamisesta muodostavat pohjan potilaiden terveydelle ja turvallisuudelle. Vuosina 1990–2002 yli 17 000 sydämentahdistinta ja implantoitavaa sydämen fibrillaattoria jouduttiin poistamaan potilailta toimintahäiriöiden takia ja näihin liittyi yli 60 kuolemaa. FDA:n hyväksyntään vaaditaan kliininen tutkimus, mutta jälkikäteen tarkasteltuna ne ovat osoittautuneet monesti puutteelliseksi (Chang et al. 2015).

Julkaistujen tutkimusten perusteella tiedetään, että lääketutkimuksista saadun kliinisen tiedon raportoinnissa on havaittavissa puolueellisuutta. Tätä on haluttu selvittää lääkinnällisten laitteiden kohdalla. On tutkittu kardiovaskulaarisia laitteita, jotka FDA on hyväksynyt vuosina 2000–2010 ja verrattu FDA:n julkisesti saatavan arviointiraportin tietoja Medlinesta löytyvään tutkimusta koskevaan julkaisuun. Yli puolet tutkimukseen valituista laitteista on julkaissut tutkimuksensa kahden vuoden sisään FDA:n hyväksynnästä. Neljänneksellä kaikista julkaistuista tutkimuksista oli

löydettävissä ristiriitaisuuksia FDA:n yhteenvedon ja julkaisun kesken potilasmäärien osalta ja 10 % tutkimuksista esiintyi ristiriitaisuuksia sukupuoleen ja ikään liittyvissä tiedoissa. Nämä erot eivät ole välttämättä kuitenkaan tarkoituksenhakuisesti tehty. FDA:lla ja tutkijoilla voi olla erilaisia raportointitapoja ja käytäntöjä, eivätkä tutkijat ole välttämättä tietoisia mitä FDA:n yhteenvedon on kirjattu. Tutkimus osoittaa laajan epäkohdan kliinisen näytön todisteiden esitystavassa. Mitä tulee Eurooppaan, on yleistä, että laitteet saavat ilmoitetun laitoksen hyväksynnän ennen FDA:n hyväksyntää ja siten on epätodennäköistä, että tutkimuksia olisi julkaistu CE-merkin myöntämisen yhteydessä. Myöskään viranomaisten sivustoille ei julkaista ilmoitetun laitoksen arviointiraporttia, josta näkyisi perustelut turvallisuudelle ja teholle (Chang et al. 2015). Myöhemmin on tutkittu vuosina 2011-2013 FDA:n hyväksymien kardiovaskulaaristen laitteiden kliinisten tietoja ja verrattu niitä 2015 vuoteen mennessä saatavissa oleviin julkaisuihin. Tiedon saatavuudessa ja raportointieroissa oli huomattavasti parannusta aikaisempaan Changin tutkimukseen nähden. Potilaiden ja lääkäreiden lisääntynyt tarve saada laadukasta tietoa hoitopäätösten tueksi samaan aikaan, kun markkinoilta vedetään pois vaarallisia ja tehottomia laitteita, on omalta osaltaan parantanut tilannetta (Phillips et al. 2016).

7.4.2.2 Kliininen näyttö PMA -menettelyssä

On tehty tutkimusta korkean riskiluokan laitteiden kliinisten tutkimusten luonteesta ja laadusta. FDA on hyväksynyt nämä laitteet PMA-menettelyn kautta vuosina 2010-2011. Mukana ovat rekisteröinnin aikaiset sekä markkinoilla olon aikaiset tutkimukset sekä FDA:n edellyttämät, että omaehtoiset tutkija- ja valmistajälähtöiset. FDA käyttää tiukinta arviointimenettelyä PMA:ta kaikista korkeimman riskiluokan laitteille, eli sellaisille, jotka ennaltaehkäisevät sairauksia, säästää ihmishenkiä tai ovat muuten potentteja ja riskialttiita potilaille. PMA vaatii luvan ehdoksi varmuutta ja näyttöä laitteen turvallisuudesta ja tehosta sekä vaatii luvan jälkeisistä mahdollisista muutoksista lisädokumentaatiota. Kuitenkin viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet huolta tutkimusten laadusta, joissa on todettu esiintyvän epätarkkuutta ja taipumusta

puolueellisuuteen. FDA on pyrkinyt paikkaamaan tätä vaatimalla yhä enenevässä määrin markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia, mutta nämä tutkimukset ovat yleensä pieniä, niiden loppuunsaattamiseen kestää eikä tulokset ole yleistettävissä. Koska FDA:n linjaus on selvästi ollut se, että PMA:n kautta on joustavaa saada laite hyväksytyä vähemmällä näytöllä, jotta laite pääsee potilaskäyttöön nopeasti ja siten jälkikäteen vaatia tutkimuksia, tulisi näihin nimenomaan vaatia laadukkuutta ja enemmän regulaatiota. Tarkastellun aikavälin aikana 28 korkean riskiluokan laitetta on saanut PMA:n kautta hyväksynnän. 75 % oli implantoitavia laitteita. Yli puolet laitteista oli kardiovaskulaarisia laitteita. Markkinoilta poisvetoja oli 10 laitteella. Näille 28 laitteelle oli tehty 286 kliinistä tutkimusta. 82 kpl oli ennen hyväksyntää tehtyjä, joista 52 kpl oli tehon ja turvallisuuden osoituksen kannalta kaikkein tärkeimpiä avaintutkimuksia ja 204 oli markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia. Markkinoilla olon aikaisista tutkimuksista sekä FDA:n vaatimista, että valmistajan omaehtoisista suurin osa oli kesken tai keskeytetty. Avaintutkimuksissa oli yleisesti vähemmän kuin 300 potilasta ja tutkimukset olivat ilman sokkoutusta sekä kontrollia, ja primaarivasteen seurantajakso oli yli vuoden. Tutkimus paljasti, että kliinisen näytön määrä ja laatu eroavat merkittävästi laitteiden välillä. Useat laitteet hyväksytään vain muutamien tutkimusten avulla, jotka suoritettu pienellä potilasjoukolla ja kliinisen lopputulosmuuttujan sijaan on käytetty korvikemuuttujia (epäsuoria farmakodynaamisia mittareita). Monien tutkimusten tarkoituksena ollut käyttöaihe erosi siitä mitä FDA oli hyväksynyt alkuperäisessä luvassaan. Samanlaisia havaintoja kliinisen todisteiden puutteista ja heikosta laadusta on osoitettu mm. kardiovaskulaaristen laitteiden kohdalla. Hyväksyntään vaadittu kliininen näyttö on rajallista eikä anna vastauksia tärkeisiin lääkinällisiin kysymyksiin, kuten laitteen pitkäaikaiseen suorituskykyyn, muutokseen ja tehoon sekä turvallisuuteen oikean maailman populaatiolla. FDA on tunnustanut, että hyväksynnän perustana oleva näyttö turvallisuuden ja tehon osalta ei ole täysin selvää, koska laitteen hyöty-haitta-profiili ei edusta oikean maailman käytöstä saatua kokemusta. Tämän paikatakseen FDA voi määrätä markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia, mutta valitettavasti niihin kohdistuvat vaatimukset ja seurannat ovat löyhiä eikä tutkimusten suorittamisen venymisestä aiheudu rangaistuksia. Mielenkiintoinen havainto oli myös se, että 85 % markkinoilla olon aikaisista tutkimuksista ei ollut

FDA:n vaatimia ja näistä 40 %:sta ei ollut valmistajan tukea taustalla. Lainsäädäntö ei tue riittävästi markkinoilla olon aikaista tutkimusten laadun kehitystä. Tarvittaisiin lisää tietoa käytännön kokemuksista joko kliinisten tutkimusten tai erilaisten rekistereiden avulla, jotta voitaisiin säätää tarpeenmukaiset velvoitteet tehon ja turvallisuuden näytölle ja päätöksen teon tueksi (Rathi et al. 2015).

7.4.2.3 Kliininen näyttö Priority Review -menettelyssä

On tutkittu (Jones 2018) FDA:n hyväksymiä korkean riskiluokan kardiovaskulaarisia laitteita, joiden markkinoille saattamista on pyritty vauhdittamaan käyttämällä erityistä Priority Review-menettelyä, jossa nämä hakemukset laitetaan etusijalle ja resurssoidaan tarvittaessa lisää arvioitsijoita käsittelyyn. Tässä menettelyssä FDA voi hyväksyä suuremman epävarmuuden näiden laitteiden hyöty-riskiprofilissa, jos tämä epävarmuus voidaan minimoida muulla tavalla ja laitteelle on suunniteltu riittävä markkinoilla olon aikainen seuranta jatkotutkimuksineen. Kuitenkin jää epäselväksi, mitkä ovat Priority Review-hyväksynnän kriteereinä olevien todisteiden laatuvaatimukset. Vuosina 2007-2017 Priority Review-menettelyn kautta oli hyväksytty 29 korkean riskiluokan laitetta. Näistä kardiovaskulaarisia laitteita oli 14 kpl. Näistä 8 osalta FDA selitti syyn nopeutettuun hyväksyntään. Tutkimukseen liittyvät oleelliset laatutekijät käytiin läpi: mukana olleiden potilaiden lukumäärä, sokkoutus, satunnaistaminen ja kontrollin tyyppi sekä lopputulokseen ja primaarivasteeseen liittyvät asiat. Yhteensä näille tutkimuksen kohteena oleville laitteille oli tehty 18 kliinistä tutkimusta, joista yksikään ei ollut kaksoissokkoutettu. 13 tutkimuksessa oli käytetty korvikemuuttujaa varsinaisen kliinisen lopputulosmuuttujan sijaan. 13 laitteelle FDA vaati markkinoilla olon aikaisia kliinisiä tutkimuksia. 10 laitteelle FDA taas vaati erillistä asiantuntija äänestys paneelia, jossa äänestettiin laitteen riski-hyöty -osuudesta. Kaikki saivat hyväksynnän, vaikka neljän laitteen todettiin olevan tehoton. Vuonna 2018 tehdyn tarkastelun yhteydessä havaittiin, että kuudelle laitteelle oli esiintynyt markkinoilta poistumia. Tutkimus osoitti, että Priority Review-prosessissa hyväksytyjen laitteiden tutkimukset eivät

noudattaneet yleisiä tutkimukselle esitettyjä laatukriteerejä. Melkein puolet laitteista, jotka olivat vielä päätyneet asiantuntijaneelin äänestykseen, todettiin olevan turvallisia mutta samalla tehottomia. Tämä tutkimus on linjassa aiemmin tehtyjen löydösten kanssa, jossa tutkittiin 2000–2007 välillä hyväksytyjä kardiovaskulaarisia laitteita (Jones et al. 2018).

Suurin osa Priority Review-arvioinnin kautta hyväksytyistä laitteista implantoidaan ihmisen elimistöön pysyvästi. Sen vuoksi on äärimmäisen ehdotonta, että laitteiden riskit ja hyödyt on hyvin tiedostettu ja ymmärretty ennen kliinistä käyttöä. Laadukas tutkimusnäyttö hyväksynnän perustana, riittävän iso potilasjoukko ja vähintään 15 kuukauden seurantajakso markkinoilla olon aikaisesta käytöstä oletetaan vähentävän merkittävästi laitteiden markkinoilta poisvetoja. Priority Review-prosessin ehtona on nimenomaan, että valmistaja vahvistaa hyväksynnän jälkeisiä seurantatutkimuksia. Mutta kuitenkin vain 13 % näistä tutkimuksista on saatettu loppuun 3-5 vuoden jälkeen FDA:n hyväksynnästä. Myöskään FDA ei ole antanut näistä viivästyksistä mitään sanktioita. Vain sääntöjen kiristyksillä ja vahvalla seurannalla voidaan muuttaa tutkimusten laatu parempaan suuntaan (Jones et al. 2018).

7.4.3 Otoskoko ja väestöryhmä

7.4.3.1 Otoskoon vaikutus kliiniseen näyttöön

Otoskoon raportointia on tutkittu (Olberg 2017b) korkean riskiluokan neurologisten laitteiden osalta. Korkean riskiluokan laitteet ovat merkittävässä kasvussa ja tutkimus neurologisten sairauksien ympärille kehitettävistä laitteista on vilkasta. Eri sidosryhmät, kuten korvattavuuspäätöksiä tekevät tahot, potilaat, lääkärit, rahoitusyhtiöt ja viranomaiset vaativat tuloksia korkean tasoisista kliinisistä tutkimuksista, jotka tuottavat tieteellisesti pätevää ja uskottavaa tutkimustietoa. On myös tärkeää, että nämä tahot luottavat tutkimustietoon ja ovat tietoisia tutkimusmenetelmien vahvuuksista ja

heikkouksista. Esimerkiksi yksi tärkeä laatutekijä on otoskoko, jota tarvitaan tietyn vaikutuksen osoittamiseen ennalta määritellyn tehonlaskennan mukaisesti. Otokoko on siis ratkaiseva osa RCT-kokeen suunnittelussa. On tärkeää, että otoskoko on läpinäkyvästi raportoitu. Huolimatta tämän asian tärkeydestä, on viimeaikaiset tutkimukset osoittaneet, että otoskoon raportoinnin menetelmissä ja perusteluissa on puutteita ja virheitä. Kuitenkin kattavia ohjeistuksia tutkimusten raportoinnin pelisäännöistä löytyy kirjallisuudesta. Yksi tärkeä vakiintunut standardi tutkimusten raportoinnista on CONSORT-ohjeistus (avaindokumentit 2010). Menetelmä on kehitetty nimenomaan parantamaan ja optimoimaan RCT-kokeiden raportointia. Arvostetut julkaisut BMJ ja Lancet julkaisevat enenevässä määrin tutkimuksia, joiden tulokset on raportoitu CONSORT-ohjeistuksen mukaisesti. Tästä huolimatta edelleen esiintyy puutteita otoskoon raportoinnissa. Tutkimuksessa selattiin Yhdysvaltojen ja WHO:n kliinisten tutkimusten tietokannat läpi, jossa jälkimmäisestä löytyy myös Eurooppaan rekisteröityjä tutkimuksia aikaväliltä 2005–2015. Mukaan otettiin laitteet, jotka olivat EU direktiivin 90/385/EEC mukaisia aktiivisia implantoitavia ja 93/42/EEC mukaisia vähintään luokan IIb-laitteita ja jotka täsmäsivät etukäteen määriteltuihin neurologisiin hoitotarkoituksiin. Lopulliseen arvioon päätyi 71 tutkimusta. Löydökset olivat kaksiajakoiset. Tutkimus osoitti, että myös korkean riskiluokan lääkkeiden tutkimuksista on heikosti tietoa saatavilla. Toisaalta se kuvaa otoskoko-menetelmän vaikeaselkoisuuden. Vähemmän kuin puolelta tutkimuksista oli löydettävissä haluttu tieto analyysiä varten ja nekin vain samaan käyttöaiheeseen tarkoitetuilta laitteilta. Kun ottaa huomioon sen, että valitut laitteet olivat korkean riskiryhmän laitteita, on tiedon läpinäkyvyyden taso hälyttävä. Kuten aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet tutkimusnäytön laatu eroaa merkittävästi laitteiden välillä. Useimmat laitteet pohjautuvat vain muutamiin tutkimuksiin, joissa potilaiden määrä on pieni, seurantajakso lyhyt ja tutkittava indikaatio on jotain aivan muuta, kuin mitä FDA on alun perin hyväksynyt. On jo huomattu, että epäsozivien tai puuttuvien todisteiden takia uusien innovaatioiden markkinoille pääsy voi hankaloitua ja korvattavuuspäätös joutua odottamaan lisätodisteita. Näiden todistepuutteiden estämiseksi ja kuilun vähentämiseksi on perustettu Euroopan tasolle EUnetHTA-verkosto, joka pyrkii pilottiprojektilla kehittämään ja testaamaan yleisten RCT-menetelmien toimivuutta ja

raportointia lisätodisteiden aikaansaamiseksi. Tämäkin tutkimus osoitti, että tiedon saatavuus julkisesti on puutteellista ja hankalaa ja otoskoon raportointi ei täytä hyvien raportointitapojen käytäntöjä. Näin ollen laitteiden osalta tehdyt hoitopäätökset voivat olla virheellisiä. Eri tahoja kuten julkaisuja, eettisiä toimikuntia ja viranomaisia kehoitetaan laittamaan enemmän huomiota ja vaateita riittävän ja läpinäkyvän tiedon saamiseksi (Olberg et al. 2017b).

7.4.3.2 Kliininen näyttö pediatrien laitteiden kohdalla

Laitteita käytetään hyvin monenlaisiin sairauksiin, mutta vain harva laite on hyväksytty vain lasten käyttöön. Tutkimusta lastenlaitteiden kohdalla on pyritty kehittämään, mutta vielä on paljon tehtävää. Tutkimusta on tehty FDA:n vuosina 2008–2011 hyväksytyjen lapsille tarkoitettujen korkean riskiluokan laitteiden kohdalla. Yhteensä 25 lastenlaitetta on hyväksytty tuona ajanjaksona. Lähes kaikkien näiden kliinisten tutkimusten potilasikä on ollut ≥ 18 vuotta. Tutkimukset eivät ole olleet satunnaistettuja. Suurin osa näistä laitteista on ensisijaisesti tarkoitettu aikuisille. Laitteet ovat saaneet pediatrieen käyttöön hyväksynnän sellaisella tutkimuksella, jossa tutkittavat ovat iän puolesta lukeutuneet aikuiseksi (18-21 vuotta). Edelleen laitteiden testaus ja hyväksyntä < 18 -vuotiailla on erittäin harvinaista. Lapsille suunnatun hoidon osalta vanhemmat ja hoitavat lääkärit ovat päätöksiä tehdessään olemassa olevan tiedon varassa. Laitteen sopivuus lapselle (mikäli sitä ei ole tutkittu lapsilla) ja käytetyn tutkimusmenetelmän luotettavuus ovat asioita, mitkä aiheuttavat huolenaihetta. Vaikka laite olisi kuinka turvallinen ja tehokas aikuisella, se ei välttämättä ole näin lapsella. Lasten tutkimusten osalta hankaloittavia tekijöitä ovat monimutkainen ja raskas suostumusprosessi, sairauksien esiintyvyyden pienuus lasten kohdalla ja valmistajien haluttomuus investoida lasten tutkimuksiin, etenkin kun kyseessä on pieni yritys, jossa osaaminen ja taloudelliset resurssit ovat heikot (Hwang et al. 2014).

7.4.4. Kliinisen tiedon luotettavuutta heikentävät asiat

Yhdysvalloissa kaupan olevilla laitteilla tehdyt tutkimukset kohdistuvat useisiin terapiaryhmiin ja menettelytapoihin. Tutkimuskenttä on monipuolinen ja laaja-alainen. Tähän tutkimukseen mukaan valituista julkaisusta on syytä korostaa sitä, millaisella tasolla tutkimusasetelman avainelementit ovat (satunnaistaminen, sokkouttaminen ja kontrollin käyttö), joilla vaikutetaan etenkin tulosten luotettavuuteen, mutta myös puolueellisuuden sekä harhan lähteiden vähentämiseen. Taulukkoon 3 on koostettu tutkimusaineistosta eri terapia- ja menettelytapoihin kohdistuvien tutkimusten satunnaistamisen, sokkoutuksen ja kontrollin käytön osuus. Tuloksen mukaan käytettyjen tutkimusmenetelmien elementtien laadussa on paljon parannettavaa ja täydennettävää. Huomionarvoista on myös se, että käytettyjen menettelytapojen laatu ei noudata korkeinta tasoa avaintutkimusten kokonaismäärässä.

On useita kliinisen tiedon luotettavuutta heikentäviä asioita, jotka ovat nousseet esille tähän kirjallisuuskatsaukseen mukaan valitussa aineistossa. Nämä on koostettu taulukkoon 4.

Taulukko 3. Eri terapia – ja menettelytapoihin kohdistuvien tutkimusten satunnaistamisen, sokkoutuksen ja kontrollin käytön osuus.

Tutkittu terapia – ja menettelyalue	Avaintutkimusten määrä	Tutkimusasetelman elementit
Kardiovaskulaariset laitteet	86 kpl	40 % satunnaistettu ei tietoa käytetystä kontrollista 27 % sokkoutettu
Otolaryngologiset laitteet (korva, nenä, kurkku)	28 kpl	46 % satunnaistettu 36 % kontrolloitu 43 % sokkoutettu
Ortopediset laitteet	49 kpl	76 % satunnaistettu 96 % kontrolloitu 60 % sokkoutettu
Gynekologiset ja synnytyslaitteet	19 kpl	63 % satunnaistettu 58 % kontrolloitu ei tietoa sokkoutuksesta
Lasten laitteet	21 kpl	38 % satunnaistettu 57 % kontrolloitu 29 % sokkoutettu
Silmälaitteet	ei mainittu	16 % satunnaistettu 64 % kontrolloitu 12 % sokkoutettu
Anestesia-laitteet, kardiovaskulaariset laitteet, otolaryngologiset laitteet, neurologiset laitteet, silmälaitteet, ortopediset laitteet, plastiikkakirurgiset laitteet	30 kpl	56,7 % satunnaistettu 56,6 % kontrolloitu 36,7 % sokkoutettu
Priority review -menettely	18 kpl	50 % satunnaistettu 78 % kontrolloitu 17 % sokkoutettu
Muutoshakemus -menettely	83 kpl	45 % satunnaistettu ei tietoa kontrollista 11 % sokkoutettu

Taulukko 4. Kliinisen tiedon luotettavuutta heikentävät asiat.

Menetelmälliset heikkoudet	Muut heikkoudet
<p>Sukupuolijakauman osalta suositaan toista sukupuolta</p> <p>Otoskoko puutteellinen</p> <p>Lapsille tarkoitettuja laitteita ei ole tutkittu oikean ikäisillä lapsipotilailla</p> <p>Sokkoutus puuttuu tai on epäselvä</p> <p>Kontrollin käyttö puuttuu tai on epäselvä</p> <p>Satunnaistaminen puuttuu tai on epäselvä</p> <p>Käytetyn tutkimusmenetelmän puutteellinen perustelu, mikäli muu kuin RCT</p> <p>Kliininen lopputulosmuuttuja korvattu korvikemuuttujalla</p> <p>Primäärivasteen raportoinnissa puutteita</p>	<p>Tutkimustulosten julkaiseminen venyy</p> <p>Tutkimustulokset julkaisussa eroavat tai ovat ristiriidassa viranomaisen tekemän arviointilausunnon kanssa</p> <p>Markkinoilla olon aikaisten tutkimusten laiminlyönti; tutkimus keskeytetään tai ei valmistu määräaikaan</p> <p>Epätietoisuus viranomaisten arviointivaatimuksista ja hyväksynnän perusteluista</p> <p>Laitemodifikaatiot eivät päivitty klinisiin tietoihin</p> <p>Markkinoilta poisvedot haittavaikutusten takia</p>

8 POHDINTA

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miten kliininen näyttö on osoitettu korkean riskiluokan lääkinällisille laitteille Euroopan näkökulmasta ja miten tätä aihealuetta on tutkittu. Esille nousi heti tutkimuksen alussa haaste, mistä löytää kyseistä tietoa Euroopan markkinoilla kaupan olevista laitteista.

8.1 Pohdinta tärkeimmistä havainnoista

Yksiselitteisesti voin todeta tutkimukseni perusteella, että Euroopassa kaupan olevien korkean riskiluokan laitteiden kliinisen näytön tilaa ei voida kehua. On valitettavaa todeta aineiston perusteella, miten laitelainsäädäntö on ajanut kliinisen näytön tilan tähän jamaan. Ensinnäkin jo se, että ei ole mitään yleisiä velvoitteita saattaa tutkimustiedot, saati ilmoitettujen laitosten arviointiraportit julkisiksi. On täysin laitteen valmistajan tai muun tutkimusta tekevä tahon oma valinta antaa kliiniset tiedot avoimesti julkisuuteen.

Vielä tällä hetkellä laitedirektiivin voimassa ollessa ei laitteen tehoa vaadita hyväksynnän perustaksi. Näin ollen laitteen turvallisuuden ja suorituskyvyn osoituksella laite voinee saada hyväksynnän Euroopassa. Myöskään tietoja ilmoitetun laitoksen hyväksyntäraporteista ei saada, sillä ne eivät ole julkisia. Näin ollen kliinisen näyttöön liittyvät tiedot tulee saada muualta kuin ilmoitetulta laitokselta. Kliinisen näytön tietoa saattaa sattumalta saada tiettyjen Euroopan maiden korvattavuusasioista päättävien virastojen julkisista tietokannoista.

Eikö olisi kaikkien etu, että tutkimustiedot ja johtopäätökset kliinisestä näytöstä, laitteen tehosta ja turvallisuudesta tuotaisiin systemaattisesti ja oikealla ajanhetkellä julkisiksi? Tästä hyötyisivät hoitopäätöksiä tekevät lääkärit, itse potilaat ja laiteollisuus. On toinen asia, voidaanko ei-suotuisten tutkimustulosten perusteella evätä markkinoilla ololupa Euroopassa, jos tutkimus on tehty jälkikäteen esim. muita markkina-alueita

varten, kuten Yhdysvaltoja varten. Ainakin tiedot olisivat julkisia ja niistä saisi tärkeää tietoa päätöksiä varten.

Herää kysymys, halutaanko huonoja tuloksia peitellä valmistajan taholla? Eikö tietoja julkaista vedoten yrityssalaisuuksiin? Helsingin julistuksen pelisäännöt tulisi olla kaikilla selvät tulosten julkaisemiseksi. Vai noudatetaanko kirjaimellisesti laitedirektiiviä, joka kumoaa Helsingin julistuksen tutkimusjulkaisuun liittyvän velvoitteen?

Koska Euroopassa ei ole yhtenäistä julkista tietokantaa käytössä vielä (Eudamedin käyttöönotto uuden laiteasetuksen myötä on viivästynyt pahasti), josta laitespesifistä kliinistä tietoa voitaisiin hakea, on yksi merkittävä väylä hakea tietoa esimerkiksi Yhdysvalloista. Hakutermeillä esiin nousseita tutkimuksia, joissa tutkittiin Yhdysvaltojen markkinoilla olevia laitteita, löytyi kattavasti. Näiden tutkimusten avulla tehtyjä löydöksiä voidaan soveltaa Eurooppaan, sillä useat laitteet Yhdysvaltojen markkinoilla tai sinne lupaa hakeneet, ja tulleet hylätyiksi FDA:n toimesta, ovat kaupan Euroopassa.

On yllättävää, miten paljon puutteita Yhdysvalloissa hyväksytyjen laitteiden kliinisessä näytössä on. Merkittävä osa tutkimuksista ei ole satunnaistettu eikä sokkoutettu. Laitteiden koko elämänkaaren aikaisten tutkimusten näytön taso ja laatu sekä tehtyjen tutkimusten määrä vaihtelivat merkittävästi. Tutkimustulosten raportoinnissa ja käytetyissä menetelmissä on erittäin suurta vaihtelua, jolloin hoitopäätöksiä tekevän lääkärin on vaikea tulkita tuloksia ja määrittää laitteen sopivuutta potilaalle. RWD-tietojen systemaattinen saatavuus rekistereiden avulla olisi arvokasta, jotta saataisiin parempi ymmärrys laitteen turvallisuudesta ja tehosta hoitopäätösten perustaksi. Haasteita tuo vielä se, että suurinta osaa tehtyjä tutkimuksia ei julkaista. Ne mitkä julkaistaan, huomataan usein julkaisun ja viranomaishyväksynnän raportin välillä kliinisesti merkittäviä eroja.

Sukupuolella voidaan vaikuttaa positiivisesti tutkimuksen tulokseen. Tutkimuksiin valitaan yleensä enemmistönä miehiä. On todettu etenkin kardiovaskulaaristen laitteiden kohdalla, että miehillä saadaan suotuisampia tuloksia. Tämä voi johtaa vääriin johtopäätöksiin naisten kohdalla. Myös julkaistuista tutkimuksista puuttuu useasti väestöryhmäanalyysi. Tällöin on mahdoton arvioida, sopiiko kyseinen laite tietylle sukupuolelle, rodulle ja ikäryhmälle. Myös tietoa tutkittavien määrästä ja otoskoon laskennan perustasta on vaikea saada. Tutkittavien määrä, kun on ratkaiseva tekijä RCT:n onnistuneessa suunnittelussa.

Valtaosa lapsille tarkoitetuista laitteista on tutkittu yli 18-vuotiailla. Tutkimuksia ei ole tehty oikealla ikäryhmällä, vaan aikuisten tutkimuksista on käytetty tutkimuksia lasten laitteiden päätösten pohjalle. Lasten turvallisuus tulisi nostaa suurempaan arvoon.

Kliinisen näytön laatuvaatimukset eivät ole selvillä kaikissa hyväksyntämenettelyissä kuten esimerkiksi Priority Review-menettelyssä ainakaan kardiovaskulaaristen laitteiden osalta. Tällä menetelmällä hyväksytään laitteet, jotka implantoidaan ihmiskehoon pysyvästi, ja siten olisi äärimmäisen tärkeää tuntea laitteen riskit ja hyödyt ennen kliinistä käyttöä. Lisäksi näillä laitteilla vaadittuja markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia ei viedä ajoissa maaliin, vaan tuloksia joutuu odottamaan useita vuosia, eikä FDA ei anna näistä sanktioita.

Tosiasia on, että kaikille laitteille ei voida soveltaa aukottomasti RCT-tutkimusta. Asia on ehkä vaikea hyväksyä, koska ei ole olemassa yhteneväistä ohjeistusta siitä, millaisia laitespesifisiä vaihtoehtoisia lähestymistapoja kliinisen näytön saamiseksi voisi olla. Asiaa ei helpota yhtään se, että laitteet, joilla hyväksyntä on saatu muilla osoitustavoilla, esiintyy markkinoilla olon aikaisia haittavaikutuksia tai julkaistuja tietoja tehdyistä tutkimuksista ei ole aina saatavilla tai jos on, niin tiedot voivat erota merkittävästi FDA:n arviointilausuntoihin verrattuna. Hyväksynnän perustana olevien kliinisten tutkimusten puutteita voidaan hyvinkin korjata markkinoilla olon aikaisilla tutkimuksilla. Haasteena on se, että ne usein venyvät pitkään tai tulokset eivät ole suotuisia.

Luottamusta muihin kliinisen näytön osoitustapoihin ja menetelmiin tulisi edistää viranomaisten, tutkijoiden ja laitteiden valmistajien taholta. Läpinäkyvyyttä ja vaihtoehtojen perustelua tulisi korostaa. Lääkärit olisivat luottavaisempia laitteen käytön suhteen, jos kliininen näyttötapa perusteluineen olisi selkeästi tuotu esille, mikäli se poikkeaa RCT:stä. Laitteen hyöty-haitta-suhdetta tulisi puolueettomasti arvioida. Kaiken tämän edellytyksenä on, että tiedot tulisi olla saatavilla.

8.2 Menetelmällinen pohdinta

8.2.1 Tutkimuksen aineiston ja menetelmien arviointi

Tutkimuskysymyksiin saatiin vastaus aineiston perusteella melko hyvin. Tutkimuskysymyksessä yhdistyi kliininen näyttö, korkean riskiluokan laitteet ja Eurooppa sekä tämän asiakokonaisuuden tutkimus. Sellaisia eurooppalaisia julkaisuja, joissa tätä aihealuetta kokonaisuutena käsitellään ja tutkitaan, löytyi valitettavan vähän. Tämä johtuu nimenomaan siitä lainsäädännöllisestä juurisyytä, että tietoa ei ole saatavissa siinä laajuudessa, että tutkimusta voitaisiin tehdä mielekkäästi. Tämän vuoksi katsaukseen otettiin mukaan tutkimuksia, jotka oli tehty Yhdysvalloissa hyväksytyillä laitteilla ja tutkittu näiden kliinisen näytön tilaa. Löydettiin myös luotettavaa näyttöä siitä, että valtaosa samoista laitteista on ensin hyväksytty Euroopassa, jonka jälkeen ne tuodaan Yhdysvaltoihin. Täten tutkimusnäyttöä voidaan soveltaa Eurooppaan ja saada parempaa kuvaa kliinisen näytön tilasta Euroopassa.

Katsaukseen mukaan otetut 24 julkaisua olivat huolella valittuja. Sisältö oli hyvin erityyppistä, mutta monipuolista ja eri tulokulmista tutkittavaa asiakokonaisuutta käsiteltäviä. Sen vuoksi yhtenäisen linjan tulosten esittämisen suhteen loi haastetta.

8.2.2 Tutkimuksen pätevyys ja luotettavuus

Tutkimus eteni vaihe vaiheelta PRISMA-vuokaavion mukaisesti ja sen toteuttamisessa on noudatettu hyvää tutkimustapaa. Tutkimusstrategia on selkeästi ja avoimesti kuvattu ja sen myötä toistettavissa. Tutkimuskysymyksiin onnistuneesti vastaaminen lisää tutkimuksen luotettavuutta. Tämä onnistui juuri niin hyvin, kuin mitä aineistoa oli tutkimukseen valittu. Tässä kohtaa luotettavuutta olisi lisännyt se, että tutkijoita aineiston käsittelyssä olisi ollut kaksi. Toisaalta taas tutkimusta on ohjannut farmasian tiedekunnasta henkilöt, joilla on vankka kokemus lääkinnällisistä laitteista.

Tutkimukseen valitun aineiston laadunarviointi toteutettiin CASP-tarkistuslistan mukaisesti. Näiden tarkastuslistojen käyttö on korkealle arvostettu, joten sen voidaan katsoa nostavan osaltaan tämän tutkimuksen laadunarvioinnin luotettavuutta. Kuitenkin laadunarviointi tehtiin vain yhden tutkijan toimesta, joten sillä saattaa olla vaikutusta luotettavuuden arvioinnin tarkastelussa.

Valittu aineisto oli englannin kielistä. Terminologia ja asioiden kuvaus sekä niiden esitystapa ei aina ollut täysin selkeää. Tutkija joutui itse kokemuksensa perusteella tulkitsemaan joiltain osin aineistoa.

8.2.3 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää sitä, että tutkimukseen valittiin Yhdysvalloissa tehtyjä tutkimusartikkeleita, joilla päästiin käsiksi Euroopan tilanteeseen. Inklusiokriteeriksi ei oltu asetettu vain Euroopassa tehtyjä tutkimuksia.

Yksi suurimmista rajoittavista tekijöistä oli se, että aihepiiriä ei ole päästy Euroopassa kattavasti tutkimaan johtuen tiedon saatavuuden puutteesta. Voi olla, että kansallisilla kielillä olisi voinut löytyä tietoa harmaasta kirjallisuudesta, toisella hakuterminologialla tai muista tietokannoista.

8.3 Tutkimuksen mahdollinen hyödyntäminen ja käyttö sekä jatkotutkimus

Tutkimuslöydös auttaa ymmärtämään paremmin sen, mitä korkean riskiluokan lääkinnällisen laitteen kliinisen näytön taakse voi kätkeytyä. Monesti voimme kuvitella, että lääkinnällinen laite on kehitetty samoin kliinisen näytön periaattein kuin lääkevalmisteet. Mutta näin ei suinkaan ole. Etenkin hoitavien lääkäreiden tulee olla tietoisia tästä. On syytä hanakammin ottaa selvää, mihin kliininen näyttö perustuu.

Täytyy kuitenkin muistaa, että Euroopan markkinoilla on toki laitteita, joiden kliininen näyttö on korkeatasoista. Samoin se tosiasia, että kaikille laitteille ei RCT sovellu ja siksi täytyy voida menetellä muilla tutkimustavoilla, kunhan ne ovat perusteltuja.

Aihekokonaisuus on ajankohtainen ja mielenkiintoinen. Uusi laiteasetus ja sen myötä markkinoilla olon aikainen kliininen seuranta ja Eudamed-tietokanta tulevat tuomaan kliinisen tiedon julkisuuden aivan uudelle tasolle. Tämä mahdollistaa tutkimuksen mielekkään tekemisen ja vie tietoisuutta Euroopan tilanteesta loistavasti eteenpäin. On täysin mahdollista tehdä yhtä syvällistä tutkimusta tulevaisuudessa kuin mitä Yhdysvalloissa FDA:n tietokanta on mahdollistanut. Olisi myös ensiarvoisen tärkeää tutkia kohdennetusti tietyistä Euroopan maista saatavia korvattavuuspäätöksiä, missä ne ovat julkisesti saatavissa. Uskon, että tämän tutkimuksen myötä syntyy uusia tutkimuskohdeideoita, jotka keskittyvät korkean riskiluokan lääkinnällisten laitteiden saralle.

9 JOHTOPÄÄTÖKSET

On selvää, että uusi laiteasetus nostaa Euroopan tasoa kliinisen näytön osalta. On todennäköistä, että kiristyneiden vaatimusten ja tehon osoituksen myötä uusien innovatiivisten korkean riskiluokan lääkinnällisten laitteiden kehitystoimet ja markkinoille tulo hiipuu ja hidastuu Euroopassa ainakin joksikin aikaa. On mielenkiintoista nähdä, miten kliinisen näytön pelisäännöt luodaan oikeudenmukaisesti koko laitteiden kirjavalle joukolle, joka on huomattavasti paljon monimuotoisempi ja -säikeisempi kuin lääkevalmisteet. Miten tasapaino löydetään sille, että potilaat saavat elintärkeitä laitteita käyttöönsä, kuitenkin turvallisuutta tai tehoa unohtaen?

Miksi vasta vakavien skandaalien ja haittatapahtumien myötä havahdutaan lainsäädännön puutteisiin ja heikkouksiin? Euroopassa korkean riskiluokan laitteita säätelevä lainsäädäntö ei ole tuottanut järjestelmää, jossa laitteiden kliininen tieto olisi aukottomasti ja ajantasaisesti julkisesti saatavilla, tehon osoitus olisi välttämätöntä markkinoille saattamisen ehdoksi ja kliinisen näytön vaatimustason ohjeistus sekä tulosten arviointi laajalle laitejoukolle olisi korkeatasoisempaa. Tämä on johtanut siihen, että kliinisen näytön taso on jäänyt heikoksi. Potilaat ovat joutuneet käyttämään laitteita, joiden kliinisessä tiedossa on puutteita. Hoitopäätöksiä tekevät lääkärit taas ovat joutuneet itse ottamaan vastuuta omista hoitokäytännöistä. Näistä asioista huolimatta laitteiden markkinoilla olon edellytykset ovat pääosin säilyneet Euroopassa.

Nähtäväksi jää, miten laitedirektiivin aikana hyväksytyt laitteet päivittyvät laiteasetuksen vaatimuksiin. Kliinisen tiedon päivittäminen ja uuden tiedon luominen on kallis ja hidas prosessi. Poistuuko meiltä tärkeitä laitteita vai joutuuko ilmoitetut laitokset tekemään kompromisseja hyväksynnän suhteen? Covid-19 pandemia osoitti, että lääkinnälliset laitteet mm. hengityskoneet ovat elinehto tällaisessa kriisissä. Laitteiden kehitystä, omavaraista valmistusta ja markkinoille tuloa sekä markkinoilla olon mahdollisuutta täytyy kehittää, kannustaa ja tukea yhdessä teollisuuden ja viranomaisten kanssa. Korkean riskiluokan lääkinnällisille laitteille tulisi tunnustaa

kliinisen näytön osoittamiseksi myös muut lähestymistavat kuin korkeinta kliinistä laatua edustava RCT-koe arvioitaessa laitteen turvallisuutta, tehoa ja suorituskykyä. Tämän avulla saavutetaan myös laiteasetuksen tavoite saada uusia innovaatioita nopeasti käyttöön kuitenkin niiden luotettavuudesta, kliinisestä turvallisuudesta tai laadusta tinkimättä.

Alan keskuudessa vallitsee käsitys siitä, että laiteasetus alkaa olla hyvin lähellä lääkevalmisteiden lainsäädäntöä, joskin tietyissä kohdin jopa vaativampi. Valmistajalle annetaan lisää vastuuta mm. laitteeseen liittyvien riskien tunnistamiseen ja markkinoilla olon aikaiseen turvallisuusseurantaan. Näenkin, että tulevaisuudessa lainsäädännöt voivat jopa yhdistyä nimenomaan korkean riskiluokan lääkinnällisten laitteiden ja lääkevalmisteiden osalta.

Viranomaisten sekä ilmoitettujen laitosten korkeatasoinen ammattitaito, joustava ja kilpailukykyä edistävä lainsäädäntö sekä päätöksentekokyky luovat edellytyksen tehokkaille, turvallisille ja Euroopassa valmistetuille korkean riskiluokan lääkinnällisille laitteille, joiden kliininen näyttö on vakuuttavaa, avointa ja perustellusti toteutettu. Tämän myötä laitteet ovat hyväksyttäviä ja eettisesti kestäväällä pohjalla niitä käyttävien potilaiden ja hoitopäätöksiä tekevien lääkäreiden keskuudessa.

LÄHDELUETTELO

- Barker JP, Simon SD, Dubin J. The Methodology of Clinical Studies used by the FDA for Approval of High-Risk Orthopaedic Devices. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 99:711-719, 2017
- Bernard A, Vaneau M, Fournel I, Galmiche H, Nony P, Dubernard JM. Methodological Choices for the Clinical Development of Medical Devices. *Medical Devices: Evidence and Research*: 325-334, 2014
- Billingsley M. Clinical data on high risk medical devices should be made publicly available. *BMJ*, 2011
- Bondemark L, Ruf S. Randomized Controlled Trial: the Gold Standard or an unobtainable fallacy? *European Journal of Orthodontics*: 457-461, 2015
- Boutrand J-P. EU Medical Device Regulatory Framework: Practical Impact of New Regulations, 2015. Tutkittu internetistä 8.2.2020 <https://www.namsa.com/wp-content/uploads/2015/10/WP-EU-Medical-Device-Regulatory-Framework.pdf>
- CASP Checklists. Critical Appraisal Skills Programme 2019. Tutkittu internetistä 6.3.2020. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
- CASP Systematic Review Checklist. Critical Appraisal Skills Programme 2019. Tutkittu internetistä 6.3.2020. https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Systematic-Review-Checklist-2018_fillable-form.pdf
- CASP Qualitative Research Checklist. Critical Appraisal Skills Programme 2019. Tutkittu internetistä 6.3.2020. https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Qualitative-Checklist-2018_fillable_form.pdf
- Chang L, Dhruva SS, Chu J, Bero LA, Redberg RF. Selective reporting in trials of high risk cardiovascular devices: Cross sectional comparison between premarket approval summaries and published reports. *BMJ*. 350: 1-7, 2015
- Dhruva SS, Cullen EB, Redberg RF. Gender Bias in Studies for FDA Premarket Approval of Cardiovascular Devices. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 8:389, 2014
- European Commission. Guidelines on Medical Devices. Clinical Evaluation. MEDDEV 2.7/1 revision 4., 2016
- Fink A. *Conducting Research Literature Reviews*. 5th ed. 2019. Sähköinen kirja
- Fraser AG, Butchart EG, Szymanski P, Gaiani EG, Crosby S, Kearney P, Van de Werf F. The need for transparency of clinical evidence for medical devices in Europe. *Lancet*. 392:521-530, 2018

Fox-Rawlings RS, Gottschalk LB, Doamekpor AL, Zuckerman DM. Diversity in Medical Device Clinical Trials: Do we know what works for which patients? *A Multidisciplinary Journal of Population Health and Health Policy*. Vol 96, No 3: 499-529, 2018

Hegyí T. PIP breast implant scandal: A story that triggered change, 2019. Tutkittu internetistä 8.2.2020 <https://www.imarcresearch.com/blog/pip-breast-implant-scandal>

Hulstraet F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, Kuijpers MR, Abrishami P, Vondeling H, Flamion B, Garattini S, Pavlovic M, van Brabant H. Pre-market clinical evaluations of innovative high-risk medical devices in Europe. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 28:3: 278-284, 2012

Huot L, Decullier E, Maes-Beny K, Chapuis FR. Medical device assessment: scientific evidence examined by the French national agency for health – a descriptive study. *BMC Public Health*. 12:585, 2012

Hwang J, Hwang TJ, Cidino JB. Pivotal Clinical trials of Novel ophthalmic drugs and medical devices: retrospective observational study 2002-2012. *BMJ Open*. 5: 1-6, 2015

Hwang TJ, Kesselheim AS, Bourgeois FT. Postmarketing Trials and Pediatric Device Approvals. *Pediatrics*. Vol 133, No 5: 1197-1202, 2014

Hwang TJ, Sokolov E, Franklin JM, Kesselheim AS. Comparison of rates of safety issues and reporting of trial outcomes for medical devices approved in the European Union and United States: cohort study. *BMJ* 353: 1-7, 2016

International Medical Device Regulators Forum: Clinical Evidence. MDCE WG/55 Final:2019: 2-8, 2019

International Medical Device Regulators Forum: Clinical Evaluation. MDCE WG/56 Final:2019: 2-30, 2019

Jarow J, Viviano C, Baxley J. How much clinical evidence is enough: regulation of medical devices? *Ann Transl Med* 4 (20):414, 1-2, 2016

Jones LC, Dhruva SS, Redberg RF. Assessment of Clinical Trial Evidence for High-Risk Cardiovascular Devices Approval under the Food and Drug Administration Priority Review Program. *Jama International Medicine*. Vol 178, No 10: 1418-1420, 2018

Kaplan S. Medical devices get to market faster in Europe — but are tied to more safety issues. *Health* 2016. Tutkittu 6.4.2020 internetistä <https://www.statnews.com/2016/06/28/medical-devices-safety-europe-us/>

Krüger LJ, Evers S, Hiligsmann M, Wild C. Divergent evidence requirements for authorisation and reimbursement of high-risk medical devices – The European situation. *Health Policy and Technology*. 3: 253-263, 2014

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Medicine* Vol 6, 1-6, 2009.
Tutkittu 8.3.2020 internetistä
<https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable>

Olberg B, Fuchs S, Panteli D, Perleth M, Busse R. Scientific Evidence in Health Technology Assessment Reports: An In-Depth Analysis of European Assessments on High-Risk Medical Devices. *Value in Health*. 20: 1420-1426, 2017a

Olberg B, Perleth M, Felgertraeger K, Schulz S, Busse R. Quality of sample size estimation in trials of medical devices: High-risk devices for neurological conditions as example. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 33:1, 103-110, 2017b

Petticrew M: Systematic reviews from astronomy to zoology: myths and misconceptions. *BMJ* Vol. 322: 98-101, 2001

Phillips TA, Rathi VK, Ross JS. Publication of Clinical Studies Supporting FDA Premarket Approval for High-Risk Cardiovascular Devices Between 2011 and 2013: A Cross-Sectional Study. *Jama Internal Medicine*. Volume 176, Number 4: 551-552, 2016

Picture of Hierarchy of Evidence Pyramid. Tutkittu 5.4.2020 internetistä
https://www.researchgate.net/figure/Hierarchy-of-evidence-pyramid-The-pyramidal-shape-qualitatively-integrates-the-amount-of_fig1_311504831

Pommelin P. *The Survival Guide to EU Medical Device Regulations*. 2017

PRISMA Checklist 2009. Tutkittu internetistä 6.3.2020. <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20checklist.pdf>

PRISMA flow-diagram 2009. Tutkittu internetistä 6.3.2020. <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf>

Rathi VK, Harlan M, Krumholz HM, Masoudi FA, Ross JS. Characteristics of clinical studies conducted over the total product life cycle of high-risk therapeutic medical devices receiving FDA premarket approval 2010 and 2011. *Jama*. 314 (6): 604-612, 2015

Rathi VK, Wang B, Ross JS, Downing NS, Kesselheim AS, Gray ST. Clinical Evidence supporting US Food and Drug Administration premarket approval of high-risk otolaryngologic devices 2000-2014. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. Vol. 156 (2): 285-288, 2017

Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council on medical devices, 2017. Tutkittu 31.1.2020 internetistä <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Saleem N, Xu S. Overview of high-risk medical device innovation in gastroenterology from 2000-2014: Enchanting the pipeline. *Digestive Diseases and Sciences*. 61: 2165-2174, 2016

Salminen A. Mikä kirjallisuuskatsaus? Vaasan yliopiston julkaisuja, 2011. Tutkittu internetistä 2.2.2020 https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf

Sauerland S, Brockhaus AC, Fujita-Rohwerder N, Saad S. Approaches to assessing the benefits and harms of medical devices for application in surgery *Langenbecks Arch Surg*. 399:279-285, 2014

Scheinin H. Lääketutkimuksen suunnittelu ja toteutus. *Finnanest Vol. 34 Nro 3*, 2001

Simons H. Why do we need Clinical Trials for Medical Devices? Posted in Blogs, 2017. Tutkittu 9.2.2020 internetistä <https://www.cambridge-design.com/news-and-articles/blog/why-do-we-need-clinical-trials-for-medical-devices>

Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita. 44/2018. Mihin reaali maailman dataa tarvitaan? 2018. Tutkittu internetistä 3.4.2020 https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/161167/STM_Rap_44_2018_Mihin_reaali_maailman_dataa_tarvitaan.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Ståhlberg T: Terveystuollon laitteiden lakisääteiset määräykset kansainvälisillä markkinoilla. Suomi ja EU fokuksessa, 2015. Tutkittu 1.2.2020 internetistä https://www.businessfinland.fi/globalassets/julkaisut/terveydenhuollon_laitteiden_lakis_aateiset_maaraykset_opas.pdf

Tarricone R, Boscolo PR, Armeni P: What type of clinical evidence is needed to assess medical devices? *Eur Respir Rev* 25: 259 – 265, 2016

Tiedote MDR-asetuksesta lääkinällisten laitteiden valmistajilla. Euroopan Unioni, 2018.

Tämä Proviisorin on hyvä tietää lääkinällisistä laitteista. Suomen proviisoriyhdistyksen lehti (2.2018), 13-15, 2018

Vinck I, Hulstaert F, van Brabant H, Neyt M, Stordeur S. Market Introduction of Innovative High Risk Medical Devices: Towards a Recast of the Directive Concerning Medical Devices. *European Journal of Health Law*. 18: 477-489, 2011

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

Walter JR, Hayman E, Tsai S, Chobadi CW, Xu S. Medical devices approvals through the premarket approval pathway in obstetrics and gynecology from 2000-2015. *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 127, No 6: 1110-1117, 2016

Wild C, Erdös J, Zechmeister I. Contrasting clinical evidence for market authorisation of cardio-vascular devices in Europe and the USA: a systematic analysis of 10 devices based on Austrian pre-reimbursement assessment. *BMC Cardiovascular Disorders*. 14:154: 1-11, 2018

World Health Organization. Clinical Evidence for Medical Devices: regulatory processes focussing on Europe and United States of America. *Medical Devices: Managing the Mismatch*. Background Paper 3. August 2010.

Zannad F, Gattis Stough W, Pina IL, Mehran R, Abraham WT, Anker SD, De Ferrari GM, Farb A, Geller NL, Kieval RS, Linde C, Redberg RF, Stein K, Vincent A, Woehrle H, Pocock JS. Current challenges for clinical trials of cardiovascular medical devices. *International Journal of Cardiology*. 175: 30-37, 2014

Zheng SY, Dhruva SS, Redberg RF. Characteristics of clinical studies used for US Food and Drug Administration approval of high-risk medical device supplements. *Jama*. 318 (7): 619-625, 2017

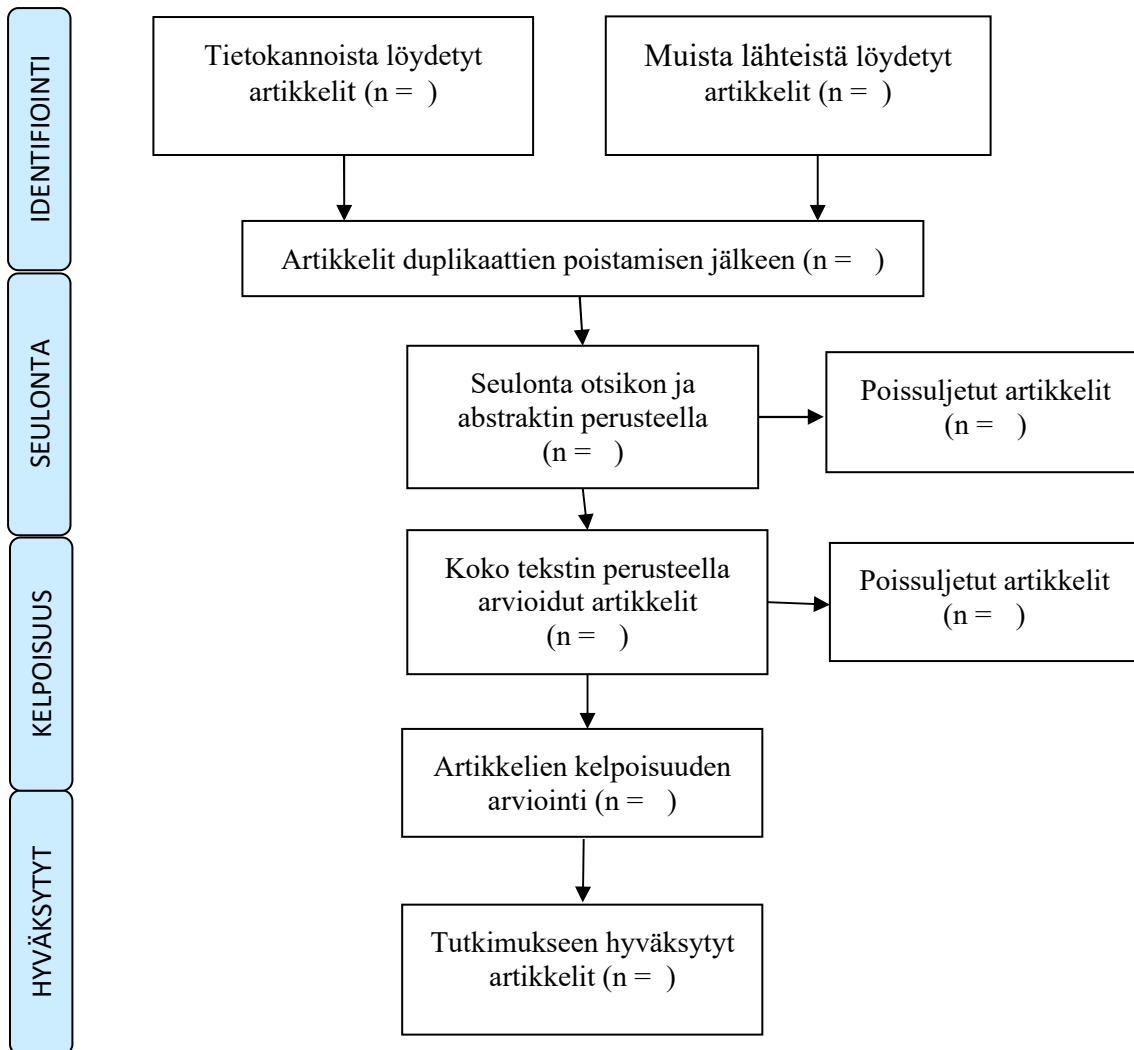
LIITTEET

Liite 1. PRISMA-tarkastuslista 2019

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

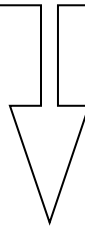
Liite 2. Suomennos PRISMA-vuokaaviosta 2009



CASP: Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

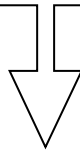
OVATKO TUTKIMUSTULOKSET PÄTEVIÄ?

1. Oliko katsaus selkeästi keskittynyt kysymykseen?
2. Etsikö katsauksen tekijä oikeanlaisia julkaisuja?
3. Oletko sitä mieltä, että kaikki merkitykselliset tutkimukset on otettu mukaan?
4. Tekikö katsauksen tekijä tarpeeksi arvioidessaan tutkimusten laatua?
5. Jos katsauksen tulokset on yhdistetty, oliko se järkevää?



MITKÄ OLIVAT TULOKSET?

6. Mitkä olivat katsauksen kokonaistulokset?
7. Kuinka tarkkoja tulokset ovat?



AUTTAVATKO TULOKSET PAIKALLISESTI?

8. Voidaanko tuloksia soveltaa paikalliseen väestöön?
9. Onko kaikki tärkeät tulokset otettu huomioon?
10. Onko edut haittojen ja kustannusten arvoiset?

CASP: Laadullinen tutkimus

OVATKO TUTKIMUSTULOKSET PÄTEVIÄ?

1. Oliko tehty selkeä selvitys tutkimuksen tavoitteista?
2. Oliko laadullinen menetelmä sopiva?

ONKO SYYTÄ JATKAA?

3. Oliko tutkimussuunnitelma sopiva tavoitteiden saavuttamiseksi?
4. Oliko rekrytointistrategia sopiva tutkimuksen tavoitteisiin nähden?
5. Oliko tiedot kerätty siten, että ne käsittelivät tutkimuskysymystä?
6. Onko tutkijan ja osallistujien välinen suhde otettu asianmukaisesti huomioon?

MITKÄ OVAT TULOKSET?

7. Onko eettiset kysymykset otettu huomioon?
8. Oliko tiedon analysointi riittävän tarkkaa?
9. Onko tutkimuslöydöksistä selkeä selvitys?

AUTTAVATKO TULOKSET PAIKALLISESTI?

10. Kuinka arvokas tutkimus on?

Liite 4. Valittujen artikkelien listaus.

Kirjoittaja	Vuosi	Otsikko	Artikkeli
Barker JP, Simon SD, Dubin J	2017	The Methodology of Clinical Studies used by the FDA for Approval of High-Risk Orthopaedic Devices	The Journal of Bone and Joint Surgery
Billingsley M	2011	Clinical data on high risk medical devices should be made publicly available	BMJ
Chang L, Dhruva SS, Chu J, Bero LA, Redberg RF	2015	Selective reporting in trials of high risk cardiovascular devices: Cross sectional comparison between premarket approval summaries and published reports	BMJ
Dhruva SS, Cullen EB, Redberg RF	2014	Gender Bias in Studies for FDA Premarket Approval of Cardiovascular Devices	Curr Cardiovasc Risk Rep
Fox-Rawlings SR, Gottschalk LB, Doamekpor LA, Zuckerman DM	2018	Diversity in Medical Device Clinical Trials: Do we know what works for which patients?	The Milbank Quarterly
Fraser AG, Butchart EG, Szymánski P, Gaiani EG, Crosby S, Kearney P, Van de Werf F	2018	The need for transparency of clinical evidence for medical devices in Europe	Lancet
Hulstraet F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, Kuijpers MR, Abrishami P, Vondeling H, Flamion B, Garattini S, Pavlovic M, van Brabandt H	2012	Pre-market clinical evaluations of innovative high-risk medical devices in Europe	International Journal of Technology Assessment in Health Care
Huot L, Decullier E, Maes-Beny K, Chapuis FR	2012	Medical device assessment: scientific evidence examined by the French national agency for health – a descriptive study	BMC Public Health
Hwang TJ, Kesselheim AS, Bourgeois FT	2014	Postmarketing Trials and Pediatric Device Approvals	Pediatrics

Hwang J, Hwang TJ, Cidino JB	2015	Pivotal Clinical trials of Novel ophthalmic drugs and medical devices: retrospective observational study 2002-2012	BMJ Open
Jones LC, Dhruva SS, Redberg RF	2018	Assessment of Clinical Trial Evidence for High-Risk Cardiovascular Devices Approval under the Food and Drug Administration Priority Review Program	Jama International Medicine
Kruger LJ, Evers S, Hiligsmann M, Wild C	2014	Divergent evidence requirements for authorisation and reimbursement of high-risk medical devices – The European situation	Health Policy and Technology
Olberg B, Fuchs S, Panteli D, Perleth M, Busse R	2017a	Scientific Evidence in Health Technology Assessment Reports: An In-Depth Analysis of European Assessments on High-Risk Medical Devices	Value in Health
Olberg B, Perleth M, Felgertraeger K, Schulz S, Busse R	2017b	Quality of sample size estimation in trials of medical devices: High-risk devices for neurological conditions as example	International Journal of Technology Assessment in Health Care
Phillips AT, Rathi VK, Ross JS	2016	Publication of Clinical Studies Supporting FDA Premarket approval for high-risk cardiovascular devices between 2011 and 2013: A Cross-sectional study	Jama International Medicine
Rathi VK, Harlan M, Krumholz HM, Masoudi FA, Ross JS	2015	Characteristics of clinical studies conducted over the total product life cycle of high-risk therapeutic medical devices receiving FDA premarket approval 2010 and 2011	Jama Internatioanl Medicine
Rathi VK, Wang B, Ross JS, Downing NS, Kesselheim AS, Gray ST	2017	Clinical Evidence supporting US Food and Drug Administration premarket approval of high-risk otolaryngologic devices 2000-2014	Otolaryngology – Head and Neck Surgery
Saleem N, Xu S	2016	Overview of high-risk medical device innovation in gastroenterology from 2000-2014: Enchancing the pipeline	Digestive Diseases and Sciences
Sauerland S, Brockhaus AC, Fujita-Rohwerder N, Saad S	2014	Approaches to assessing the benefits and harms of medical devices for application in surgery	Langenbecks Arch Surg
Vinck I, Hulstaert F, van Brabandt H, Neyt M, Stordeur S	2011	Market Introduction of Innovative High Risk Medical Devices: Towards a Recast of the Directive Concerning Medical Devices	European Journal of Health Law

Wild C, Erdös J, Zechmeister I	2014	Contrasting clinical evidence for market authorisation of cardio-vascular devices in Europe and the USA: a systematic analysis of 10 devices based on Austrian pre-reimbursement assessment	BMC Cardiovascular Disorders
Walter JR, Hayman E, Tsai S, Chobadi CW, Xu S	2016	Medical devices approvals through the premarket approval pathway in obstetrics and gynecology from 2000-2015	Obstetrics & Gynecology
Zannad F, Gattis Stough W, Pina IL, Mehran R, Abraham WT, Anker SD, De Ferrari GM, Farb A, Geller NL, Kieval RS, Linde C, Redberg RF, Stein K, Vincent A, Woehrle H, Pocock JS	2014	Current challenges for clinical trials of cardiovascular medical devices	International Journal of Cardiology
Zheng SY, Dhruva SS, Redberg RF	2017	Characteristics of clinical studies used for US Food and Drug Administration approval of high-risk medical device supplements	Jama International Medicine

Liite 5. Aineiston kriittinen arviointi.

Kirjoittajat	Vuosi	Euroopan kokemus/tilanne	Kliinisen tiedon avoimuus	Kliinisen näytön laatu	Lainsäädännön näkökulma	Kriittisen arvioinnin taso
Barker JP, Simon SD, Dubin J	2017			√	√	Hyvä
Billingsley M	2011	√	√		√	Kohtalainen
Chang L, Dhruva SS, Chu J, Bero LA, Redberg RF	2015	√	√	√	√	Hyvä
Dhruva SS, Cullen EB, Redberg RF	2014			√	√	Hyvä
Fox-Rawlings SR, Gottschalk LB, Doamekpor LA, Zuckerman DM	2018		√	√	√	Hyvä
Fraser AG, Butchart EG, Szymanski P, Gaiani EG, Crosby S, Kearney P, Van de Werf F	2018	√	√		√	Hyvä
Hulstraet F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, Kuijpers MR, Abrishami P, Vondeling H, Flamion B, Garattini S, Pavlovic M, van Brabandt H	2012	√	√	√	√	Hyvä
Huot L, Decullier E, Maes-Beny K, Chapuis FR	2012	√		√	√	Hyvä
Hwang TJ, Kesselheim AS, Bourgeois FT	2014			√	√	Hyvä
Hwang J, Hwang TJ, Cidino JB	2015			√	√	Hyvä
Jones LC, Dhruva SS, Redberg RF	2018			√	√	Hyvä

Liite 5. Aineiston kriittinen arviointi.

Krüger LJ, Evers S, Hiligsmann M, Wild C	2014	√	√	√	√	Hyvä
Olberg B, Fuchs S, Panteli D, Perleth M, Busse R	2017a	√		√	√	Hyvä
Olberg B, Perleth M, Felgertraeger K, Schulz S, Busse R	2017b	√	√	√		Hyvä
Phillips AT, Rathi VK, Ross JS	2016		√	√	√	Hyvä
Rathi VK, Krumholz HM, Masoudi FA, Ross JS	2015			√	√	Hyvä
Rathi VK, Wang B, Ross JS, Downing NS, Kesselheim AS, Gray ST	2017			√	√	Hyvä
Saleem N, Xu S	2016			√	√	Hyvä
Sauerland S, Brockhaus AC, Fujita-Rohwerder N, Saad S	2014	√	√	√	√	Hyvä
Vinck I, Hulstaert F, van Brabandt H, Neyt M, Stordeur S	2011	√	√	√	√	Hyvä
Wild C, Erdös J, Zechmeister I	2014	√	√	√	√	Hyvä
Walter JR, Hayman E, Tsai S, Chobadi CW, Xu S	2016			√	√	Hyvä
Zannad F, Gattis Stough W, Pina IL, Mehran R, Abraham WT, Anker SD, De Ferrari GM, Farb A, Geller NL, Kieval RS, Linde C, Redberg RF, Stein K, Vincent A, Woehrle H, Pocock JS	2014			√	√	Hyvä
Zheng SY, Dhruva SS, Redberg RF	2017			√	√	Hyvä

Liite 6. Aineiston kriittinen arviointi.

Mukaan valittu aineisto	Tarkoitus	Aineisto/otos ja menetelmä	Päätulokset/Dokumentin tarkoitus
Barker JP, Simon SD, Dubin J	Selvittää korkean riskiluokan ortopedisten laitteiden FDA:n hyväksynnän perustana olevan kliinisen tutkimuksen näytön laatutasoa.	Tutkimusartikkeli. FDA:n hyväksynnän perustana vuosina 2001-2015 olevat kliiniset tutkimustiedot FDA:n julkisista tietokannoista.	FDA:n rekisteröintiin tarvittavien kliinisten tutkimusten menetelmien laatu ja raportointitavat eroaa laitteiden välillä.
Billingsley M	Tuoda esille kannanottoja kliinisen tiedon avoimuudesta korkean riskiluokan lääkinnällisten laitteiden osalta Euroopassa.	Uutistyyppinen artikkeli. Kannanottojen koonti eri sidosryhmiltä.	Havainnollistaa kliinisen tiedon avoimettomuuden tuomat ongelmat. Tarve lainsäädännön uudistukselle.
Chang L, Dhruva SS, Chu J, Bero LA, Redberg RF	Selvittää FDA:n kliinisen hyväksyntäyhteenvetoraportin ja laitetutkimuksesta tehdyn lehtijulkaisun tietojen yhteneväisyyttä kardiovaskulaaristen korkean riskiluokan laitteiden kohdalla.	Tutkimusartikkeli. FDA:n hyväksynnän perustana vuosina 2000-2010 olevat kliiniset tutkimustiedot FDA:n julkisista tietokannoista.	Useita kliinisiä tutkimuksia, joilla haettua FDA:n hyväksyntä, ei julkaista. Tutkimukset, jotka julkaistu sisältää useita ristiriitaisuuksia FDA:n hyväksyntäyhteenveetoon nähden.
Dhruva SS, Cullen EB, Redberg RF	Tuoda esille sukupuoleen kohdistuvaa puolueellisuutta kardiovaskulaaristen korkean riskiluokan laitteiden kliinisissä tutkimuksissa, jotka ovat FDA:n hyväksynnän perustana.	Kirjallisuuskatsausartikkeli. Aineisto kohdistuu USA:n ja FDA:n julkisiin tietoihin.	Sukupuoleen kohdistuva puolueellisuus heikentää tutkimuksen kliinistä näyttöä. Sukupuolen vaikutus tutkimustulokseen voi olla merkittävä tehon ja turvallisuuden osalta.
Fox-Rawlings SR, Gottschalk LB, Doamekpor LA, Zuckerman DM	Selvittää korkean riskiluokan laitteille tehtyjä eri väestöryhmiin kohdistuvia spesifisiä kliinisiä tutkimuksia.	Tutkimusartikkeli. FDA:n hyväksynnän perustana vuosina 2014-2017 olevat kliiniset tutkimustiedot FDA:n julkisista tietokannoista.	Vain suhteellisen vähän eri väestöryhmiin kohdistuvia tutkimuksia on suoritettu. Eri väestöryhmillä voi merkittävä vaikutus tehon ja turvallisuuden osalta.
Fraser AG, Butchart EG, Szymanski P, Gaiani EG, Crosby S, Kearney P, Van de Werf F	Tuoda esille se, mitä haasteita korkean riskiluokan laitteiden kliinisen tiedon heikko saatavuus aiheuttaa Euroopassa.	Kirjallisuuskatsaus. Viranomaisdokumentit ja aiheeseen liittyvät julkaisut.	Potilaan turvallisuuden vaarantuminen. Kliiniseen näyttöön perustuvat hoitopäätökset eivät ole mahdollisia.
Hulstraet F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, Kuijpers MR, Abrishami P, Vondeling H, Flamion B,	Tuoda esille hyväksynnän perustana olevan kliinisen arvioinnin tilaa Euroopassa korkean	Kirjallisuuskatsaus. Viranomaisdokumentit ja aiheeseen liittyvät julkaisut.	Laitteiden tehon ja turvallisuuden taso on seurausta lainsäädäntövaatimuksista, joita tulee

Liite 6. Aineiston kriittinen arviointi.

Garattini S, Pavlovic M, van Brabandt H	riskiluokan laitteiden näkökulmasta.		tiukentaa ja harmonisoida. Tietojen saatavuutta tulee parantaa.
Huot L, Decullier E, Maes-Beny K, Chapuis FR	Selvittää implantoitavien korkean riskiluokan laitteiden kliinisen näytön tasoa Euroopassa.	Tutkimusartikkeli. Ranskan korvattavuusjärjestelmästä saatavien HTA-arviointiraporteista saatavat tiedot vuodelta 2008.	Euroopassa markkinoilla olevat laitteet pohjautuvat heikkoon kliiniseen näyttöön.
Hwang TJ, Kesselheim AS, Bourgeois FT	Selvittää kuinka paljon pediatrien korkean riskiluokan laitteisiin kohdistuvien kliinisten tutkimusten tuloksista on saatu lapsipotilaita käyttäen.	Tutkimusartikkeli. FDA:n hyväksynnän perustana vuosina 2008-2011 olevat kliiniset tutkimustiedot USA:n ja FDA:n julkisista tietokannoista.	Enemmistö pediatriseen käyttöön tarkoitettujen laitteiden kliininen näyttö perustuu ≥ 18 -vuotiaille tehtyihin tutkimuksiin. Markkinoilla olon aikaisia tutkimuksia on tehty lapsilla vain vähän. Tutkimusten näytön tasoa tulisi parantaa.
Hwang J, Hwang TJ, Cidino JB	Selvittää korkean riskiluokan silmälaitteiden ja uusien silmälääkkeiden FDA:n hyväksynnän perustana olevan avaintutkimuksen kliinisen näytön laatutasoa.	Tutkimusartikkeli. Retrospektiivinen havaintotutkimus. Vuosina 2002-2012 FDA:n hyväksynnän perustana olevat kliiniset tutkimustiedot FDA:n julkisista tietokannoista.	Laitteiden kliinisen näytön taso on lääkkeisiin verrattuna huomattavasti heikompi. Lääkärien ja potilaiden tulee olla tietoisia laitteiden kliinisen tiedon heikkouksista.
Jones LC, Dhruva SS, Redberg RF	Selvittää FDA:n nopeamman hyväksynnän reitin kautta luvan saaneiden korkean riskiluokan kardiovaskulaaristen laitteiden kliinistä näyttöä.	Raportti (Letter). FDA:n tietokannoista löytyvien vuosina 2007-2017 hyväksynnän perustana olevien avaintutkimustietojen avulla tehty kuvaileva analyysi.	Puoltaa aikaisempien tutkimustulosten löydöksiä hyväksynnän perustana olevasta kliinisen näytön laadusta. Markkinoilla olon aikaisten tutkimusten loppuunsaattamisen aikajänne liian pitkä.
Krüger LJ, Evers S, Hiligsmann M, Wild C	Kuvata korkean riskiluokan laitteiden rekisteröintivaatimusten ja korvattavuuspäätösten eroja kliinisen näytön ja päätösten osalta Euroopassa sekä havainnollistaa kyseisten laitteiden tilanne mm. USA:ssa.	Kirjallisuuskatsaus. Aihepiiriin liittyvät julkaisut.	HTA-arviointiraporteissa kuvattu kliininen näyttö on heikkoa. Painoarvo viranomaisvaatimuksiin. Laitteet markkinoilla Euroopassa vailla riittävää kliinistä näyttöä.

Liite 6. Aineiston kriittinen arviointi.

Olberg B, Fuchs S, Panteli D, Perleth M, Busse R	Selvittää HTA-arviointien pohjalla olevan kliinisen näytön laatua korkean riskiluokan laitteilla Euroopassa.	Tutkimusartikkeli. Vuosina 2010-2015 julkaistut saatavilla olevat HTA-arvioinnit valituista Euroopan maista.	HTA-arviointiraporteissa kuvattu kliininen näyttö on heikkoa. Painoarvo viranomaisvaatimuksiin.
Olberg B, Perleth M, Felgertraeger K, Schulz S, Busse R	Selvittää valitun otoskoon vaikutusta kliinisen avaintutkimuksen laatuun korkean riskiluokan neurologisilla laitteilla.	Tutkimusartikkeli. Vuosina 2005-2015 rekisteröityjen laitteiden kliiniset tutkimustiedot USA:n ja WHO:n julkisista tietokannoista.	Otoskoon suunnittelun ja raportoinnin tärkeys kliinisen näytön laadunarvioinnissa. Julkisesti saatavan tiedon saatavuuden haasteet.
Phillips AT, Rathi VK, Ross JS	Selvittää FDA:n hyväksynnän perustana olevien kliinisten tutkimustulosten julkaisua korkean riskiluokan kardiovaskulaarisilla laitteilla.	Tutkimusartikkeli. Vuosina 2011-2013 FDA:n hyväksynnän perustana olevat kliiniset tutkimustiedot FDA:n julkisista tietokannoista.	Aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna, julkaisujen prosentuaalinen määrä oli parempi
Rathi VK, Harlan M, Krumholz HM, Masoudi FA, Ross JS	Kuvata korkean riskiluokan laitteiden kliinistä näyttöä, joka tuotettu koko laitteen elinkaaren ajalta.	Tutkimusartikkeli. Vuosina 2010-2011 FDA:n hyväksynnän perustana olevat kliiniset tutkimustiedot USA:n ja FDA:n julkisista tietokannoista.	FDA:n rekisteröintiin vaadittavien ja laitteiden markkinoilla olon aikaisien kliinisten tutkimusten laatu ja määrä erosivat keskenään. Tutkimusten loppuunsaattamisen aikajänne liian pitkä.
Rathi VK, Wang B, Ross JS, Downing NS, Kesselheim AS, Gray ST	Selvittää korkean riskiluokan korva- ja kurkkulaitteiden FDA:n hyväksynnän perustana olevan avaintutkimuksen kliinisen näytön laatutasoa.	Tutkimusartikkeli. Poikkileikkausanalyysi FDA:n tietokannasta löytyvistä kliinisistä tutkimustiedoista vuosina 2000-2014.	FDA:n hyväksyntävaatimukset mahdollistavat hyvin erilaisen kliinisen näytön pohjan markkinoille hyväksytyille laitteille. Lääkärien tulee olla tietoisia laitteiden kliinisen tiedon aukoista tehdessään potilaille hoitopäätöksiä. Painoarvoa RWD:n tärkeydelle.
Saleem N, Xu S	Selvittää korkean riskiluokan GI-kanavaan kohdistuvien laitteiden FDA:n hyväksynnän perustana olevaa avaintutkimuksen kliinisen näytön laatutasoa ja uusien innovaatioiden hyväksyntämääriä.	Tutkimusartikkeli. FDA:n tietokannasta ja MEDLINE-tietokannasta löytyvä materiaali kliinisistä tutkimustiedoista vuosina 2000-2014.	GI-kanavaan kohdistuvien uusien laitteiden kehitys ja innovaatiot vähäisemmällä tasolla kuin muiden terapia-alueiden laitteiden. Kliinisten tutkimuksen laatutasoa parannettava.

Liite 6. Aineiston kriittinen arviointi.

Sauerland S, Brockhaus AC, Fujita-Rohwerder N, Saad S	Yleiskatsaus kirurgiassa käytettyjen korkean riskiluokan laitteiden hyödyistä ja haitoista.	Kirjallisuuskatsaus. Laaja aineisto aihepiiriä koskevia tieteellisiä julkaisuja.	Lääkärit tekevät hoitopäätöksiä puutteellisen kliinisen näytön pohjalta. Julkista tietoa ei ole luotettavasti saatavilla. Potilasturvallisuus vaarantuu.
Vinck I, Hulstaert F, van Brabandt H, Neyt M, Stordeur S	Yleiskatsaus Euroopan lainsäädäntöön korkean riskiluokan laitteiden osalta ja sen vaikutuksista laitteen tehoon ja turvallisuuteen verrattuna USA:n vastaaviin.	Kirjallisuuskatsaus. Lainsäädäntöön pohjautuvat julkaisut, ohjeistukset ja direktiivit.	Laitteiden tehon ja turvallisuuden taso on seurausta lainsäädäntövaatimuksista, joita tulee tiukentaa ja harmonisoida. Tietojen saatavuutta tulee parantaa.
Wild C, Erdös J, Zechmeister I	Vertaileva selvitys hyväksynnän perustana olevasta kliinisestä näytöstä Euroopan ja USA:n välillä	Tutkimusartikkeli. Kymmenen kardiovaskulaarisen laitteen kliiniset tiedot Itävallan korvausjärjestelmän tiedoista sekä FDA:n tietokannoista.	Euroopan markkinoilla olevien laitteiden heikko kliininen näyttö ja tiedon avoimuus. Vaarantaa yhteiskuntaa niin turvallisuuden osalta kuin taloudellisestikin. Painoarvoa viranomaisvaatimuksiin.
Walter JR, Hayman E, Tsai S, Chobadi CW, Xu S	Yleiskatsaus gynekologisten ja synnytyksessä käytettävien korkean riskiluokan laitteiden hyväksynnän perustana olevaan kliiniseen näyttöön.	Tutkimusartikkeli. Vuosina 2000-2015 hyväksytyjen laitteiden kliiniset tiedot FDA:n tietokannoista.	Kliinisen näytön taso heikko.
Zannad F, Gattis Stough W, Pina IL, Mehran R, Abraham WT, Anker SD, De Ferrari GM, Farb A, Geller NL, Kieval RS, Linde C, Redberg RF, Stein K, Vincent A, Woehrle H, Pocock JS	Tuoda esille haasteet kliinisen tutkimuksen suorittamisessa korkean riskiluokan kardiovaskulaariselle laitteelle	Kirjallisuuskatsaus.	RCT:n rinnalle perusteltuja muita menetelmiä. Painoarvo kliinisen näytön parantamiseen näiden osalta.
Zheng SY, Dhruva SS, Redberg RF	Selvittää korkean riskiluokan laitteiden muutoshakemuksien pohjalle tehtyjen kliinisen näytön tasoa.	Tutkimusartikkeli. Vuosina 2006-2015 hyväksytyjen muutoshakemusten kliiniset tiedot FDA:n tietokannoista	Muutoshakemusten kliininen näyttö heikko.