

# Mina, teie, meie ja Euroopa uus *in vitro* diagnostikameditsiiniseadmete määrus

Justin Petrone

Enam kui kaks kümnendit on Euroopa meditsiiniseadmeid ja diagnostikavahendeid reguleeriv kord olnud üks maailma liberaalsemaid. Tootjad ei ole pidanud *in vitro* diagnostikaseadmete turule toomiseks olulist vaeva nägema, on piisanud vaid enesertifitseerimise teel CE-IVD-märgise (Euroopa vastavusmärgis ehk pr *Conformité Européenne*, CE) hankimisest. Selline kord on väga erinev Ameerika Ühendriikide ja Jaapani nõuetest, kus uusi meditsiinidiagnostikas kasutusele võetavaid meetodeid ja diagnostikavahendeid kontrollitakse palju rangemalt. Nendes riikides peavad diagnostikavahendite/testüsteemide tootjad enne toote turule viimist esitama seda valdkonda reguleerivatele järelevalveasutustele (nt USA Toidu- ja Ravimiamet – FDA) taotluse loa saamiseks ja tegema nende asutustega ka pidevat koostööd.

Euroopa meditsiinilaboritel, sealhulgas era- ja ülikoolilaboritel on olnud oluliselt rohkem vabadust analüüside väljatöötamisel, tõendamisel või olemasolevate muutmisel. Euroopa õiguskorra liberaalsuse põhjuseks on muu hulgas olnud IVD (*in vitro* diagnostika) valdkonda reguleeriva õigusakti „*In Vitro Diagnostic Directive*“ (IVDD) jõustumine 1998. aastal, kui keerukad IVDd ja molekulaardiagnostika meetodid ei olnud veel laialdaselt kasutusel. IVDD alusel liigitati diagnostikaseadmed nende riskitasemest lähtudes ja vaid vähestele neist oli enne turule viimist vaja taotleda vastavushindamist Euroopa Liidus määratud IVDD valdkonda reguleerivalt asutuselt ehk teavitatud asutuselt (*Notified Body* – NB).

Kuna uued IVDd, näiteks geenide paneelanalüüsid, ei vajanud IVDD alusel järelevalveasutuse poolt ülevaatamist, võisid tootjad neid müüa pelgalt enesertifitseerimise abil. Seetõttu jõudsid mitmed kõrgetasemel diagnostikameetodid Euroopa patsientideni enne, kui need said kliinilisel eesmärgil kasutamiseks loa Ameerika Ühendriikides ja Aasias. 2017. aastal jõustunud uus, liikmesriikidele otsekohalduv *in vitro* diagnostika määrus (IVDR) tõi aga kaasa suured muudatused.

## MIS ON IVDR?

IVDRi väljatöötamine ei olnud ajendatud Euroopa liberaalsest järelevalvepoliitikast ega defektsetest diagnostikatoodetest turul, vaid pigem hakati Euroopa meditsiiniseadmete ja IVDde õigusakte uuendada mitme laialdast tähelepanu pälvinud skandaali tõttu, näiteks Prantsusmaa rinnaimplantaatide tootja Poly Implant Prothèse juhtum. 2010. aastal avastati, et see ettevõtte oli müünud nõuetele mittevastavaid rinnaimplantaate, mis olid põhjustanud terviserikkeid ja isegi mõne surmajuhtumi. Sarnaste juhtumite tõttu oli Euroopa sunnitud välja töötama uued valdkonda reguleerivad õigusaktid.

2017. aasta maikuu jõustunud IVDR muutis diagnostikaseadmete reguleerimise Euroopas rangemaks. IVDd jagati nelja riskiklassi – A, B, C ja D –, millest igaühe kasutusele võtmiseks kehtivad erineva rangusastmega nõuded. A-klassi meditsiiniseadmete nõuded on kõige leebemad: A-klassi seadmed ei vaja NB-lt vastavushindamist. Enamik molekulaardiagnostikumete kuulub C-klassi ning mõnel juhul ka

D-klassi. C-klassi meditsiiniseadmete hulka kuulub enamik diagnostikumete, näiteks geenitestid, analüüsid nakkushaiguste diagnostikaks ja prognostilised analüüsid vähipatsientidele. D-klassi kuulub aga näiteks veredoonorite HIV viiruskoormuse analüüs. B-, C- ja D-klassi kuuluvad meditsiiniseadmed vajavad uue määruse alusel kõik NB vastavushindamist.

IVDRi alusel on rangemaks muutunud ka laborite endi väljatöötatud analüüside (*laboratory-developed tests* – LDT või *in house test*) järelevalve. IVDRis eeldatakse, et laborid kasutavad juba turul olevaid CE-IVD-märgisega näidustusepõhiseid diagnostikumete. Kui labor eelistab siiski kasutada enda väljatöötatud analüüsi, peavad nad seda valikut järelevalveasutusele põhjendama. Samuti peavad laborid olema akrediteeritud vastavalt ISO standardi 15189 nõuetele ja looma ning säilitama andmeid LDTde väljatöötamise, kasutamise ja toimivuse kohta.

IVDRi jõustumisel seati sellele ülemineku aeg, mis kestab 2022. aasta 26. maini ning selleks ajaks peavad olema tootjad nii juba kasutusel olevate kui ka uute diagnostikumete turustamiseks saanud mõnelt NB-lt või vastavalt asutuselt loa. Samuti tuleb laboritel kasutusele võtta CE-IVD-märgisega analüüsid või põhjendada kohalikule pädevale asutusele (Eestis Terviseamet) LDTde kasutamist. Seega on 26. mai 2022 nii IVDde tootjatele kui ka laboritele viimane tähtaeg muuta oma tooted ja tegevus IVDRi määruse nõuetele vastavaks, vastasel juhul rikuvad nad seadust. Samas on juba üleminekuajal ilmnunud mitmeid probleeme,

näiteks teavitatud asutuste vähesus, Brexit ja COVID-19-pandeemia.

## IVDRi MÕJU

IVDR mõjutab kaudselt iga eurooplast, kõige enam aga IVDde tootjaid, kes peavad uusi nõudeid järgima. Selle tulemusel on ettevõtted pidanud ümber korraldama näiteks uute kliiniliste analüüside turule toomise tegevuskava ja kasutama uute toodete arendamisel registreerimisala asjatundjaid ja ka teisi konsultante. Kui 1998. aasta IVD alusel oli turule toomiseks vaja taotleda teavitatud asutuse luba umbes 8%-le diagnostikumidele, siis 2017. aasta IVDRi alusel on see osakaal juba 85% ning uus määrus nõuab ka juba turul olevate toodete ümberhindamist.

IVDR mõjutab ka järelevalveasutusi, eriti teavitatud asutusi. IVD määruse alusel oli IVD järelevalve määratud umbes 24 teavitatud asutusele, aga vähem kui pooled neist olid huvitatud IVDRi-kohaste taotluste menetlemisest. IVDRi alusel teavitatud asutuse staatuse taotlemine on asutustele koormav ja aeganõudev protsess, mille käigus tuleb läbida mitmeid Euroopa Liidu valdkonda reguleerivate asutuste põhjalikke auditeid. IVDR jõustus juba 2017. aasta mais, aga alles 2019. aasta oktoobris määras Euroopa Komisjon teavitatud asutuseks ja IVDRi alusel IVD valdkonna eest vastutavaks järelevalveasutuseks Saksamaa ettevõtte Dekra. Praeguseks on Euroopa Komisjon teavitatud asutuseks ja IVDRi alusel IVD valdkonna eest vastutavaks järelevalveasutuseks määranud ainult kuus asutust üle Euroopa. Need kuus asutust peavad tagama, et kõik turul olevad IVDd, mida on hinnanguliselt 30 000, vastaksid IVDRi nõuetele. Enamik neist asutustest peab selle eesmärgi saavutamist 2022. aasta 26. maiks võimatuks.

IVDRi mõju ulatub aga tootjatest ja järelevalveasutustest kaugemale. Muutunud on ka meditsiinilaboritele kehtivad nõuded, aga paljud neist ei saa tänini aru, mida nad

IVDRi nõuete täitmiseks tegema peavad. On ilmne, et laborites kasutusel olevad IVDd on loa saamisest veel kaugel ja see muudab laborite olukorra veelgi keerulisemaks. Kuidas saavad laborid teha analüüse, millele ei ole veel taotlustega ülekoormatud teavitatud asutused väljastanud kasutusluba? Pealegi ei ole veel selge, milline asutus hakkab IVDRi alusel Euroopa laborite üle järelevalvet tegema. Sellega peaksid põhimõtteliselt tegelema riiklikud järelevalveasutused (näiteks Eestis Terviseamet), aga ka neil puudub pädevus konkreetsete õigusaktide tõlgendamiseks ja rakendamiseks, kuna puuduvad lubatud IVDRi rakendusaktid. Ühtlasi on selline ebamäärane olukord halb patsientidele, kellel võib pärast IVDRi jõustumist 26. mail 2022 kaduda ligipääs tuhandetele analüüsidele.

## HUVIRÜHMAD SEISUKOHAD

Huvirühmadel on IVDRi suhtes erinevad seisukohad. IVDde tootjad ja neid esindavad ühendused, näiteks MedTech Europe, on üldjuhul toetanud turul olevate diagnostiliste analüüside järelevalve rangemaks muutmist, samas aga püüdnud saavutada üleminekuaja pikendamist, rõhutades teavitatud asutuste vähest võimekust ja muu vajaliku taristu puudumist. Näiteks pidi üleeuroopaline meditsiiniseadmete andmebaas EUDAMED kasutajatele valmis saama 2021. aasta suveks, aga selle oluliste osade valmimine viibis. Andmebaasi eesmärk on jooksvalt kajastada IVDRi nõude kohaselt hinnatud diagnostikaseadmete andmeid.

Ka teistes riikides, sealhulgas Ameerika Ühendriikides ja Jaapanis, peavad tootjad toote turule toomiseks ja kliinilise kasutamise loa saamiseks esitama sarnaseid taotlusi. Seega on IVDRi jõustumine Euroopas nende jaoks märk üleilmsest järelevalvemeetodite ühtlustamisest.

Osa väiksemaid tootjaid (*small and medium-sized enterprises* – SME)

leiab, et uus määrus mõjub nende majandustegevusele ebasoodsalt. Siiani said Euroopa tervishoiuvaldkonna iduettevõtted oma toodetega üsna kiiresti turule tulla ja seda võimalust kasutati oma toote usaldusväärsuse suurendamiseks ja pilootkasutajatel testimiseks enne seadme turule toomist rangema järelevalvega riikides. See on tinginud kriitika, et IVDR soosib suurettevõtteid, kellel on vahendeid ja tutvusi saada oma analüüsidele nõutud load, jättes ebasoodsasse olukorda SMEd, kellel napib selleks vahendeid.

Asjatundjate hinnangul ei ole paljud Euroopa meditsiinilaborid uue IVDRi määrusega veel kursis, samas on osa ühendusi ja algatusi püüdnud sellega tegeleda. Näiteks on Hollandis moodustatud rakendusühendus Taskforce IVDR, mille eesmärk on selgitada laboritele IVDRi nõudeid ja vajaduse korral esindada neid suhtlemisel ametiasutustega. Samuti on loodud algatus Biomedical Alliance, erinevate erialaseltside ühendus, mis esindab ühtekokku umbes 400 000 erialaspetsialisti. Ühendus on avaldanud artikli selle kohta, kuidas edaspidi kasutada laborite endi väljatöötatud analüüse (LDT). Artiklis on meditsiinilaboritel tungivalt soovitatud luua eraldi meeskonnad määruse nõuete täitmise tagamiseks, koostada nimekiri IVDRi reguleerimisalasse kuuluvatest laboris tehtavatest diagnostilistest testidest ja pingutada nõuetele vastavuse saavutamise nimel, olenemata sellest, et IVDRi rakendamise arutelud alles käivad.

Kuna vaatamata sellele, et kavandatud IVDRile ülemineku aja lõpp on käesoleva aasta mais, on ikka veel palju ebaselgust, siis esitati 2021. aasta juunis ühisavaldus aastaseks ajapikenduseks, millele järgneks määruse järkjärguline rakendamine. Ühisavalduse esitasid *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*, *European Cancer Patient Coalition* ja *Diaceutics*, Biomedical Alliance'i Euroopa haru ning *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory*

*Medicine*, kaasa arvatud Eesti Laborimeditsiini Ühing ja Eesti Meditsiinigeneetika Selts. Ühisavalduse esitamise ajal märkis Diaceutics, et laborites korraldatud küsitluste põhjal ei ole nad IVDRI nõuetest endiselt teadlikud ja vajavad oma seadmete nõuetega vastavusse viimiseks lisaressursse ja abi.

Avalduse esitamise ajal avaldas Diaceutics andmed, mille kohaselt kasutasid umbes 70% Saksamaa ja Prantsusmaa laboritest endi väljatöötatud analüüse (LDT) ja paljud neist kohandavad ka tööstuslikult toodetud IVD teste oma laborite tööprotsessidele vastavaks. Mitmetes laborites kasutatakse nn majasiseselt valideeritud haruldasi proovimaterjale ja platvorme. Kui määruse nõuetele vastavate diagnostikumide kasutamine muutub kohustuslikuks, peavad laborid selleks hankima uusi seadmeid, mis toob kaasa kavandamata lisakulud mis omakorda koormab tervishoiusüsteemi.

### VIIMANE HINGETÕMBEPAUS?

Kuna IVDRI rakendamiseks puudub piisav arv teavitatud asutusi ja üleminekuaja lõpp 26. mail 2022. aastal võib kahjustada meditsiinilaborite toimivust ning sellest tulevalt patsientide ravi kvaliteeti, on seadusloojad valmis kaaluma uue määruse järkjärgulist rakendamist. 2021. aasta oktoobris teatas Euroopa Komisjon, et tegi ettepaneku lükata IVDRI teatud sätete rakendamine edasi.

Komisjoni sõnul oli ettepaneku üheks põhjuseks teavitatud asutuste vähesus, ametlikus avalduses viidati viivituste põhjusena ka COVID-19-pandeemiale. Euroopa Komisjoni avalduses märgiti: „COVID-19 tõttu kehtestatud reisimispiirangud ei võimaldanud teavitatud asutustel tootjate valdustes teostada kohapealseid auditeid tootmis- ja muude asjaomaste protsesside vastavushindamiseks“.

IVDRiga seotud probleemide lahendamiseks esitas Euroopa Komisjon ka teise ettepaneku raken-

dada uus määrus siiski 2022. aastal, aga resertifitseerimist vajavatele IVDdele kehtestada riskiklassist lähtuvalt uued, pikemad üleminekuajad. Teavitatud asutuse välja antud CE-IVD-märgisega IVDd ehk umbes 8% turul olevatest analüüsides säilitavad sertifitseeritud staatuse kuni 2025. aasta maini ehk aasta kauem kui algselt kavandatud. D-klassi seadmed, mis IVDD alusel ei vajanud teavitatud asutuse sertifikaati ja omandasid CE-IVD-märgise enne 26. maid 2022. aastal enesertifitseerimise teel, säilitavad sertifitseeritud staatuse samuti kuni 2025. aasta 26. maini. Sama kehtib ka keskmise riskiga C-klassi analüüsides, aga nende sertifikaadid kehtivad kuni 26. maini 2026. Sertifitseeritud B-klassi ja steriilsete A-klassi seadmete nõuetele vastavus on ettepaneku kohaselt tagatud kuni 26. maini 2027. B-klassi kuuluvad kõik testid, mis ei kuulu C- ega D-klassi, näiteks kodused rasedustestid, ja A-klassi kuulub valdavalt laborivarustus, nagu üldised reagendid ja lihtsamad instrumendid.

Laborite endi väljatöötatud diagnostikaseadmete ehk LDT osas lükkab ettepanek IVDRI nõuete jõustumise 2024. aasta 26. maisse. Ajapikendusest oleks meditsiinilaboritele kasu, sest uute nõuete kohaselt tuleb neil iga analüüsi väljatöötamise, kasutamise ja toimivuse andmed dokumenteerida ning säilitada. Euroopa Komisjon tunnustab, et pandeemia on vastavat tegevust kindlasti pärssinud.

Peale selle on Euroopa Komisjon välja pakkunud, et alles 2028. aasta 26. maist hakkaks kehtima IVDRI säte, mille järgi on laboritel vaja kohalikele järelevalveasutustele põhjendada laborite endi väljatöötatud diagnostikaseadmete eelistamist turul saadaolevale CE-IVD-märgisega toodetele. Tervishoiuasutustel on selle nõude täitmiseks kõigepealt tarvis ülevaadet kättesaadavatest CE-märgisega *in vitro* diagnostika meditsiiniseadmetest.

Osa sätteid, mis mõjutavad laboreid, jõustuvad siiski järgmise

aasta mais ja Euroopa Komisjon on teatanud, et ka taotluste esitamise tähtaeg IVDRI nõuetele vastavuse kinnitamiseks on endiselt 26. mai 2022. Alates sellest kuupäevast peavad kõik uued IVDd saama pädevalt teavitatud asutuselt CE-IVD-märgise.

Euroopa Komisjon võttis vastava ettepaneku vastu detsembris 2021. Ettepaneku alusel ei muutu määruse nõuded, ajapikenduse saavad D-, C- ja B-klassi seadmed ning LDT meetodid vastavalt väljapakutud ajagraafikule.

### MIKS MA IVDRIst KIRJUTAN?

Olen teadusteemadel kirjutanud juba alates esimesest Eestis veedetud aastast. Tollal kajastasin, kuidas loodi praegu Tartu Ülikooli genoomika instituudis asuv Eesti geenivaramu. Vastavad artiklid avaldati ajalehes *The Baltic Times*. See oli minu esimene kokkupuude biomeditsiiniga. 2003. aasta septembris osalesin teaduskonverentsil *Gene Forum* ja mäletan, et kohtasin Vane-muise teatri garderoobis Zürichi ülikoolis töötavat Rolf Zinkernagelit, kes oli 1996. aastal pälvinud Nobeli auhinna. 2005. aastal olin tagasi New Yorgis ja alustasin tööd genoomikale spetsialiseerunud uudisteettevõttes Genome Web. Minu töövaldkond oli multipleksimistehnoloogiad, üldiselt kirjutasin teadustöö ja diagnostika teemadel. 2016. aastal lõi GenomeWeb uue väljaande 360Dx ja toimetajad palusid mind, et ma hakkaksin nende Euroopa korrespondendiks. Viimaste aastate põhiteemad Euroopas on kahtlemata olnud IVDRI rakendamine ning Ühendkuningriigi lahkumine Euroopa Liidust (Brexit) ja sellest põhjustatud õiguslik ebamäärasus. Brexit on IVDRiga seotud probleeme veelgi võimendanud, sest paljud Euroopa *in vitro* diagnostikaseadmete asjatundjaid asuvad just Ühendkuningriigis.

### VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli valmimist on rahastanud Roche Eesti OÜ projekti „Roche 125 – väärtustame elu“ käigus.