

Kalle Hoppu

Mitä on tapahtunut, mitä ei?

Kymmenen vuotta EU:n lastenlääkeasetusta

Tammikuussa 2017 tuli kuluneeksi kymmenen vuotta EU:n lastenlääkeasetuksen voimaantulosta (1). Lastenlääkeasetus toi uusien lääkkeiden valmistajille veloitteen tutkia lääke myös lapsilla ja kehittää iänmukainen valmistemuoto tarvittaessa mutta vain jos lääkkeelle on terapeuttinen tarve lapsiväestössä. Palkkioksi vaatimusten täyttämistä myönnetään kuuden kuukauden jatkoaika lisäsuojatodistuksen voimassaoloon (vastaa patenttisuojan pidennystä) (2). Myös vanhoille, suojansa jo menettäneille lääkkeille ja harvinaislääkkeille on omat kannustimensa (2,3). Asetus edellytti Euroopan komission raportoivan Euroopan parlamentille ja neuvostolle asetuksen soveltamisesta saaduista kokemuksista asetuksen oltua voimassa kymmenen vuotta. Komissio on saanut raportin Euroopan lääkevirastolta (EMA) vuosilta 2007–2015 (4), teettänyt selvityksen lääkkeiden poikkeuskäytöstä (5) ja tilannut analyysit palkkioiden ja kannustimien taloudellisista vaikutuksista sekä lastenlääkeasetuksen vaikutuksista kansanterveyteen, mutta itse raportti on tätä kirjoitettaessa vielä laadinnassa.

EMA:n raportin (4) perusteella voidaan jo arvioida, kuinka lastenlääkeasetus on onnistunut tavoitteissaan (TAULUKKO) (1) tähän mennessä. Asetus edellyttää kaikilta uusilta lääkkeiltä, joille lapsiväestössä arvioidaan olevan terapeuttinen tarve, niin sanotun lastenlääkkeiden tutkimusohjelman (PIP) hyväksyttämistä varsin varhaisessa kehitysvaiheessa EMA:ssa toimivalla Lastenlääkekomitealla (Paediatric Committee; PDCO). Myyntilupaa hakevan lääketehaan tekemä PIP on tutkimus- ja kehittä-

tämishjelma, jolla pyritään varmistamaan sellaisten tietojen tuottaminen, että niiden perusteella voidaan päättää lääkkeen hyväksymisestä käytettäväksi lapsiväestössä ja saadaan käyttöön lapsiväestön eri ikäisille tarvittavat valmistemuodot. Vanhoilta lääkkeiltä edellytetään PIP, jos ne halutaan kannustimien piiriin (3). Tähän mennessä on arvioitu noin tuhat PIP:tä (hyväksytty 99 %) ja lähes 500 poikkeuslupahakemusta, eli vapautusta lääkkeen

tutkimisesta lapsilla (hyväksytty 94 %). Kuitenkin vasta 99 PIP:n, eli noin kymmenesosan, edellyttämät kaikki tutkimukset ovat valmistuneet. EU:n keskitetyssä menettelyssä (tapahtuu EMA:ssa, myöntää myyntiluvan

koko EU:hun) on hyväksytty 89 uutta lääketta, jolla on pediatrinen käyttöaihe. Niistä 49 liittyi Lastenlääkeasetukseen, eli kysymys oli uudesta, patenttisuojan piirissä olevasta lääkkeestä jolta edellytetään hyväksytty PIP myyntilupaa haattaessa. Samaan aikaan on keskitetyssä menettelyssä jo aiemmin myyntiluvan saaneille lääkkeille hyväksytty 85 uutta pediatria käyttöaihetta, joista 64 kuului lastenlääkeasetuksen vaatimusten piiriin. Lisäksi niin sanotussa kansallisessa menettelyssä (jäsenvaltioiden lääkewiranomaisten hyväksyntä omiin maihinsa) on hyväksytty kahdeksan uutta lääketta ja 56 uutta käyttöaihetta lapsille (4).

Uusia lapsille myyntiluvan saaneita lääkkeitä ovat muun muassa lastenreuman hoitoon hyväksytyt kanakinumabi, abatasepti, etanersepti ja adalimumabi sekä kohonneen verenpaineen hoitoon lapsilla hyväksytyt valsartaani ja losartaani. Infektiolääkkeistä hyväksytyt ovat esimerkiksi peginterferoni alfa, ribaraviini, ja ente-

Lastenlääkeasetuksen onnistuminen edellyttää paljon aiempaa enemmän lastenlääketutkimuksia

TAULUKKO. EU:n Lastenlääkeasetuksen tavoitteet ja reunaehdot (1).

Parantaa Euroopan lasten kansanterveyttä.

Lisäämällä korkealaatuista ja eettistä lastenlääketutkimusta.

Edistämällä lastenlääkkeiden kehittämistä ja hyväksymistä asianmukaisesti käytettäväksi lasten hoitoon.

Parantaa käytettävissä olevia tietoja lääkkeiden käytöstä lapsiväestön eri ryhmissä.

Tavoitteet saavutettava ilman tarpeettomia lapsiin kohdistuvia klinisiä tutkimuksia ja viivyttämättä lääkkeiden hyväksymistä muiden ikäryhmien hoitoon.

kaviiri C-hepatiitin hoitoon, sekä vorikonatsoli ja kaspofungiini sieni-infektioiden hoitoon ja ehkäisyyn. Syöpälääkkeistä mainittakoon dinutuksimabi, ensimmäinen nimenomaan neuroblastooman, lasten tavallisimman kiinteän kasvaimen hoitoon tarkoitettu lääke.

Vanhoiden lääkkeiden osalta tulokset ovat olleet vaatimattomia. PIP-hakemuksia on tehty 46, joista 22 on tähän mennessä hyväksytty. Vanhoille lääkkeille tarkoitettua niin sanottua lastenlääkkeen myyntiluvan, on saanut vuoden 2015 loppuun mennessä kaksi lääketta (suuonteloon annettava midatsolaami kouristuskohtausten hoitoon ja propranololin oraaliliuos infantiilin hemangiooman hoitoon). Palkkioksi ne saivat kymmenen vuoden tietosuojaan uudelle lasten lääkemuodolle ja lisätutkimusten tuloksille.

Lastenlääkeasetus sisälsi vaatimuksen lääkkeen myyntiluvan haltijalle toimittaa loppuun saatetut lapsiin kohdistuvat, julkaistut ja valmistajan tiedossa olevat julkaisemattomat tutkimukset EU:ssa myyntiluvan saaneista valmisteista viranomaisille arviointia varten. Kansallisille viranomaisille annettiin asetuksessa oikeus toimitettujen tietojen arvioinnin perusteella saattaa ajan tasalle valmisteyhteenveton ja pakkauselosteen tiedot ja muuttaa myyntilupaa vastaavasti. Tutkimusraportteja toimitettiin liki 20 000 noin 250 vaikuttavasta aineesta. Vain osa valtavasta tietomäärästä on ehditty arvioida, mutta jo tähän mennessä on hyväksytty 19 uutta käyttöaihetta ja tehty muutoksia 140 valmisteyhteenvetoon ja pakkauselosteeseen, kaikki tämä ilman ainoatakaan uutta lääketutkimusta (4,6).

Lastenlääkeasetuksen onnistuminen edellyttää paljon aiempaa enemmän lastenlääketutkimuksia. Niiden tekemiseen on syntynyt Eurooppaan erikoisalakohertaisia ja kansallisia lastenlääketutkimusverkostoja, yhtenä niistä FINPEDMED (7). EMA:n yhteyteen perustettiin Enpr-EMA, koordinoiva lastenlääketutkimusverkosto (8). Lastenlääketutkimusverkostojen kokemuksen mukaan tutkimuksia on tullut tarjolle odotettua vähemmän (7). Lääketutkimustilastojen mukaan kymmenvuotiskautena lastenlääketutkimusten määrä ei ole merkittävästi muuttunut, mutta niiden osuus kaikista lääketutkimuksista on kasvanut jonkin verran (4).

Taustalla ovat valtaosalle PIP:stä myönnetty 3–5 vuoden lykkäys tutkimusten aloittamisessa (9) ja vaikeudet tutkimusten toteuttamisessa sovitussa aikataulussa 43 %:ssa PIP:istä (4). Seuraavan kymmenvuotiskauden aikana on edessä tuhansien lastenlääketutkimusten toteuttaminen (4). Asetusta luotaessa vastuu lastenlääketutkimuskapasiteetin rakentamisesta jäi jäsenmaille – eli hoitamatta. Vasta nyt, kymmenen vuoden viiveellä, on käynnissä hankkeita lastenlääketutkimusinfrastruktuurin rakentamiseksi (10).

Lastenlääkeasetuksen aikana on tapahtunut selvä käänne uusien lääkkeiden tutkimisessa lapsille. Käyttöaihe lapsille sisältyi 35 %:iin hyväksytyistä uusien lääkkeiden myyntilupahakemuksista tai niiden variaatioista vuosina 2012–2014, kun se kolmena viimeisenä vuonna ennen lastenlääkeasetusta oli 25 % (4). Uudet lapsille hyväksytyt lääkkeet ovat kuitenkin olleet pääasiassa aikuisten lääkkeitä, jotka nyt aiemmasta poiketen on tutkittu lapsilla, ja on vielä epäselvää kuinka hyvin lastenlääkeasetus kannustaa nimenomaan lasten sairauksiin tarvittavien uusien lääkkeiden kehitystä. Euroopassa ja muuallakin (11) lastenlääketutkimusinfrastruktuuri on osoittautunut riittämättömäksi ja kaipaa toimia. Poikkeuskäytön vähentämiseksi tarpeellisten, vanhojen lääkkeiden tutkimusten lisäämisessä lastenlääkeasetus ei toimi nyky muodossaan, sen sijaan asetukseen sisältyvä olemassa olevien tietojen viranomaisarviointi näyttäisi toimivan paremmin. Lastenlääkeongelman ratkaisussa on päästy alkuun, mutta matkaa on vielä paljon jäljellä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006 lastenlääkkeistä sekä asetuksen (ETY) N:o 1768/92, direktiivin 2001/20/EY, direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta. EU:n virallinen lehti 2006;49:[L378]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/?uri=OJ:L:2006:378:TOC>.
2. Hoppu K. Parempia lääkkeitä lapsille. Duodecim 2007;123:1905–7.
3. Virkki M. Tutkittuja lääkkeitä lapsille. Suom Lääkäril 2008;63:1029.
4. 10-year Report to the European Commission: general report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation [EMA/231225/2015]. European Medicines Agency 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf.
5. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, ym. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Euroopan unioni 2017. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf.
6. Saint-Raymond A, Pelle B, Zaccaria C, ym. Usage of unpublished paediatric data. Arch Dis Child 2016;101:81–4.
7. Korppi M, Lepola P, Vettenranta K, ym. Limited impact of EU paediatric regulation on Finnish clinical trials highlights need for Nordic collaboration. Acta Paediatr 2013;102:1035–40.
8. Ruperto N, Eichler I, Herold R, ym. A European network of paediatric research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). Arch Dis Child 2012;97:185–8.
9. Olski TM, Lampus SF, Gherarducci G, ym. Three years of paediatric regulation in the European Union. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:245–52.
10. Strategy report on research infrastructures. Roadmap 2016. European Strategic Forum for Research Infrastructure (ES-FRI) 2016. www.esfri.eu/sites/default/files/20160308_ROADMAP_single_page_LIGHT.pdf.
11. Wasserman R, Bocian A, Harris D, ym. Limited capacity in US pediatric drug trials: qualitative analysis of expert interviews. Paediatr Drugs 2011;13:119–24.



KALLE HOPPU, professori, lastentautien ja kliinisen farmakologian erikoislääkäri
Lasten ja nuorten sairaala ja kliininen farmakologia, HYKS ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia