

ERKKI PALVA

LKT

Lääkevalmisteiden arviointi -prosessin johtaja, Fimea

Lääketurvallisuuden varmistaminen – HAITTAVAIKUTUSSEURANTAA JA AKTIIVISTA ENNAKOINTIA

Lääketurvallisuuden varmistamiseen on 2000-luvulla tuotu uusia, ennakoivia työkaluja. Lähtökohtana on uuden lääkevalmisteen riskinhallintasuunnitelma, joka on muovautunut lääkekehityksen alkuvaiheista lähtien. Sen perusteella lääkkeen tunnetut riskit pyritään rajaamaan mahdollisimman vähäisiksi ja uutta turvallisuustietoa hankitaan järjestelmällisesti.

Viime vuonna tuli kuluneeksi 50 vuotta siitä, kun Suomen lääkevalvonnassa otettiin käyttöön myyntilupajärjestelmä. Silloisessa Euroopan talousyhteisössä vastaava järjestelmä käynnistyi vuotta myöhemmin. Samalla käynnistettiin myös haittavaikutusten seuranta, kun lääkäreitä kehoitettiin tekemään ilmoituksia epäilemistään lääkkeiden haittavaikutuksista. Nämä toimenpiteet olivat seurausta talidomidikatastrofista, joka 1950–60-lukujen vaihteessa kiinnitti lääketurvallisuuteen laajasti huomiota.

Kuluneiden viiden vuosikymmenen aikana myyntiluvan edellyttämään teho- ja turvallisuusnäyttöön ja myös myöhempään turvallisuusseurantaan liittyvät vaatimukset ovat laajentuneet, ja niistä on tullut paitsi yksityiskohtaisempia myös kansainvälisesti yhtenäisempiä. Ajan myötä lisääntyneet viranomaisvaatimukset ovat vähentäneet epävarmuutta uusien lääkkeiden hyödyistä ja haitoista. Samalla ne ovat kuitenkin lisänneet lääke-

kehityksen monimutkaisuutta ja kustannuksia sekä pidentäneet lääkekehitykseen kuluva aikaa.

Tietyt haittavaikutukset ilmenevät vasta laajassa käytössä

Useimmiten uusi, laajaan käyttöön aiottu lääke on kauppaan tullessaan käynyt läpi yli kymmenvuotisen tutkimus- ja tuotekehitysvaiheen, jonka aikana sen turvallisuutta koskevia tietoja on kertynyt tyypillisesti joistakin tuhansista potilaista. Näin ollen lääkkeen yleiset haitta- ja yhteisvaikutukset ovat tässä vaiheessa jo melko hyvin tiedossa. Sen sijaan harvinaiset haitta- ja yhteisvaikutukset sekä monien liitännäissairauksien vaikutukset hoidon tehoon ja turvallisuuteen saadaan selville vasta lääkkeen laajassa käytössä. Laajaa ja yleensä pitkäaikaista käyttöä vaaditaan usein myös sekä suotuisien että haitallisten ennustevaikutusten havaitsemiseen.

Haittavaikutusrekisteri ei sovi haittojen määrällisen arvioinnin välineeksi, mutta se on edelleen yksinkertainen ja kustannustehokas tapa tuottaa signaaleja uusista, ennen tuntemattomista haitoista.

Turvallisuuteen liittyvä epävarmuus on otettu huomioon säädöksiä ja ohjeistoja kehitettäessä. Sitä on pyritty hallitsemaan kiristämällä myyntilupavaiheen tutkimusvaatimuksia sekä tehostamalla menetelmiä, joita käytetään myyntiluvan myöntämisen jälkeen uusien turvallisuussignaalien havaitsemiseen.

Haittavaikutusrekisteriä ei ole tarkoitettu haittojen määrän arviointiin

Sekä lääkeviranomaiset että lääkeyritykset ovat 1960-luvulta asti keränneet lääkeiden tekemiä haittavaikutusilmoituksia. Nykyään ilmoittajiksi hyväksytään lainsäädännössä myös muut terveydenhuollon ammattilaiset sekä lääkkeiden käyttäjät.

Yksittäisistä ilmoituksista koostuvaa haittavaikutusrekisteriä on usein arvosteltu toisaalta siitä, ettei se ole kattava, toisaalta siitä, ettei ilmoituksista voi aidosti päätellä lääkkeen ja haitan syy-yhteyttä. Haittavaikutusrekisteri ei sovikaan haittojen määrällisen arvioinnin välineeksi, mutta se on edelleen yksinkertainen ja kustannustehokas tapa tuottaa signaaleja uusista, ennen tuntemattomista haitoista.

Turvallisuutta seurataan yksittäisten haittavaikutusilmoitusten lisäksi määräaikaikaisilla turvallisuuskatsauksilla, joita myyntiluvan haltijat toimittavat viranomaiselle. Näihin katsauksiin on koottu kyseiseltä ajanjaksolta kaikki myyntiluvan haltijan tuottama tai tieteellisessä kirjallisuudessa julkaistu uusi tutkimustieto sekä yhteenveto ja analyysi ilmoitetuista haittavaikutuksista.

Riskinhallintasuunnitelma viitoittaa lääkkeen turvallisuusseurannan

2000-luvulla lääketurvallisuuden varmistamiseen on EU:n lainsäädännössä tuotu entisten rinnalle uusia, ennakkoivia työkaluja. Ajatuksena on ollut, että turvallisuustietoa hankitaan järjestelmällisesti riskit ja tiedon puutteet tunnistaen.

Lääkkeen myyntilupahakemuksen pakollisena osana on nykyisin riskinhallintasuunnitelma. Siinä myyntiluvan hakija kuvaa lääkekehityshankkeen kuluessa jo havaitut ja potentiaaliset riskit sekä tutkimustiedon aukot. Suunnitelmassa kuvataan myös toimet tietoaukkojen täyttämiseksi. Lääkkeen turvallisuutta koskeva tieto täydentyy kutakin ongelmaa varten suunniteltujen tutkimusten sekä haittavaikutusilmoitusten tuottaman tiedon avulla. Jo havaittujen riskien minimoinnista tulee esittää toimenpidesuunnitelma, joka voi sisältää lääkkeen määrääjälle ja käyttäjälle tarkoitettuja koulutus- ja tietopaketteja ja esimerkiksi teratogeenisen lääkkeen kohdalla myös tarkkoja lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen liittyviä rajoituksia.

EU:n lääkeviranomaisten yhteistyössä on voimaa

Vaikka myyntiluvan haltijalla on päävastuu tuotteensa turvallisuudesta, lääkeviranomaisilla on merkittävä ja aktiivinen rooli turvallisuustietojen jatkuvassa tuottamisessa ja arvioinnissa. Sen jälkeen, kun vuonna 2009 annetun lääketurvadirektiivin mukaiset toimintatavat ovat asteittain tulleet voimaan, lääketurva-asioiden hoito on ollut EU:ssa suurelta osin koordinoitua riippumatta siitä, onko lääke saanut myyntiluvan kansallisen viranomaisen myöntämänä vai EU:n keskitetyssä menettelyssä.

Euroopan lääkevirastoon perustettiin vuonna 2012 lääketurva-asioita varten erillinen lääketurvakomitea (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Se käsittelee muun muassa riskinhallintasuunnitelmiin liittyvät tutkimussuunnitelmat, turvallisuuskatsaukset ja uudet haittavaikutussignaalit ja antaa niistä lausuntonsa.

Nykyisessä EU:n lääketurvajärjestelmässä on ennakkoisuuden ja yhtenäisemmän päätöksenteon lisäksi periaatteena työnjako, joka tähtää päällekkäisen työn poistamiseen. Haittavaikutussignaalien havaitsemiseksi suurin osa EU:ssa käytössä olevista lääkeaineista on

jaettu eri jäsenmaiden valvontavastuulle. Kunkin maan viranomainen analysoi kuukausittain yhteisestä haittavaikutustietokannasta vastuulleen kuuluvat turvallisuus-signaalit, jotka sitten käsitellään PRACissa. Samanlainen työnjakomenettely on otettu käyttöön myös turvallisuuskatsausten kohdalla niin, että kukin jäsenmaa on saanut vastuulleen oman osuutensa EU-alueella käytössä olevista lääkeaineista.

PRACin arvion jälkeen uusi turvallisuustieto voi johtaa valmisteyhteenvedon muuttamiseen, esimerkiksi uusien varoitusten tai vasta-aiheiden lisäämiseen tai anostusten muutoksiin. Äärimmäisessä tapauksessa lääke saatetaan poistaa markkinoilta. Toimenpiteitä harkittaessa tavoitteena on aina suunnata lääkehoito siitä hyötyville potilaille ja samalla rajata pois hoidosta ne, joille hyötyjen ja haittojen suhde on epäedullinen.

Onnistunut turvallisuusseuranta voi johtaa lääkkeen poisvetoon markkinoilta

Lääkeuutuudet tulevat nykyisin eri markkina-alueille lähes yhtä aikaa. Siksi tietoa harvinaisista haitoista

kertyy aiempaa nopeammin, ja turvallisuusvalvonnan tehostumisen ansiosta näihin uusiin löydöksiin myös reagoidaan aikaisin. Aika ajoin myös laajaan käyttöön ehtineitä lääkkeitä vedetään pois markkinoilta tai niiden käyttöön asetetaan rajoituksia ilmenneiden turvallisuusongelmien takia. Tällöin voi syntyä mielikuva, että lääkkeet tulisivat käyttöön aiempaa vähemmän tutkituina. Kysymys on kuitenkin ennen kaikkea siitä, että myyntiluvan myöntämisen jälkeen tietoa kertyy ja johdopäätöksiä tehdään aikaisempaa nopeammin ja systemaattisemmin.

Kaikki lääkkeiden tehoon ja turvallisuuteen liittyvä tieto on jatkuvasti täydentyvää ja itseään korjaavaa. Uusi tieto muuttaa koko ajan hyötyjen ja haittojen välistä tasapainoa, ja yhtenä hetkenä turvallisenä pidetty lääke voi jonkin uuden löydöksen valossa vaatia tehostettuja turvatoimia. Toisaalta kauan käytetyille lääkkeille voidaan löytää uusia hyödyllisiä käyttötapoja. Turvallisuus ei ole luonteeltaan ehdotonta, vaan se on aina arvioitava suhteessa hoidon hyötyihin, hoitovaihtoehtoihin ja yhteiskunnassa vallitseviin odotuksiin. ■

LÄÄKETURVATOIMINTA EU:SSA

- haittavaikutusrekisterit
- myyntiluvan haltijan viranomaiselle toimittamat turvallisuuskatsaukset
- riskinhallintasuunnitelmat
- EU:n laajuinen yhteistyö (mm. PRAC)

