

PIRKKO LEPOLA
FM
Toiminnanjohtaja,
FINPEDMED,
HYKS-instituutti Oy

SEPPO PAKKALA
LKT, dosentti
Toimitusjohtaja,
HYKS-instituutti Oy

KIM VETTENRANTA
LKT, dosentti
Osastonylilääkäri, lasten
veri- ja syöpätaudit, TAYS

MATTI KORPPI
Professori, Lastentautioppi
Lastentautien tutkimuskeskus,
Tampereen yliopisto

FINPEDMED ODOTTAA LASTENLÄÄKETUTKIMUKSIA SUOMEEN

EU:n lastenlääkeasetus astui voimaan vuonna 2007. Samana vuonna perustettu Lastenlääkkeiden tutkimusverkosto FINPEDMED valmistautui vastaanottamaan asetuksen edellyttämiä tutkimuksia Suomeen. Tutkimukset eivät ole kuitenkaan lisääntyneet Euroopassa. Syyt löytyvät sekä itse asetuksesta että monista käytännön ongelmista.

Lasten lääkehoito on pohjautunut pääosin aikuisille rekisteröityjen lääkkeiden myyntiluvan ulkopuoliseen (off-label) kokemuseräiseen käyttöön. Ennen EU:n lastenlääkeasetuksen voimaantuloa 2007 noin 75 %:n keskitetyn myyntiluvan saaneista lääkkeistä arvioitiin soveltuvan myös lapsille, mutta vain 34 %:lle valmisteista oli myönnetty lupa lasten käyttöaiheeseen.

Suomessa noin 60 % lasten lääkeshoidoista toteutetaan lääkkeillä, joilla ei ole hyväksyttyä käyttöaihetta lapsille. Harvinaisiin sairauksiin lääkkeitä on vielä vähemmän käytettävissä. Lapset tarvitsevat lapsilla tutkittuja lääkkeitä.

FINPEDMED on suomalainen lastenlääkkeiden tutkimusverkosto. Sen tavoitteena on edistää sekä akateemista että lääketieteellisen rahoittamaa lastenlääketutkimusta. FINPEDMED on Eurooppalaisen verkoston (Enpr-EMA) jäsen.

Asetuksella pyritään edistämään lastenlääkkeiden tutkimista

Noin 75 % lasten lääketutkimuksista tehdään teollisuuden aloitteesta. Lastenlääkeasetuksen tarkoituksena on kannustaa teollisuutta tutkimaan ja siten hyödyntämään lääkkeitä myös lapsille. Myyntiluvan ehtoina ovat valmisteelle tehdyn lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman (PIP) toimittaminen arvioitavaksi Euroopan lääkeviraston (EMA) lastenlääkekomitealle (PDCO) sekä sen mukaisten

tutkimusten tulokset kaikista ikäryhmistä. Poikkeusluvan saa, jos valmiste ei sovellu lapsille. Teollisuus voi hakea myös lykkäystä tutkimusten tekemiselle.

Euroopassa lasten lääketutkimusten suhteellinen osuus on ollut noin 8–10 %. Vastaava luku Suomessa on noin 13 %. Vaikka kliinisten lääketutkimusten määrät ovat laskeneet viime vuonna koko EU:n alueella, on lasten tutkimusten osuus pysynyt samana (**taulukko 1**).

Lastenlääketutkimusten erityispiirteet

Lasten lääketutkimuksissa korostuvat lasten kasvusta ja kehityksestä johtuvat farmakologiset erityispiirteet. Lääkkeiden vaikutus ja vaikutuksen kesto muuttuvat iän mukaan. Samoin haittavaikutusten (liian suuret annokset) ja puutteellisen hoidon (liian pienet annokset) riskit kasvavat eri ikävaiheissa. Lisäksi lapset tarvitsevat erilaisia, turvallisia ja eri makuisia lääkemuotoja. Lääkkeet eivät saa sisältää haitallisia apu-, säilytys- tai lisäaineita eivätkä luottimia.

Lapsipotilaiden määrä rajoittaa kliinistä tutkimusta. Pienillä potilasmäärillä tutkimukset joudutaan toteuttamaan usein monikeskustutkimuksina. Juridisesti lapset ovat vajaavaltaisia, mikä vaikuttaa tutkimuseettisiin käytäntöihin. Euroopan maiden välillä on lainsäädännöllisiä eroja, ja suostumuskäytänteet vaihtelevat. Myös hoitokäytännöt poikkeavat eri maiden välillä. Erot voivat kar-

Taulukko 1. Ilmoitetut lastenlääketutkimukset koko EU:n alueella (Eudra-CT) ja Suomessa (Fimean mukaan) vuoden 2006 jälkeen. Eudra-CT:n tiedot ovat huhtikuulta 2012 ja Fimean tiedot syyskuulta 2012. Rokotetutkimukset sisältyvät lukuihin.

EU	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Lastenlääketutkimukset	315	351	341	401	379	360	–
PIP:n osana olleet lastenlääketutkimukset	0	1	4	12	22	70	21
Kaikki lääketutkimukset (aikuisten ja lasten)	3 951	4 730	4 506	4 411	4 019	3 622	–
Lasten tutkimusten osuus kaikista tutkimuksista	8 %	7 %	8 %	9 %	9 %	10 %	–
Suomi	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Lastenlääketutkimukset	36	20	29	20	27	18	10
Suomalaisten lastenlääketutkimusten osuus EU:n lastenlääketutkimuksista	11 %	6 %	9 %	5 %	7 %	5 %	–
Kaikki lääketutkimukset (aikuisten ja lasten)	285	250	268	201	209	141	–
Lastentutkimusten osuus kaikista tutkimuksista Suomessa	13 %	8 %	11 %	10 %	13 %	13 %	–

PIP = Paediatric Investigation Plan (lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma)

sia osallistujia, koska toisessa maassa hyväksytyihin tutkimussuunnitelmiin ei voi tehdä merkittäviä muutoksia. Tutkimustyöhön ei ole myöskään riittävästi aikaa eikä muita resursseja.

Turvallisuustiedon puuttuessa tarvitaan farmakokineettisiä ja -dynaamisia tutkimuksia myös lapsilla. Näihin usein vaativiin, ei-hoidollisiin tutkimuksiin on vaikea saada tutkittavia. Lapsilla tarvitaan lisäksi myyntiluvan jälkeistä pitkäaikaisseurantaa, koska haittavaikutukset, kuten kasvuhäiriö tai lisääntynyt syöpäriski, saattavat ilmaantua vasta vuosien tai vuosikymmenten kuluttua. Lisäksi tarvittavaa erityisosaamista ei ole kertynyt riittävästi.

Ongelmakohtia on sekä lääketeollisuuden että viranomaisten toimissa

Lääkeyhtiöt ovat itsenäistä liiketaloudellisia toimijoita. Uusien lääkkeiden kehitys kohdennetaan ensisijaisesti aikuisväestölle. Lastenlääkkeiden kehittäminen ei ole ollut kannattavaa liiketoimintaa niiden vaativan luonteen ja pienten markkinoiden vuoksi. Lasten lääketutkimusten tarve on hyvin tiedostettu, mutta asetuksen vaikutus ei ole ollut riittävä ja sen toteutuksessa on havaittu useita eri ongelmakohtia (**taulukko 2**).

Ongelmaksi on muodostunut PIP:n tai poikkeuslupanomuksen myöhästynyt toimittaminen arvioitavaksi. PIP tulee toimittaa viimeistään silloin, kun aikuisten farmakokineettiset I-vaiheen tutkimukset on tehty. Seuraavien vaiheiden aikana kehitystyö voi kuitenkin keskeytyä, jolloin yhtiö kokee vaaditun työn resurssien tuhlauksena.

PIP:n myöhästymiset ovat olleet keskimäärin yli 30 kuukautta ja poikkeuslupahakemusten myöhästymiset yli 46 kuukautta. Poikkeuslupaa haetaan silloin, kun valmisteen nimenomaista käyttöaihetta ei esiinny lapsilla. Kuitenkin lääkkeen vaikutusmekanismi voi olla sellainen, että valmiste soveltuu myös lapsille johonkin toiseen käyttöaiheeseen. Tästä on käyty jo ensimmäinen oi-

keuskäsittely, ja EMA on muuttanut arviointiaan sairautilan vaikutusmekanismiin pohjautuvaksi aiemman käyttöaiheen sijaan.

Lääkkeen turvallisuusprofiiliin ja jatkomenestyksen varmistamiseksi teollisuudelle on myönnetty suuri määrä lykkäyksiä lasten tutkimusten aloitukseen. Lykkäyksiä, joiden pituus on 3–10 vuotta, on myönnetty jo lähes 90 %:lle kaikista käsitellyistä PIP-tutkimuksista.

Lapsia ei tule altistaa turhille tutkimuksille. Suositeltava menetelmä alustavan tehon arviointiin on ekstrapolointi, jota täydennetään erilaisilla mallinnuksilla ja simulointimenetelmillä. Prekliinisessä vaiheessa mallinnukseen tarvitaan myös nuorilla eläimillä tehtyjä tutkimuksia (juveniilieläintutkimuksia). Ekstrapoloinnin ongelmia ovat menetelmien validoinnin puute sekä olemassa olevan aikuisen tutkimustiedon puute (vain lapsille tarkoitetut uudet lääkkeet) tai sen vähäisyys (vanhat valmisteet).

FINPEDMED ja sen kokemukset lastenlääketutkimuksista

FINPEDMED on ei-juridinen, voittoa tavoittelematon, kaikkien yliopistosairaaloiden yhteishanke sekä akateemisen että sponsoroidun lääketutkimuksen edistämiseksi. Verkostolla on rekisterissään tällä hetkellä 96 jäsentä.

FINPEDMED tarjoaa asiantuntijuutta lasten muita kuin rokotteita koskevien lääketutkimusten suunnitteluun ja toteutukseen. Asiantuntijuus koskee kaikkia lastentautien erikoisaloja, pediatria klinistä farmakologiaa, lastenlääkeformulaatioita sekä lääketieteellistä etiikkaa asettumatta viranomaisen asemaan. Verkoston hallinnoinnista vastaa sen juridinen isäntäorganisaatio HYKS-instituutti Oy.

Verkosto koordinoi keskitetysti lääketeollisuudelta tulevat tutkimuskyselyt, etsii niihin tutkijoita ja tutkimuskeskuksia sekä antaa asiantuntijalausuntoja. Verkoston toiminta on ollut maksutonta.

Taulukko 2. Lastenlääkeasetuksen voimassaolon aikana havaittuja lasten lääkekehityksen ongelmakohtia.

Puutteellinen tietämys tutkimusten suunnittelusta, mikä näkyy heikkoina ja puutteellisina tutkimussuunnitelmina:

- nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset (juveniilieläintutkimus prekliinisessä vaiheessa)
- tulostuuttajat, korvikemuuttajat ja mittarit
- soveltuvat vertailuvälineet
- lumelääkkeen käyttö
- tehon ekstrapolointi, tautimallintaminen ja simulointi
- ei-invasiivisten menetelmien käyttö
- innovatiiviset tutkimusmenetelmät.

Turvallisuustietojen puuttuminen pieniltä lapsilta, erityisesti vastasyntyneiltä ja imeväisikäisiltä.

Terveydenhuollon ammattilaisten puutteelliset tiedot ja kyky tunnistaa näyttöön perustuvan lasten lääkehoidon tarvetta.

Lääkeyhtiöiden haluttomuus kohdentaa lääkekehitystä kliinisen tarpeen mukaisesti lapsiväestöön.

Lääkeyhtiöiden riittämätön asiantuntijoiden ja viranomaisten konsultointi jo hyvin varhaisessa lääkekehityksen vaiheessa.

Lääkeyhtiöiden haluttomuus toimittaa tutkimuksia koskevia tietoja markkina-alueensa ulkopuolelle.

Lääkeyhtiöiden tapa tehdä tutkimukset ja kerätä tutkimusaineisto myyntilupahakemuksen/markkina-alueen ulkopuolelta.

Lääkeyhtiöiden myöhästyneet PIP- ja poikkeuslupahakemukset aikuisten I-vaiheen tutkimusten jälkeen (keskimäärin 35 kuukautta).

Vähäinen patenttisuojan menettäneiden (off-patent) lääkkeiden jatkokehittäminen ja siihen kohdennetun EU-rahoituksen haku.

Epävarmuus hyväksytyjen PIP-tutkimusten lopullisesta toteutuksesta ja niihin liittyvä keskeyttämisriski.

Lääkeviranomaisten muutosta vaativat PIP-käsittelyperiaatteet käyttöaiheesta sairauden vaikutusmekanismiin.

Eri-ikäisille soveltuvien annostuksen ja lääkemuotojen kehittämisen vaatimus teollisuudelle.

Lääkkeiden vaikutusten pitkäaikaisseurannan puute.

Eri-ikäisten (kansallisten) hoitokäytäntöjen huomioiminen.

Yleinen lasten kliinisten lääketutkimusten hyväksyntä (kansalaiset, potilasjärjestöt).

Kuluvan toimikauden aikana muodostetaan erikoisalojen asiantuntijapaneelit, joiden avulla voidaan antaa laajempia maakohtaisia lausuntoja. Tutkimuskyselyt siirretään toteutettavaksi verkkosivuille, jolloin palvelut muutetaan maksullisiksi. Kaikki verkostolle tulleet tutkimus- ja asiantuntijakyselyt sekä tutkijoiden vastaukset rekisteröidään ja tilastoidaan.

Verkostolle tulee vain osa toimeksiantotutkimuksista, sillä niitä tarjotaan vielä suoraan tutkijoille. Toimintansa aikana verkosto on saanut 86 tutkimuskyselyä (noin 14/vuosi). Noin 75 %:a tarjouksista ei ole voitu toteuttaa. Näistä kolmasosa on peruttu, koska tutkimuksia ei joko saada tai tuoda Suomeen.

LYHENTEITÄ

PDCO

Pediatric Committee, Euroopan lääkeviraston EMA:n pediatrian komitea

PIP

Pediatric Investigation Plan, Lastenlääkkeiden kehityssuunnitelma eli lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma, joka sisältää yhden tai useampia kliinisiä tutkimuksia.

Enpr-EMA

The European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency, Eurooppalainen lastenlääketutkimusverkosto (niin sanottu kattoverkosto).

FINPEDMED

Finnish Investigators Network for Pediatric Medicines, Kansallinen lastenlääkkeiden tutkimusverkosto.

Taulukko 3. FINPEDMED-verkoston toiminnalliset luvut 2007–2012. Tiedot ovat lokakuun 2012 lopulta.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Yhteensä
Uusia tutkimuksia koskevat kyselyt*	1	5	14	21	15	16	14**	86
Perutut/ei-toteutetut tutkimukset	1	3	12	18	14	10 + 3**	5 + 9**	63 + 12**
Kyselyihin löytyneet tutkijat	0	9	17	40	17	15	37	
Kyselyihin toteutuneet vastineet	0	2	7	8	6	8	9	40
Toteutuneet ja toteutuvaksi oletetut tutkimukset	0	2	2	3	1	3 + 3**	9**	11 + 12**
Asiantuntijatehtävä- tai konsultaatiopyynnöt	0	3	4	2	4	7	8	28
Toteutuneet asiantuntijatehtävät tai konsultaatiot	0	2	1	1	3	6	8	21

* Ei sisällä rokotetutkimuksia

** Prosessi kesken

Viidessä tarjouksessa kysely koski IV-vaiheen tai diagnostisia tutkimuksia, jotka eivät ole verkoston ydin-toimintaa. Kyselyistä 16 ei kiinnostanut tutkijoita. Yhdeksässä kyselyssä (10 % kaikista) havaittiin ongelmia tutkimussuunnitelmassa tai hoidon soveltuvuudessa ehdotettuun sairauteen. Tällaisten kyselyjen osuus on huolestuttavan suuri.

Verkoston asiantuntijat ovat kommentoineet tutkimussuunnitelmia sekä antaneet muita vastineita kuten toteutettavuus selvityksiä yhteensä 40 hankkeessa. Lisäksi on annettu 21 erillistä konsultaatiota ja asiantuntijaläusuntoa (taulukko 3).

Mitä lastenlääketutkimuksille tapahtuu tulevaisuudessa?

EU:n lastenlääkeasetus ei voi pakottaa teollisuutta lastenlääkkeiden kehittämiseen. Lääkeyhtiöiden tulisi pyytää lisää asiantuntija-apua varhaisessa lääkekehityksen vaiheessa. Tarvitaan lisää yhteistyötä tutkijoiden, potilasjärjestöjen, teollisuuden ja viranomaisten välillä. Tarvitaan myös täydentävää ohjeistusta, lisäkoulutusta ja prosessien hiomista, kun tähän mennessä käsiteltyjen, lähes 1 300:n ja kumulatiivisesti lisääntyvien PIP-ohjelmien tutkimukset alkavat toteutua. Tilanne on sama koko Euroopassa.

Kun lääketeollisuuden rahoittamat tutkimukset siirtyvät edullisemman kustannustason maihin, myös lasten tutkimukset voivat siirtyä ja samalla lisätä eettisiä ongelmia. Tutkimukset voidaan tehdä Euroopan tai USA:n ul-

kopuolisissa maissa niin, että saadaan lainsäädännölliset kannustimet myyntiluvulle. Osallistujamaiden lapset eivät kuitenkaan hyödy uusista lääkkeistä tai tutkimusten tuloksista, kun tutkimusten tietoja ei myyntiluvan jälkeen siirretä näihin maihin.

Tutkimusten määrät nousevat hitaasti seuraavien vuosikymmenten aikana. Euroopan komissio arvioi ase-tuksen vaikutusta vasta 10 vuoden jälkeen vuonna 2017. Suomella on mahdollisuus toimia edelläkävijänä ja tarjota osaamista lasten lääketutkimuksiin. Lääkäritutkijoiden ja tutkimushoitajien lisäksi tarvitaan myös muiden tieteenalojen kuten farmasian asiantuntijoita.

Tarvitaan myös rahoitusta sekä hyviä ja kauaskantoisia päätöksiä, jotka tukevat kliinistä tutkimusta osana julkista terveydenhuoltoa. ■

Kirjallisuutta

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. www.ema.europa.eu.

European Medicines Agency with its Paediatric Committee. 5-year report to the European Commission (EMA/428172/2012). ec.europa.eu.

*Hoppu K, ym. The status of paediatric medicines initiatives around the world – what has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(1): 1–10.*

*Raymond AS. Regulatory aspects of drug development in children: change and resistance to change. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 3(5): 593–5.*

Lisätietoja FINPEDMEDistä: www.finpedmed.fi