

Lääkkeiden tehon ja turvallisuuden valvonta

Uuden lääkkeen kehittelyn vaiheet

Uusien lääkehoitojen kehittäminen, tutkiminen ja soveltaminen on keskeinen ja jatkuvasti edistyvä terveydenhuollon osa-alue. Uuden lääkkeen farmakodynaamiset, farmakokineettiset ja toksikologiset sekä karsinogeenisuuteen ja lisääntymiskykyyn kohdistuvat tutkimukset suoritetaan yleensä eläimillä ja mutageenisuus ja farmaseuttiset tutkimukset *in vitro* -testein. Kun näistä perustutkimuksista on saatu riittävästi tietoa, uusi lääke pääsee klinisiin lääketutkimuksiin. Tällöin määritellään sen hyödyt, kliiniset käyttöaiheet ja mahdolliset haittavaikutukset.

Tieteellisiin tutkimuksiin pohjaavan dokumentaation perusteella ratkaistaan lopulta, otetaanko lääke käyttöön ja myönnetäänkö sille myyntilupa. Tämän arvioin suorittaa lääkevalvonnasta vastaava terveysviranomaisen kuultuaan sitä ennen alan asiantuntijoita. Lääkkeen tultua käyttöön sen tehon, pitkäaikaisvaikutuksien, haittavaikutuksien, käytön ja markkinoinnin valvonta jatkuu. Edellä kuvattujen periaatteiden mukaisesti toimiva ja erityislainsäädäntöön perustuva lääkevalvonta on käynnistynyt kaikissa teollisuusmaissa viimeksi kuluneiden kolmen vuosikymmenen aikana, ja yhä useammat kehitysmaat ovat rakentamassa vastaavaa valvontajärjestelmää.

Miksi lääkevalvontaa tarvitaan?

Lääkekeksinnöt, lääkevalmisteiden teollinen tuotanto ja lääkehoitojen merkitys terveydenhuollossa ovat lisääntyneet poikkeuksellisen paljon viime vuosikymmeninä. Lääkkeiden tehokkuus ja vaikutuksen kohdistuminen itse sairauteen ovat parantuneet, lääkevalikoima on monipuolistunut ja lääkkeiden käyttöaiheita on rajattu yhä tarkemmin mm. turvallisuus- ja kustannussyistä.

Kokemukset ja tietoisuus lääkkeiden haittavaikutuksista ovat tehneet lääkkeiden hyötyjen ja haittojen puntaroinnin entistä tärkeämmäksi. Uusien valmistusmenetelmien, kuten bioteknologian, lisääntyvä käyttö ja lääketutkimuksen kohdistuminen eräisiin uusiin terveysongelmiin ovat nostaneet monet eettiset näkökohdat uudelleen

arvioinnin kohteeksi. Tällaisia ovat esimerkiksi terveisiin, mutta HIV-infektion riskiryhmiin kuuluviin kohdistuvat rokotetutkimukset, joissa rokotus tekee henkilön HIV-positiiviseksi. Nämä tutkimukset ovat mittava haaste lääkkeiden ja rokotteiden kehittäjille. Sama koskee niitä lääkkeitä, joita tarvitaan vanhusväestön kasvavan määrän tarpeisiin, lapsille ja harvinaisiin vielä tehokasta hoitoa vailla oleviin sairauksiin.

Voimassa olevan lääkelainsäädännön mukaan Suomessa lääkkeiden tehon, turvallisuuden, laadun, valmistuksen, jakelun, kulutuksen ja mainonnan valvonta kuuluu sosiaali- ja terveysministeriön alaiselle Lääkelaitokselle. Vuodesta 1995 alkaen on myös Euroopan Unionin säädöksillä ja toimitelillä vaikutuksensa lääkevalvontaan. Vastuu lääkevalmisteen moitteettomuudesta ja turvallisuudesta on viime kädessä kuitenkin aina lääkkeen valmistajalla.

Kansalliset säännökset lääkkeen myyntiluvasta

Uutta lääkevalmistetta saa myydä väestölle, luovuttaa kulutukseen tai ottaa lääkkeelliseen käyttöön vasta, kun Lääkelaitos tai Euroopan Unionin toimielin on myöntänyt valmistelle myyntiluvan. Myyntiluvan myöntämisen perusteista on säädetty lääkelain pykälissä 20–26, luvan peruuttamisesta pykälässä 27, markkinointitavoista pykälissä 91–94 ja myynnin kieltämisestä erityistapauksissa pykälässä 101. Myyntiluvan edellytyksenä on

- *tehokkuus* 1) että valmiste on todettu lääkkeenä tarkoituksenmukaiseksi
- *turvallisuus* 2) ettei valmistetta sen käyttötarkoitus huomioon ottaen voida pitää käyttäjälle vaarallisena
- *asianmukainen valmistus* 3) että valmiste täyttää farmakopean tai muut vastaavat sille asetettavat valmistusta ja laatua koskevat vaatimukset
- *tiedotus* 4) että valmisteen koostumus ja muut tiedot on asianmukaisesti ilmoitettu.

Lääkelain asettamat myyntiluvan myöntämisen edellytykset ovat siis lääkkeen osoitettu tehokkuus, turvallisuus, moitteeton laatu ja asianmukaiset pakkaustekstit. Myyntiluvan edellytyksiä koskevien säännöksiin sopeuttaminen EU:n säännöksiin merkitsi, että lääkevalmisteen hinnan kohtuullisuutta ei enää voida asettaa myyntiluvan myöntämisen edellytykseksi, ja tämä vuonna 1969 säädetty vaatimus on näin ollen poistettu vuonna 1995 lääkelaista. Hintojen ja niiden korotuksien sääntely on siirtynyt sairausvakuutuksen lääkekorvausjärjestelmän osaksi. Lääkkeen ottaminen korvausjärjestelmän piiriin edellyttää, että korvausperusteeksi esitettyä tukkuhintaa voidaan pitää kohtuullisena.

Myyntilupahakemuksen käsittely Suomessa

Lääkkeen myyntilupahakemus siihen liitettyine tieteellisine selvityksineen toimitetaan Lääkelaitoksen ja sen asiantuntijaelimen lääkelautakunnan tarkastettavaksi ja hyväksyttäväksi. Lautakunnan jäsenet edustavat lääketieteen eri alojen sekä farmasian ja oikeustieteen asiantuntemusta. Lääkelaitoksen on käsiteltävä sille jätetty asianmukainen myyntilupahakemus 210 vuorokauden kuluessa.

Ennen lautakuntakäsittelyä Lääkelaitoksen eri osastot arvioivat valmisteella suoritettujen farmakologisten ja toksikologisten tutkimuksien tulokset (farmakodynaamiset ja farmakokineettiset selvitykset, akuutti, subakuutti ja krooninen toksisuus, vaikutukset lisääntymiskykyyn, teratologiset, mutageenisuuteen ja karsinogeenisuuteen liittyvät tutkimukset ym.), farmaseuttisten selvityksien ja kliinis-farmakologisten tutkimusten tulokset sekä näissä havaitut haittavaikutukset, lääkkeelle esitetyt käyttöaiheet, annosteluohjeet, vasta-aiheet, muut erityisohjeet, pakkaustekstit jne. Lautakunta voi kuulla lisäasiantuntijoita tai velvoittaa valmistajan toimittamaan lisäselvityksiä. Lautakunta päättää uuden lääkkeen myyntiluvan hyväksymisestä tai hylkäämisestä, samoin kuin jo markkinoille hyväksytyyn lääkkeeseen uusista käyttöaiheista ym. esitteen muutoksista tai valmisteeseen myyntiluvan peruuttamisesta.

Myyntilupaan voidaan liittää ehtoja. Lääke voidaan määrittellä vain lääkärin antaman lääkemääräyksen perusteella myytäväksi ns. reseptivalmisteeksi, sen käyttö voidaan rajata vain sairaaloihin tai tiettyjen erikoislääkärien määrättäväksi. Rajoituksilla pyritään erityistä ammattitaitoa ja perehtyneisyyttä vaativan uuden lääkehoidon riskien minimoimiseen ja lääkityksen osuvuuden parantamiseen. Useimmiten kysymyksessä on uusi, lupaava mutta toistaiseksi vielä vähän käytetty lääke, jonka kaikkia ominaisuuksia ja vaikutuksia ei riittävästi tunneta.

Taulukossa 66-1 esitetään lääkevalmisteiden määrän kehitys sekä vuosittain anottut, hyväksytyt ja hylätyt myyntilupahakemukset. Vuonna 1975 säädettiin myyntilupahakemuksen käsittelymaksu, joka oli vuonna 1999 uusille vaikuttaville aineille 50 000 mk ja muille 20 000 mk. Myyntiluvan vuotuinen maksu vuonna 1999 oli 5 500 mk. Suomessa lääkevalikoima on jonkin verran runsaampi kuin eräissä muissa Pohjoismaissa (taulukko 66-2) mm. rinnakkaisvalmisteiden suuremman määrän vuoksi.

Taulukko 66-1. Myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden määrä sekä vuosittain haetut, hyväksytyt ja hylätyt myyntiluvat Suomessa vuosina 1964–1998.

Vuosi	Lääkevalmisteita kaikkiaan	Myyntilupahakemukset	Hyväksytyt hakemukset	Hylätyt hakemukset
1964	5 378	238	109	
1965	5 403	459	350	
1970	4 697	282	145	19
1975	3 815	273	173	22
1980	3 490	332	175	24
1985	3 736	300	275	66
1990	3 476	248	245	47
1994	3 658	194	308	48
1996	3 819	390	282	8
1998	4 431	101	269	5

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

Taulukko 66-2. Myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden määrä ja valmisteiden alkuperä Pohjoismaissa vuonna 1992.

Maa	Valmisteen alkuperä		Yhteensä
	Kotimainen	Ulkomainen	
Suomi	1 601	1 916	3 517 *)
Ruotsi	831	2 065	2 896
Norja	500	1 685	2 185
Islanti	235	1 555	1 808
Tanska			5 003

*) Vuonna 1994 vastaavat luvut olivat 1 214, 2 444 ja 3 658

Erityisluvut

Tavanmukaisesta myyntilupakäytännöstä poiketen Lääkelaitos voi erityisistä syistä myöntää luvan lääkevalmisteen luovuttamiseen kulutukseen yksittäistapauksissa. Kysymyksessä on tällöin yleensä lääke, joka ei ole Suomessa markkinoilla mutta jota yksittäinen potilas, terveyskeskus, sairaala tai tutkimus- ja hoitolaitos tarvitsee. Määrätessään tällaisen lääkevalmisteen lääkärin tulee esittää lääkemääräyksen liitteenä erityisperustelut lääkevalmisteen käytöllä. Vuonna 1998 myönnettiin tällaisia erityislupia noin 13 700.

Käytössä olevien lääkkeiden valvonta

Myyntiluvan muutokset ja peruutus

Lääkevalmisteen myyntilupa on voimassa viisi vuotta, ja hakemuksesta lupa voidaan uudistaa viideksi vuodeksi kerrallaan. Jos myyntiluvan saanut valmistetta halutaan muuttaa tai tekninen tai tieteellinen kehitys edellyttää lääkevalmisteen muuttamista, myyntiluvan haltijan tulee tehdä hakemus luvan muuttamiseksi. Hinnan muuttamiseksi ei EU-jäsenyyden voimaan tultua enää tarvita hakemusta.

Myyntiluvan haltija on eräissä tilanteissa myös velvollinen esittämään lääkevalmisteen muuttamista. Tekninen ja tieteellinen kehitys saattaa johtaa esimerkiksi valmisteen koostumuksen, valmistustavan tai laadunvalvontamenetelmien muutoksiin. Lääkevalmisteen käyttökokemusten kautta saadut tiedot voivat edellyttää esimerkiksi valmisteen käyttötarkoituksen tai annostuksen muuttamista, jolloin puolestaan valmistetta koskevaa esitettä on muutettava. Samanlaisen muutosketjun saattavat aiheuttaa mm. lääkevalmisteen sivuvaikutuksista tai käytön vasta-aiheista saadut uudet tiedot.

Lääkelaitos voi peruuttaa myyntiluvan, jos uusin tutkimuksin tai muutoin on voitu osoittaa, ettei luvan myöntämisen edellytyksiä

ERITYISLUVALLA SAATAVAT LÄÄKKEET

Lääkkeitä, joilla ei ole Suomessa voimassa olevaa myyntilupaa, ei voida käyttää ilman Lääkelaitoksen myöntämää kulutukseenluovutuslupaa eli erityislupaa. Hoitavan lääkärin hoitovastuu korostuu, kun hän määrää potilaalleen lääkettä, jolla ei ole myyntilupaa Suomessa. Tällöin lääkkeen kulutukseen luovuttajalla ja hoitavalla lääkärillä on vastuu myös lääkkeen laadusta.

Myyntilupamenettely takaa lääkkeelle tietyn laatu- ja turvallisuus- tason, joka kattaa hyväksyttävät farmaseuttiset sekä farmakologiset ominaisuudet. Lääkelaitoksen asiantuntijat arvioivat myyntilupahakemusta käsitellessään lääkkeeseen liittyvän dokumentaation. Jos lääkkeellä ei ole myyntilupaa, se voi johtua siitä, että valmistajalla ei ole ollut tarvittavaa dokumentaatiota lääkkeen tehosta, turvallisuudesta, laadusta tai käytöstä ja käyttöön liittyvistä varoitusmerkistä tai että lääke ei täytä myyntiluvan edellyttämiä tehokkuus-, turvallisuus- tai laatuvaatimuksia. Valmistaja voi antaa lääkevalmisteen myyntiluvan raueta myös taloudellisista syistä, jos luvan ylläpito ei enää ole valmistajalle lääkkeen vähäisen menekin takia taloudellisesti kannattavaa. Lääkelaitoksella on usein tiedossa, miksi jollekin lääkevalmisteen ei ole haettu myyntilupaa tai miksi lupaa ei ole myönnetty. Tämän tiedon perusteella Lääkelaitos pystyy arvioimaan ja antamaan luvan lääkkeen käytölle erityislupahakemuksessa nimetyssä tapauksessa ja hakemuksessa selvitettyillä sairaanhoidollisilla perusteilla, ottaen huomioon lääkevalmisteen käyttöön liittyvät haitat ja hyödyt.

Erityisluvan hakee lääkkeen kulutukseen luovuttava lääkehuoltoyksikkö (apteekki, sivuapteekki, sairaala-apteekki, tukkuliike tai lääketehdas). Hoitavan lääkärin on yksilöitävä lupahakemukseen lääkkeen valmistetietojen lisäksi lääkkeen käyttäjä ja käyttötarkoitus sekä perusteltava erityiset sairaanhoidolliset syyt, joiden takia hoitoon on käytettävä lääkettä, jolla ei ole myyntilupaa. Koska erityisluvan hakuprosessi kestää muutamia viikkoja, on lääkemääräys ja erityislupahakemus syytä toimittaa lääkehuoltoyksikköön ajoissa ennen suunniteltua lääkityksen aloittamista. Poikkeustapauksissa voidaan erityislupa saada myös nopeasti. Tällöin lupahakemus toimitetaan Lääkelaitokseen telefaksina ja siihen liitetään hoitavan lääkärin määrittelemä kiireellisyysperuste. Erityislupa on voimassa yhden vuoden myöntämispäivästään.

Apteekeissa voi olla myös joitakin lääkeaineita, joilla ei ole varsinaista lääkelain tarkoittamaa myyntilupaa eikä erikoislupaa; lääkelaitos on myöntänyt niille ns. määräaikaisen kulutukseen luovuttamisluvan. Lääkkeitä, joilla on määräaikainen kulutukseen luovuttamisluva, on Suomessa muutamia kymmeniä ja ne ovat pääosin myrkytysten hoitoon käytettäviä tai suppean potilasryhmän käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä (ks. taulukko).

Leena Roivas

Taulukko. Esimerkkejä lääkeaineista, joilla ei ole Suomessa lääkelain tarkoittamaa myyntilupaa mutta joille Lääkelaitos on myöntänyt määräaikaisen kulutukseenluovuttamisluvan.

Lääkevalmiste	Vaikuttava aine	Käyttötarkoitus
Amyylinitriitti	amyylinitriitti	myrkytysten hoito
Anticholium	fysostigmiini	myrkytysten hoito
Antizol	4-metyylipyratsoli	myrkytysten hoito
Bicillin-LA	bentsatiinipenisilliini	infektioiden hoito
Dapson	dapsoni	DH:n hoito
Digibind	digoksiinin IgG-va	myrkytysten hoito
Mucomyst	asetyylidiksteiini	myrkytysten hoito
Procaine Penicillin	prokaiinipenisilliini	infektioiden hoito
Viberatab	kyykäärmeen myrkyyn vasta-aine	kyyn pureman hoito

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

enää ole olemassa. Jos lääkevalmisteen epäillään sen käyttötarkoitus huomioon ottaen olevan käyttäjälle vaarallinen, Lääkelaitos voi peruuttaa väliaikaisesti myyntiluvan tarvittavien tutkimusten suorittamisen ajaksi. Tällaisista tutkimuksista aiheutuneet välittömät kustannukset voidaan määrätä kokonaan tai osittain myyntiluvan haltijan maksettavaksi.

Lisäksi Lääkelaitoksella on lääkelain 101. pykälän mukaan oikeus kieltää lääkkeen maahantuonti, valmistus, jakelu tai myynti sekä muu luovutus kulutukseen, jos ilmenee tai on syytä epäillä, että myyntiluvan myöntämisen tai rekisteröinnin edellytyksiä ei enää ole olemassa tai jos lääkkeen valmistukseen tai maahantuontiin liittyviä vaatimuksia ja velvoitteita ei ole täytetty.

Lääkevalvonta ja tiedostot

- *lääkevalmisteiden tiedosto*

Lääkkeiden käytön ja turvallisuuden seuraamiseksi Lääkelaitos ylläpitää useita tiedostoja.

Lääkevalmisteiden tiedosto sisältää täydelliset tiedot kaikista niistä lääkevalmisteista, joilla on voimassa oleva myyntilupa, samoin kuin valmisteista, jotka syystä tai toisesta eivät ole enää kaupan. Paitsi koostumukseen ja käyttötarkoitukseen liittyviä tietoja, tiedosto sisältää myös ne asiakirjat, jotka on esitetty myyntilupaa haettaessa, tai muutoksia siihen haettaessa.

- *haittavaikutusrekisteri*

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteriin lääkärit ilmoittavat lääkkeen käyttöön liittyneet epäilemänsä tai toteamansa haitalliset sivuvaikutukset. Rekisteri seuraa etenkin uusien lääkevalmisteiden sivuvaikutuksia, käsittelee sivuvaikutusilmoitukset ja palauttaa arvionsa lääkärille. Myös lääkkeen valmistajat saavat rekisteristä vuosittain palautteena raportin valmisteistaan tehdyistä ilmoituksista, kuitenkin ilman potilaan tai ilmoittaneen lääkärin tunnistetietoja. Haittavaikutusrekisteriä käytetään lääkevalmisteiden turvallisuuden valvontaan, ja vuosittain rekisteriin on saatu noin 500–600 ilmoitusta. Rekisteri liitettiin vuonna 1973 Maailman terveysjärjestön (WHO) kansainväliseen lääkkeiden haittavaikutusseurantaan, johon vuonna 1998 osallistui yli 50 jäsenmaata.

- *kulutuksen seuranta*

Yhdessä Kansaneläkelaitoksen kanssa Lääkelaitos seuraa lääkkeiden kulutusta valmistekohtaisesti ja julkaisee vuosittain Suomen lääketilaston. Seuranta käsittää myytyjen lääkepakkauksien ja -annosten määrän sekä niiden rahallisen arvon. Pohjoismaiden kesken on julkaistu muutaman vuoden välein vertailukelpoiset lääkekulutustiedot siten, että kullekin vaikuttavalle lääkeaineelle on määritelty vuorokausiannos (defined daily dose, DDD) ja vuodessa kulutettujen vuorokausiannosten lukumäärä on suhteutettu väestöön tuhatta asukasta ja vuorokautta kohti (DDD/1000 asukasta/vrk). Luku ilmoittaa siis promilleina sen osuuden kunkin maan väestöstä, joka teoriassa on käyttänyt päivittäin päiväannoksen kyseistä lääkettä.

Lääkeinformaatio

Lääkelaitoksessa toimii lääkeinformaatioyksikkö, joka seuraa lääkkeiden tarkoituksenmukaiseen, turvalliseen ja taloudelliseen käyttöön liittyvää informaatiota ja pyrkii yhteistyössä alan asiantuntijoiden kanssa edistämään sitä. Lääkeviranomaiset ovat jo yli 20 vuotta tuottaneet lääkäreille ja muulle terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattua lääkeinformaatiota sekä järjestäneet alan koulutustoimintaa. Toiminnan tarkoituksena on antaa lääkkeistä ja niiden tarkoituksenmukaisesta ja kustannuksia säästävistä käytöistä punnittua tietoa. Perinteinen julkaisu on ollut Kapseli, joka on suunnattu palvelemaan avohoidon lääkärin ja terveydenhuollon henkilöstön käytännön tietotarpeita. Tuoreinta tietoa lääkkeistä välittää lääkeinformaatiopalsta Suomen Lääkärilehdessä sekä Lääkelaitoksen informaatiopalkki TABU.

Kliiniset lääketutkimukset

Kliinisellä lääketutkimuksella tarkoitetaan ihmiseen kohdistuvaa tutkimusta, jolla selvitetään lääkkeen vaikutuksia ihmisessä sekä lääkkeen imeytymistä, jakautumista, metaboliaa tai erittymistä elimistössä (lääkelain 86. pykälä). Ennen kliinisen lääketutkimuksen aloittamista on lääkkeen valmistajan tai myyntiluvan haltijan tai tutkimuksen suorittavan lääkärin ja hammaslääkärin tehtävä ennakoilmoitus tutkimuksesta Lääkelaitokselle (lääkelain 87. pykälä). Lääkelaitoksen määräyksen (6/93) mukaan ilmoitus on tehtävä 60 vuorokautta ennen tutkimuksen aloittamista. Viime vuosina Lääkelaitokselle on tehty vuosittain noin 230–290 ilmoitusta kliinisistä lääketutkimuksista, ja niihin on arvioitu osallistuvan vuositasolla arviolta 20 000–30 000 tutkittavaa.

Lääkelaitoksen tehtävänä on valvoa kliinisiä lääketutkimuksia ja antaa niistä tarkempia määräyksiä. Lääkelaitos voi tarvittaessa määrätä kliinisen lääketutkimuksen keskeytettäväksi. Lääkelaitoksen määräämällä henkilöllä on oikeus tarvittaessa tarkastaa tutkimuspaikka ja tutkimusasiakirjat. Tämä on tarkoittanut käytännössä kliini-

- *ennakoilmoitus*

- *valvonta*

Taulukko 66-3. Ilmoitukset kliinisistä lääketutkimuksista faaseittain vuosina 1986–1998.

Vuosi	Faasi				Yhteensä
	I	II	III	IV	
1986	11	72	153	52	288
1988	25	51	158	40	274
1990	26	39	157	36	258
1992	52	54	139	34	279
1994	45	65	131	55	296
1996	53	56	138	63	310
1998	45	71	131	44	291

siin lääketutkimuksiin kohdistuvan tarkastustoiminnan käynnistymistä.

- *velvoitteet*

Lääkelaitoksen antamien yksityiskohtaisten määräyksien lisäksi velvoitetaan ottamaan huomioon Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus sekä EU:n klinisiä lääketutkimuksia koskevat ohjeet.

- *GCP*

Maailman terveysjärjestö (WHO) julkaisi vuoden 1993 lopussa klinisten lääketutkimuksien hyviä suoritustapoja koskevat ohjeet WHO Guideline on Good Clinical Practice (GCP) of Trials on Pharmaceutical Products. Nämä ohjeet ovat sopusoinnussa voimassa olevien kansallisten tai alueellisten GCP-ohjeiden kanssa (kuten EU:n, Yhdysvaltojen, Japanin, Australian ja Kanadan), mutta sisällöltään WHO:n GCP-ohjeet ovat huomattavasti yksityiskohtaisemmat ja laajemmat. Ohjeet käsittelevät kattavasti klinisiin lääketutkimuksiin liittyviä eettisiä säännöksiä, tietoon perustuvan suostumuksen hankkimista tutkimushenkilöltä, eettisen toimikunnan tehtäviä, tutkijan, toimeksiantajan (sponsorin), monitorin ja lääkevalvontaviranomaisen velvollisuuksia, haittavaikutuksien seuranta ja ilmoittamista, salassapitovelvollisuuksia, tutkimushavaintojen rekisteröintiä, tilastollisia menetelmiä, laadun valvontaa, tutkimuslääkkeiden käsittelyä sekä tutkimustuloksien raportointia. WHO:n GCP-ohjeita voidaan soveltaa maissa, joissa ei ole vielä omia säännöksiä klinisistä lääketutkimuksista tai niiden hyvistä suoritustavoista. EU-maita koskeva GCP-direktiivi oli vuonna 2000 valmisteluvaiheessa.

Lääkkeen myyntilupajärjestelmä EU:ssa

Euroopan talousalueesta tehdyn sopimuksen (ETA-sopimus) voimaantulo vuonna 1994 ja Suomen EU-jäsenyyden toteutuminen vuonna 1995 muuttivat lääkelainsäädännön ja lääkevalvonnan säännökset ja toimintaperiaatteet vastaamaan Euroopan Unionin säädöksiä. Niiden mukaan vuoden 1995 alusta tuli voimaan kolme vaihtoehtoista myyntilupajärjestelmää. EU soveltaa sekä ns. keskitettyä että vastavuoroisen tunnustamismenettelyn järjestelmää. Lisäksi voimassa ovat vuoteen 1998 asti kansalliset myyntiluvan myöntämisyjärjestelmät. Siirtymävaiheen jälkeen kansallista järjestelmää voidaan soveltaa vain kyseisessä maassa myytäviin ja markkinoitaviin lääkevalmisteisiin.

- *keskitetty myyntilupajärjestelmä*

EU:n keskitetty myyntilupajärjestelmä myöntää myyntiluvan tai voi antaa hylkäävän päätöksen, joka on voimassa koko EU:n alueella. Keskitettyä järjestelmää on pakko käyttää bioteknologisesti tuotettujen lääkevalmisteiden myyntilupakäsittelyssä, mutta lääkkeen valmistajan niin halutessa keskitettyä järjestelmää voidaan soveltaa myös muihin innovatiivisiin eli huomattaviin uusiin lääkekeksintöihin. Hakemus jätetään Euroopan lääkearviointivirastolle, joka sijaitsee Lontoossa. Kun hakemuksen tieteellinen arviointi on saatu virastossa valmiiksi, tieteellisen lääkevalmistekomitean (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) päätös saatetaan

66. Lääkkeiden tehon ja turvallisuuden valvonta

myyntiluvan hakijan, komission ja jäsenmaiden tietoon. Varsinainen myyntiluvan myöntäjä on EU:n komissio, joka CPMP:n mielipiteen lisäksi ottaa huomioon asiaan liittyvät hallinnolliset, tekniset ja lainsäädännölliset seikat. Jokaisella EU:n jäsenmaalla on komiteassa 2 edustajaa ja komiteassa on 30 jäsentä.

Vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä, jota sovelletaan tällä hetkellä valtaosaan lääkkeitä, noudatetaan myönnetyn myyntiluvan keskinäisen tunnustamisen periaatetta. Hakija voi pyytää jäsenmaata tunnustamaan toisessa jäsenmaassa tehdyn kansallisen myyntilupapäätöksen sellaisenaan. Vuoteen 1998 oli voimassa siirtymävaihe, jolloin hakija voi hakea myyntilupaa samanaikaisesti useassa jäsenmaassa ja käyttää mahdollisen tunnustamisen pohjana valitsemansa maan päätöstä. Siirtymävaiheen jälkeen voi myyntilupaa hakea ainoastaan yhdestä maasta, minkä jälkeen tämän maan päätöstä on käytettävä tunnustamismenettelyn lähtökohtana kaikissa muissa jäsenmaissa, joihin valmiste halutaan markkinoida.

Jos jokin jäsenmaa ei tunnusta myyntilupaa 90 päivän kuluessa eikä asiaan saada neuvotteluin ratkaisua, ongelma alistetaan Euroopan lääkearviointiviraston ratkaistavaksi. Lopullinen päätös alistetaan vielä EU:n komission ratkaistavaksi, ja sitä avustaa tässä lääkevalmistekomitea. EU:n toimielimien päätös on sen jälkeen jäsenmaita sitova. Euroopan myyntilupajärjestelmä tähtää lääkkeiden yhteismarkkinoihin. Se edistää lääkevalmisteiden vapaata liikkuvuutta yhteisön alueella, samalla kun se korostaa kansanterveyden turvaamista. Toimiessaan ideaalisesti järjestelmä mahdollistaa laadultaan moitteettomien, turvallisten ja tehokkaiden lääkkeiden vapaan liikumisen Euroopan yhteismarkkinoilla.

Lääkkeen myyntiluvan muuttamista koskevat asiat käsitellään myös lääkearviointivirastossa. Lääkkeen kauppaan tuonnista vastaava henkilö on velvollinen ilmoittamaan virastolle, komissiolle ja jäsenmaiden viranomaisille kaikista uusista lääkkeen haittojen ja hyötyjen arviointiin liittyvistä seikoista sekä erityisesti jonkin maan tekemästä luvan peruuttamista tai rajoittamista koskevasta päätöksestä.

Lääkkeen myyntiluvan peruuttamisesta tai lääkkeen käytön kieltämisestä päätetään samalla tavoin kuin myyntiluvan myöntämisestä. Jäsenmaiden viranomaiset ovat velvollisia ilmoittamaan komissiolle ja lääkevalvontakomitealle seikoista, jotka edellyttävät toimenpiteisiin ryhtymistä. Jäsenvaltio voi kuitenkin terveyden tai ympäristön suojelelun vaatimissa kiireellisissä tapauksissa kieltää lääkkeen käytön alueellaan väliaikaisesti jo ennen komission päätöstä.

Lääkkeiden haittavaikutuksien seurantajärjestelmä on perustettava EU:n säännösten mukaan jokaiseen jäsenvaltioon. Siinä kerätään tietoja paitsi lääkkeen haittavaikutuksista, myös lääkkeen käytöstä ja väärinkäytöstä. Tätä varten myös lääkkeen myyntiluvan haltijalla ja lääkkeen markkinoijalla tulee olla haittavaikutuksien seurannasta vastaava henkilö. Myyntiluvan haltijan tietoon tulleista vakavista haittavaikutuksista on ilmoitettava 15 päivän kuluessa viranomaisil-

- *vastavuoroinen tunnustamismenettely*

- *myyntiluvan muuttaminen*

- *peruutus, kieltäminen*

- *seurantajärjestelmä*

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

Taulukko 66-4. Euroopan yhteisen hyväksymismenettelyn kautta Suomessa käyttöön tulleiden uusien lääkkeiden lukumäärät vuosina 1996–1998.

Vuosi	Tunnustamismenettely		Keskitetty menettely		Yhteensä
	Hyväksytyt	Hylätyt	Hyväksytyt	Hylätyt	
1996	65	0	28	0	93
1997	119	0	26	0	145
1998	161	0	43	0	204

le. Kaikista epäillyistä haittavaikutuksista on pidettävä luetteloa ja tiedot on määrääjain toimitettava viranomaisille.

Uudet lääkkeet EU:sta Suomeen

EU-jäsenyyden myötä uusien innovatiivisten lääkkeiden arviointi ja hyväksyntä tapahtuu vähenevässä määrin Suomessa. Tunnustamismenettelyssä lääkkeen tehon ja turvallisuuden arvioinnin on tehnyt jokin muu EU:n jäsenmaa ja Suomi tunnustaa eli hyväksyy tämän arvioinnin ja samalla myyntiluvan. Keskitetyssä menettelyssä EU:n lääkevalmistekomitean hyväksymä ja EU:n komission vahvistama myyntilupa tulee sellaisenaan voimaan Suomessa kuten koko EU:n aluella. Taulukosta 66-4 selviää, että esimerkiksi v. 1998 jo yli 200 lääkevalmistetta tuli Suomessa käyttöön Euroopan yhteismenettelyn kautta.

Juhana E. Idänpään-Heikkilä