

Gyermekek gyógyszeres kezelésének hiányosságai, ezek okai, az Európai Tanács és Parlament intézkedései a problémák orvoslására
Borvendég János dr.

Az új potenciális gyógyszerek klinikai vizsgálata mind szakmai, mind etikai szempontból szigorúan szabályozott. A szabályozás nemcsak Európa országaira vonatkozik, hanem gyakorlatilag kiterjed a világ minden országára, ahol a vizsgálatokat GCP szerint végzik. Ennek ellenére mind a szak-, mind a laikus médiában gyakran jelennek meg olyan vélemények, amelyek a klinikai vizsgálatok korrektségét mindkét szempontból megkérdőjelezzik. Különösen kényes és sokak által vitatott kérdés a gyermekeken végzett gyógyszervizsgálatok szükségessége.

64

Mind szakmai, mind etikai okok miatt nagyon nehéz feladat gyermekeken gyógyszerklinikai vizsgálatokat végezni. Ennek az a következménye, hogy a gyógyszerek gyermekgyógyászati alkalmazása, bár országoként eltérő mértékben, de mindenesetre nagyon gyakran szabálytalanul vagy akár megalapozatlanul történik. Előfordul, hogy a gyógyszer hivatalosan elfogadott, tehát evidencián alapuló alkalmazási előírásában a gyermekgyógyászati indikáció egyáltalában nem szerepel.

Jobb esetben, azért mert hiányzik vagy hiányos a szerrel szerzett gyermekgyógyászati tapasztalat, rosszabb esetben bizonyos állatkísérletes vagy más adatok arra utalnak, hogy a szer gyermekeken történő alkalmazása rájuk nézve ártalmas lehet.

Az is gyakran előfordul, hogy a forgalomban lévő gyógyszerforma nem alkalmas arra, hogy a szert kisgyermeken alkalmazzuk. Ezért a gyárilag elkészített gyógyszert gyógyszerárban magisztrális készítménnyé kell alakítani.

Miért is van szükség arra, hogy gyermekeken gyógyszervizsgálatokat végezzünk?

Gyakran hangoztatott, de talán nem kellően tudatosodott vélemény, hogy a gyermek nem „miniaturizált felnőtt”.

Ennek a megállapításnak számos magyarázata és következménye van.

Így a gyermekeken megjelenő felnőtt betegségek dinamikája, lezajlása eltérő lehet.

A gyógyszerek sorsa a szervezetben, azaz a hatóanyag farmakokinetikája, ezen belül metabolizmusa kiskorúakban jelentősen különbözhet a felnőttekétől. Az optimális napi dózis, dozírozás megállapítása csak gyermekekben történhet, hiszen gyakran látjuk, hogy a testtömegegységre számított hatásosság, továbbá a mellékhatások súlyossága, incidenciája különbözhet a felnőttekben észleltektől.

Végül számos olyan genetikai rendellenességet ismerünk, amelyek csak kiskorúakban jelentkeznek.

Gyermekeken azonban, mint azt már említettem, nehéz feladat klinikai vizsgálatokat végezni. Mindenek előtt az etikai problémákat kell megemlíteni.

Biztosítható-e gyermekeken a Helsinkai Nyilatkozat legfontosabb principiumának az önkéntesség elvének maradéktalan követése?

A kiskorúak etikai szempontból sérülékeny személyek, jogilag cselekvőképtelennek minősülnek.

Klinikai vizsgálatba történő bevonásuk csak akkor jogszerű, ha ahhoz törvényes képviselőjük, vagyis a szülők is beleegyezésüket adják. 14 éves kor felett a beleegyező nyilatkozatot a gyermeknek is alá kell írnia. Ajánlatos természetesen már 10-14 éves korú gyermek együttműködését is megnyerni, ezért a vizsgálat lényegét értelmi szintjének megfelelően neki is el kell magyarázni pedagógiai gyakorlattal rendelkező szakembernek.

De még ilyen feltételek mellett is hogyan várhatjuk el egy gyermektől, hogy a vizsgálat haszon/kockázat arányát felfogja, hiszen számára a kockázat nem a távoli jövő veszélye, hanem az, hogy holnap megszúrják, vagy más kellemetlenség éri.

Természetesen az indikációtól, a betegség súlyosságától, a rendelkezésre álló törzskönyvezett készítmények várható hatásától vagy hatástalanságától nagymértékben függ, hogy a szülők végül is beleegyezzenek-e abba, hogy gyermekükön egy új kevésbé ismert szer hatását vizsgálják.

Ismert alternatív kezelés lehetősége esetén azonban nem könnyű sem a szülőnek, sem az orvosnak eldönteni azt, hogy a gyermek bekerüljön-e egy kontrollált klinikai vizsgálatba vagy sem.

Szakmai etikai kérdés, hogy végezhető-e gyermekeken placebo kontrolllos vizsgálat.

A gyógyszer-törzskönyvező hatóságok azonban nem ritkán ragaszkodnak placebo kontrollos vizsgálat eredményeihez, hiszen e nélkül sem a készítmény hatásossága, sem mellékhatás profilja nehezen vagy egyáltalán nem határozható meg. De etikai kérdést vet fel az egyes vizsgálati csoportba való besorolás, azaz a randomizáció is.

A randomizációval ugyanis a kezelőorvos fontos jogáról, illetőleg kötelezettségéről mond le.

Egyrészt feladja azt a jogát, hogy a terápia megválasztásáról maga döntsön, másrészt azt a kötelességét, hogy kis betegek számára az általa legjobbnak tartott megoldást, terápiát válassza. Ez bizonyos mértékű tekintélyvesztéssel jár az aggódó szülőkkel szemben.

Technikai problémát jelenthet a gyógyszer pontos adagolása, a vérvételek, bizonyos diagnosztikus vizsgálatok elvégzése, a gyermek állapotának folyamatos kontrollálása stb.

Komoly gondot okozhat a betegek toborzása.

Etikai szempontból még akkor is aggályos gyermekotthonokban történő toborzás, ha törvényszerűen valamennyi kis lakónak van kijelölt törvényes képviselője, gyámja.

Családban élő gyermekek ellenőrzése, ápolása, táplálása, szociális helyzete viszont jelentősen különbözhet, ami természetesen befolyásolja a kezelés kimenetelét.

Magas lehet a vizsgálatból való kiesés (drop out) aránya, hiszen ha a gyermek állapotának javulása elhúzódó, a szülő hamar bizonytalanná válik az új eljárás várható sikerével szemben, és beleegyező nyilatkozatát visszavonja.

Meg kell azonban azt is állapítani, hogy bizonyos mértékű érdektelenség tapasztalható a gyermekgyógyászati vizsgálatok iránt az előállító részéről is. Ennek alapvetően az az oka, hogy gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokat nehéz és költséges tervezni, kivitelezni, végzésük számos kockázattal jár és a várható forgalom nem olyan jelentős, hogy az az összeg, amit a szponzoroknak erre költeni kell, rövid idő alatt megtérüljön.

A fentiekben elmondottak dacára mégis fel kell vetnünk azt a kérdést, hogy mi az etikusabb magatartás: eltekinteni a gyógyszerek gyermekeken történő vizsgálatától, vagy vállalni azt a kockázatot, hogy a rendelt gyógyszer bizonyító erejű eredmények hiányában a javasolt dózisban hatástalan, vagy éppen már toxikus hatásokat vált ki.

Az elmúlt évtizedben világossá vált mind az Egyesült Államok, mind az Európai Unió e témában involválódó szakemberei számára, hogy a gyógyszerek gyermekgyógyászati alkalmazásában tapasztalható veszélyes tendenciák miatt a jelenleg kialakult helyzet tarthatatlan, és hathatós intézkedéseket kell hozni a gyermekgyógyászatban felhasználásra kerülő szerek vizsgálatának elősegítésére.

Új gyógyszerek esetében a gyógyszer előállítók számára kötelezővé kell tenni a szer gyermekeken történő vizsgálatát is. Ennek megtörténte legyen feltétele a készítmény törzskönyvezhetőségének. Persze a törvényhozók tudták, hogy egy ilyen intézkedés csak akkor hatáskor, ha a gyermekeken történő vizsgálatok elvégzése az előállító számára is előnyökkel jár. Ennek leghatásosabb megoldása az, ha az előállító anyagilag is érdekeltté válik a vizsgálatok elvégzésében.

Az Európai Tanács első kerekasztal konferenciáját e témában, 1997-ben tartotta.

A Tanácsi határozat 2000-ben, a rendelet javaslat 2004-ben született meg, majd a rendeletet az Európa Parlament 2006-ban megszavazta, és ez év január 26-án lépett hatályba. /Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/831/EC and Regulation (EC) No 726/2004/

E rendelet értelmében az Európai Gyógyszerügynökség (EMA)-n belül Gyermekgyógyászati Bizottságot (Paediatric Committee-PC) kell létrehozni.

A PC tagjai a következők legyenek:

- az EMA egyik legfontosabb bizottságának CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) 5 tagja;
- SAG (Scientific Advisory Group) kijelölt delegátusai, valamint;
- gyermekgyógyászati szakemberek és
- társadalmi csoportok, betegcsoportok képviselői.

A Gyermekgyógyászati Bizottság igen fontos feladatokat lát el majd.

Ezek a következők:

- a gyermekeken végzendő gyógyszervizsgálatok terápiás hasznosságának, azok veszélyeinek, vagyis a vizsgálat haszon/kockázat arányának értékelése;
- a szükségtelen vizsgálatok megjelölése;
- az új szer gyermekgyógyászati elfogadtatásának gyorsítása;
- az előállító által benyújtott gyermekgyógyászati vizsgálati-fejlesztési tervezet (Paediatric Investigation Plan) véleményezése;
- tudományos tanácsadás/vélemény gyermekgyógyászati terápiás kérdésekben.

Az előállító kötelezettségei, illetőleg jutalma 2007. január 26-a, azaz az új EU törvény érvénybelépése után.

– Új termék esetében a törzskönyvezés feltétele a PIP szerint végzett gyermekgyógyászati vizsgálatok eredményének benyújtása. Ezt a felnőtt betegekre vonatkozó törzskönyvezési kérelemmel kell az előállítónak benyújtania. Ez azonban történhet, egy a PC-vel egyeztetett későbbi időpontban is.

Mi a kérelmező jutalma?

Az előállító kérheti a termék szabadalmi védettségének 6 hónappal történő meghosszabbítását. Ez nagy forgalmú gyógyszer esetében bőven megtéríti azokat a költségeket, amit a szponzor a gyermekgyógyászati vizsgálatok elvégzésére fordít.

Régebben forgalomban lévő gyógyszer esetében a termék szabadalmi védettsége általában már lejárt. Ebben az esetben a termék gyermekgyógyászati vizsgálatát kérheti az előállító új típusú törzskönyvi kérelem formájában. (Paediatric Use Marketing Authorisation – PUMA).

A kérelem vonatkozhat új gyermekgyógyászati formára.

A gyermekgyógyászati vizsgálat elvégzését kérheti azonban a PC is. Valamennyi esetben a kérelmező jutalma 10 éves adatvédelem a termék gyermekgyógyászati alkalmazására.

Ritka betegség gyógyszereire (orphan drugs) is alkalmazható a fentiekben vázolt eljárás. Ennek feltétele, hogy a kérelmező a PC-vel egyeztetett vizsgálatok eredményeit értékelésre benyújtja a törzskönyvező hatóságnak.

Az előállító jutalma az, hogy az orphan gyógyszerek törvényesen biztosított 10 éves adatvédelme 2 évvel bővül. Erre abban az esetben is jogosult az előállító, ha a gyermekgyógyászati vizsgálatok eredménye negatív.

Új termék esetében a gyógyszer törzskönyvezése valamennyi országban kötelező.

Mi a PIP (Paediatric Investigation Plan)?

Gyermekgyógyászati vizsgálati terv. Ennek tartalmaznia kell a gyermekgyógyászati alkalmazásra(is) ajánlott új gyógyszer teljes gyermekgyógyászati fejlesztési tervét, részletezni kell a fejlesztés kronológiáját, és azokat az intézkedéseket, melyek bizonyítják a termék minőségét, biztonságos alkalmazhatóságát és hatásosságát.

A PIP hatálya a következő témákra, tevékenységekre terjed ki:

- gyermekgyógyászati gyógyszerforma kialakítása;
- preklinikai, klinikai vizsgálatok terve;

- a Pharmacovigilance program (a gyógyszer forgalomba hozatala után milyen módon, milyen eszközökkel kívánja az előállító a termék biztonságos alkalmazhatóságát monitorozni, követni);
- a fejlesztés folyamatának részletezése;
- a tervezett döntési pontok megjelölése;
- kivételes esetben a gyermekgyógyászati vizsgálatok mellőzésének vagy elhalasztásának indoklása.

A PIP benyújtása ugyanis mellőzhető, ha

- a terméknek nincs gyermekgyógyászati indikációja, azaz az adott betegség gyermekeken nem fordul elő;
- a gyógyszer alkalmazása gyermekeken veszélyes.

Mikor halasztható a PIP benyújtása?

- a felnőtteken történő vizsgálatok elhúzódása miatt a gyermekeken történő vizsgálat elkezdése késik;
- a benyújtó kérelmére;
- a szakértők véleménye szerint.

A PIP-t a PC-nek véleményezni kell.

A PIP-t a felnőtteken végzett P.K. vizsgálatok befejezésekor kell benyújtani. A PIP módosítható. A PIP elkészítésére irányelv készül.

A termék törzskönyvezésekor a PC véleménye a következő lehet:

- a PIP teljesült;
- teljesítése halasztható;
- a PIP mellőzhető;
- a PIP nem teljesült (a törzskönyvezés akadályos).

A PC további intézkedései:

- ingyenes tudományos tanácsadás gyermekgyógyászati vizsgálatok tervezésére, végzésére, a Pharmacovigilance rendszer kialakítására;
- európai adatbázis létrehozása, mely tartalmazza többek között az elvégzett gyermekgyógyászati vizsgálatok eredményeit;
- kutatási prioritások kijelölése;
- európai gyermekgyógyászati információs hálózat (network) létrehozása (gyermekgyógyászati szakértők, vizsgáló centrumok, akadémiai intézetek);
- szabadalommal már nem védett termékek gyermekgyógyászati vizsgálatának anyagi támogatása, vagy ennek megszervezése;
- forgalomba hozatal utáni intézkedések (pl. követő, biztonsági vizsgálatok tervezése, szervezése);
- kockázat csökkentő intézkedések, javaslatok fogantatásának csökkentése.

Epilógus:

Mint látjuk az Európai Unió és Parlament igen alaposan átgondolt rendelkezéssel kívánja elősegíteni a gyermekgyógyászati gyógyszeres terápia hatásosabbá, biztonságosabbá tételét.

A szabályozás logikus és előremutató. Kérdéses azonban, hogy az előállítók miképpen tudnak majd megfelelni ezeknek az elvárásoknak, követelményeknek. A felvetett etikai-, technikai problémák miatt a gyermekek klinikai vizsgálatba történő bevonása továbbra sem lesz könnyű feladat.

Ez pedig legalább annyira kulcskérdése a probléma megoldásának, mint olyan intézkedések foganatosítása, amelyek segítik a gyógyszer-törzskönyvezés feltételeinek megfelelő vizsgálatok végzését.

Janos Borvendég: *Deficiencies of pediatric pharmacotherapy, their origin and the measures of the European Council and Parliament to overcome the difficulties*

GYÓGYSZERISMERTETŐ KONFERENCIA

A Gyógyszerismertető Konferencia az OGYI és a Semmelweis Egyetem közös szervezésű akkreditált továbbképző tanfolyama („Új gyógyszerek ismerete” néven szerepel az Egyetem tanrendjében).

A Reklámfelügyeleti és Gyógyszerismertető Nyilvántartása Főosztály és a Beadványok és Módszertani Főosztály által negyedévenként szervezett tanfolyamok rendszeres látogatói: az OGYI gyógyszerismertetőin kívül kórházi főgyógyszerészek, a tisztifőgyógyszerészi- és a tisztigyógyszerészi kar, az országos intézetek, és az egyetemi gyógyszer-tárak főgyógyszerészei, valamint az egészségbiztosítási pénztárak és a társhatóságok képviselői. A továbbképzés iránt érdeklődnek a közforgalmú gyógyszertárakban és gyógyszercegnél dolgozó kollégák is.

A tanfolyamon való részvétel sikeres tesztvizsga esetén éves viszonylatban fedezi az előírt 50 pontos továbbképzési minimumot, mivel alkalmanként 16 kreditpont megszerzésére van lehetőség.

Díjtételek:

2006. évtől, a több évtizede megrendezésre kerülő továbbképzésen való részvétel feltételeiben változás történt. Egyetemi szervezési változások miatt az Országos Gyógyszerészeti Intézet a regisztrálásért és az akkreditálásért díj-fizetésre kötelezett. Ezért szükségessé vált részvételi díjak meghatározása az alábbiak szerint:

A tanfolyam részvételi díja alkalmanként (2 nap) és fejenként 25 000 Ft.

Kedvezményes díj: 8000Ft.

A kedvezményes díjra jogosultak: a kórházi gyógyszerészek, az ÁNTSZ tisztigyógyszerészei, a MEP- és az OEP gyógyszerészei. Az OGYI a saját alkalmazásában álló és a nyugalmazott gyógyszerismertetőinek a regisztrációs és akkreditációs költségeit átvállalja.

2007. évi konferencia időpontok:

március 20-20.

május 22-23.

szeptember 25-26.

december 11-12.

Jelentkezés:

Strausz Évánál a (06-1)-88-69-300/154 vagy a (06-1)- 88-69-480 telefon- illetve faxszámon vagy a strausz.eva@ogyi.hu e-mail címen.

FIGYELEM!

Az elektronikus regisztrációs rendszerbe való bejelentkezéshez kérjük megadni a **működési nyilvántartási számot** és a **diploma évét**, mert e nélkül nem érvényesíthető a jelentkezés.

a Szervezők