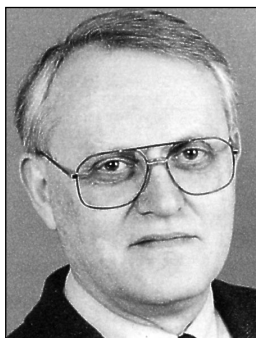


Læknar og skipulag lyfjamála



Magnús
Jóhannsson

Kannski finnst einhverjum eðlilegt að spyrja hvers vegna heilbrigðisyrfivöld séu að skipta sér af markaðssetningu lyfja. Fyrir því eru margar ástæður en sú mikilvægasta er að með því er reynt að tryggja gæði, öryggi og virkni lyfja og stuðla þannig að heilbrigði almennings. Áður en lyf er sett á markað þarf framleiðandinn að láta gera viðamiklar og dýrar rannsóknir á gæðum, öryggi og klínísku notagildi lyfsins. Niðurstöður rannsókna eru síðan vegnar og metnar af þar til bærum yfirvöldum með aðstoð sérfræðinga á viðkomandi sviði og að því loknu er komist að niðurstöðu um hvort heimila skuli markaðssetningu lyfsins. Fyrirkomulag af þessu tagi tíðkast í öllum löndum Evrópu og N-Ameríku og víðast hvar annars staðar í heiminum og almennt má segja að um það ríki sátt.

Lyfjaskráning hér á landi

Eftir margra ára umræður var ákveðið að taka upp skráningu lyfja á Íslandi árið 1965. Sett var á stofn Lyfjaskrárnefnd sem sá um framkvæmd málsins. Eftir þetta var ekki heimilt að markaðssetja lyf hér á landi nema að fengnu samþykki Lyfjaskrárnefndar og byggdist niðurstaða nefndarinnar á mati á gæðum, öryggi og klínísku notagildi viðkomandi lyfs. Þessi breyting á skipulagi lyfjamála gekk ekki átakalaust fyrir sig og voru margir læknar og lyfjafræðingar andvígir þessu og fannst það hefta frelsi sitt til að flytja inn og ávísa lyfjum. Samt voru Íslendingar á eftir öðrum þjóðum í Evrópu, Ameríku og víðar í þessum efnunum. Lyfjaskrárnefnd starfaði í um það bil tíu ár og var þá breytt í Lyfjanefnd ríkisins með nokkuð útvíkkuðu og breyttu starfssviði. Í samræmi við breytingar á lyfjalögum sem samþykktar voru á vorþingi árið 2000 er búið að sameina Lyfjanefnd ríkisins og Lyfjaeftirlit ríkisins í eina stofnun, Lyfjastofnun. Lyfjanefnd mun starfa áfram sem sérfræðinefnd innan vébanda Lyfjastofnunar með svipað verksvið og áður en ákvörðunarvald stofnunarinnar er nokkuð breytt. Hinn 1. janúar 2000 gekk í gildi samningur milli Evrópusambandsins (ESB) annars vegar og Fríverslunarbandalags Evrópu (EFTA-landanna Íslands og Noregs) hins vegar um aðild Íslands og Noregs að Lyfjastofnun Evrópu (EMEA). Frá þessum tíma gilda því í öllum aðalatriðum sömu reglur hér á landi um markaðssetningu lyfja og innan ESB.

Lyfjamál hjá Evrópusambandinu

Í stofnsáttmála ESB (65/65/EEC) er gert ráð fyrir náinni samvinnu ríkjanna í lyfjamálum. Þessi sam-

vinna var mjög lengi að komast af stað og tók ekki á sig núverandi mynd fyrr en með Lyfjastofnun Evrópu sem tók til starfa árið 1995 og heitir fullu nafni European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, skammstafað EMEA.

Skipulag lyfjamála hjá EFTA og ESB

Unnið var í mörg ár að samningnum milli Íslands og Noregs annars vegar og ESB hins vegar. Með honum gilda reglur ESB um lyfjamál einnig á Íslandi og Noregi og við eigum fulltrúa í stjórn Lyfjastofnunar Evrópu og í sérfræðinganefndum hennar. Sviss ákvað að vera ekki með í EES-samningnum og er því sér á báti í lyfjamálum V-Evrópu og staða Liechtenstein er ekki komin á hreint, þeir vilja tengjast Lyfjastofnun Evrópu en nán samvinna við Sviss flækir málin. Markaðssetning lyfja í löndum ESB er með þrennu móti:

- 1) Landsskráning er elsta fyrirkomulagið, þar sem hvert land fyrir sig fjallar um umsókn frá framleiðanda lyfs, óháð hinum löndunum.
- 2) Markaðssetning með gagnkvæmri viðurkenningu (Mutual Recognition eða MR). Þegar lyf hefur verið markaðssett í einu landi getur framleiðandi þess sótt um gagnkvæma viðurkenningu þeirrar markaðssetningar í einu eða fleiri öðrum löndum ESB. Upphaflega landið er þá kallað RMS (Reference Member State) og hin löndin CMS (Concerned Member States). Þessi aðferð er fljótverk og útheimtir ekki mikla vinnu og er nú algengasta aðferðin til markaðssetningar lyfja í Evrópu.
- 3) Lyf sem eru framleidd með nýrri tækni eða eru nýjung í lækningum eru markaðssett með miðlægum skráningum (Centralized Procedure) undir stjórn Lyfjastofnunar Evrópu.

Stofnanir og nefndir

Lyfjastofnun Evrópu og svipuð stofnun í Bandaríkjunum er sá hluti FDA (Food and Drug Administration) sem fjallar um lyfjamál. EMEA er þungamiðja þess nets sem tengir saman lyfjastofnanir landanna í ESB og sér um upplýsingaflæði og samræmingu vegna markaðssetningar lyfja og eftirlits. Lyf sem eru markaðssett með miðlægum skráningum heyra alfaríð undir EMEA, vinnan við lyf sem eru markaðssett með gagnkvæmri viðurkenningu er unnin með ýmiss konar aðstoð frá EMEA og það sem varðar öryggi allra lyfja eftir markaðssetningu heyrir einnig undir EMEA. Stofnunin hefur því eitthvað með öll lyf að gera, óháð því hvernig þau eru markaðssett. Undir

Höfundur er prófessor við læknaeild Háskóla Íslands, forstöðumaður Rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði og yfirlæknir hjá Lyfjastofnun.

handarjaðri EMEA starfar nefnd sem vinnur að markaðssetningu með gagnkvæmri viðurkenningu, þessi nefnd kallast MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group) og heldur fundi mánaðarlega og fulltrúi Íslands situr þessa fundi.

Á vegum EMEA starfa tvær stórar sérfræðinganevndir, önnur fjallar um mannalyf (CPMP) en hin um dýralyf (CVMP). Um CVMP verður ekki fjallað nánar hér. CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) er nefnd sérfræðinga sem fjallar um allt sem varðar miðlægt skráðu lyfin en einnig ýmislegt annað, einkum varðandi öryggi lyfja sem eru skráð með gagnkvæmri viðurkenningu eða landskráningu. Í CPMP eru tveir fulltrúar frá hverju landi og fulltrúar Íslands eru undirritaður og Sigurður B. Þorsteinsson læknir. Langflestir í þessari nefnd eru læknar en þar eru einnig nokkrir lyfjafræðingar. CPMP heldur venjulega ellefu formlega þriggja daga fundi á ári og tvo óformlega og yfirleitt skiptast íslensku fulltrúarnir á um að sækja þá. Umsóknunum lyfjaframleiðenda er skipt á milli aðildarlandanna og vinnan við mat umsókna fer öll fram hjá lyfjastofnun viðkomandi lands. Þar eru skrifaðar matsgerðir sem dreift er fyrir fundi CPMP. Allar ákvarðanir sem eru teknar af CPMP eru bindandi fyrir Ísland og sama gildir í raun um gagnkvæma viðurkenningu (MR) ef viðkomandi lyfjaframleiðandi hefur ákveðið að markaðssetja lyfið hér á landi. Öll miðlægt skráðu lyfin fá sjálfkrafa markaðsleyfi á Íslandi en markaðsleyfishafa er þó í sjálfsveld sett hvort hann setur viðkomandi lyf á markað hér á landi eða ekki. Undir CPMP starfa átta fastanefndir og ýmsar nefndir sem sinna tímabundnum verkefnum, en af fastanefndunum má nefna nefndir um lyfjagát (pharmacovigilance; mest aukaverkanir), gæði (quality; mest lyfja-gerðarfræði), öryggi (safety; eiturefnafræði og aðrar dýratilraunir) og klínískt notagildi (efficacy; mest meðferðarþrófanir). Þessar nefndir hittast reglulega og skila niðurstöðum sínum til CPMP.

Skjöl

Fyrir öll lyf sem fá markaðsleyfi eru samin nokkur grunnskjöl. Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC, Summary of Product Characteristics) geymir upplýsingar um ábendingar, frábendingar, skömmtun, nauðsynlegar varúðarráðstafanir, milliverkanir, aukaverkanir, verkunarhátt, lyfjahvörf og fleira. Þetta skjal er upphaflega samið af framleiðanda viðkomandi lyfs en er alltaf breytt verulega í meðförum CPMP þegar um miðlægt skráð lyf er að ræða eða hjá lyfjastofnunum einstakra landa þegar um MR-skráð eða landskráð lyf er að ræða. SPC er skjal sem hefur, eftir breytingar, fengið viðurkenningu yfirvalda og er opinbert skjal. Fyrir miðlægt skráðu lyfin er einungis til eitt SPC sem er birt á heimasíðu EMEA. Fyrir MR-skráð og lands-

skráð lyf getur verið munur á SPC milli landa, til dæmis varðandi viðurkenndar ábendingar, og sumar lyfjastofnanir birta þessi skjöl á heimasíðu sinni.

Matsgerðir yfirvalda á lyfjum eru yfirleitt ekki birtar opinberlega en á þessu er undantekning varðandi miðlægt skráðu lyfin þar sem samin er sérstök matsgerð sem birt er á heimasíðu EMEA (EPAR, European Public Assessment Report). Þessar matsgerðir eru þó aðeins birtar fyrir lyf sem fá markaðsleyfi, ekki fyrir þau sem er hafnað eða þegar umsóknin hefur verið dregin til baka af framleiðanda.

Upp úr SPC eru samin tvö skjöl, texti fyrir Sérlyfjaskrána og fylgiseðill (PIL, Patient Information Leaflet). Staðið er með ýmsu móti að sérlyfjaskrá í nágrennalöndum okkar en hér á landi hefur lengst af verið fylgt svipaðri stefnu og í Noregi og Svíþjóð. Textar í Sérlyfjaskrá eru í raun svolítið styttr SPC og nú er alla skrána að finna á heimasíðu Lyfjastofnunar þar sem hún er uppfærð reglulega. Fylgiseðill fylgir með öllum pakkningum sem afhentar eru sjúklingum og er hann stuttur útdráttur úr SPC á máli sem á að vera skiljanlegt almenningi. Framleiðandi gerir tillögu að fylgiseðli en hér gildir sama og um SPC að lyfjafyrirvöld gera breytingar og samþykkja textann í endanlegri mynd.

Skammstafanir

Í öllum skrifum um þessi mál er mikill frumskógur enskra skammstafana og hér er listi yfir nokkrar þær algengustu:

- CMS – Land sem tekur þátt í MR-skráningu (Concerned Member State)
- CPMP – Sérfræðinganevndin um lyfjaskráningu (Committee on Proprietary Medicinal Products)
- CVMP – Sérfræðinganevndin um skráningu dýralyfja (Committee on Veterinary Medicinal Products)
- EEA – Evrópska efnahagssvæðið (European Economic Area)
- EES – Evrópska efnahagssvæðið (íslensk skammstöfun)
- EMA – Lyfjastofnun Evrópu (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)
- EPAR – Evrópsk matsgerð um lyf (European Public Assessment Report)
- ESB – Evrópusambandið (íslensk skammstöfun)
- EU – Evrópusambandið (European Union)
- FDA – Matvæla- og lyfjastofnun Bandaríkjanna (Food and Drug Administration)
- GCP – Leiðbeiningar um gott verklag við klínískar rannsóknir (Good Clinical Practice)
- HoA – Forstjórar lyfjastofnana Evrópu (Heads of Agencies)
- ICH – Alþjóðleg samvinna lyfjastofnana og framleiðenda (International Conference on Harmonisation)
- MR – Skráning lyfja með gagnkvæmri viðurkenningu

(Mutual Recognition)

MRFG – Nefndin um skráningu með gagnkvæmri viðurkenningu (Mutual Recognition Facilitation Group)

PIL – Fylgiseðill (Patient Information Leaflet)

RMS – Viðmiðunarland við MR-skráningu (Reference Member State)

SPC – Samantekt um eiginleika lyfs (Summary of Product Characteristics; stundum skammstafað SmPC)

Netið

Hér er að finna ýmsar gagnlegar upplýsingar um starfsemi Lyfjastofnunar og um Sérlyfjaskrána, ýmis eyðublöð og tengingar í lög og reglugerðir varðandi lyfjamál. Á heimasíðunni eru enn fremur birtar fréttatilkynningar, aðvaranir vegna hættu sem upp kann að koma og ýmsar fréttir. Einnig má benda á upplýsingar um aukaverkanaskráningu lyfja og eyðublöð fyrir tilkynningar um aukaverkanir.

Þetta er heimasíða Lyfjastofnunar Evrópu með miklum upplýsingum um flest er varðar lyfjamál hjá Evrópusambandinu. Hér má nefna matsgerðir (EPAR), SPC fyrir miðlægt skráðu lyfin, ýmiss konar leiðbeiningar og reglur, ársskýrslur, fréttatilkynningar og opinberar yfirlýsingar, auk tenginga á aðra staði á netinu.

Heimasíða Heads of Agencies með tengingum í heimasíður allra lyfjastofnana á evrópska efnahagssvæðinu, auk margvíslegra annarra upplýsinga, meðal annars um lyf sem eru skráð með gagnkvæmri viðurkenningu (Mutual Recognition).

Heimasíða International Conference on Harmonisation en þar er að finna nýjustu útgáfur af reglunum um gott verklag við klínískar rannsóknir (GCP, Good Clinical Practice) og allar reglur sem unnar hafa verið á vegum ICH (til dæmis Good Laboratory Practice, Good manufacturing Practice) en þessar reglur eru í gildi á Íslandi.

Upplýsingaflæði til lækna

Margir læknar þurfa að hafa ýmiss konar samskipti við Lyfjastofnun og til að þau samskipti geti gengið sem greiðast fyrir sig er mikilvægt að allir geri sér grein fyrir hvernig að þessum málaflokki er staðið. Sem dæmi má nefna textana sem lýst var að ofan; oft er búið að leggja mikla vinnu í að fínþússa orðalag þannig að SPC og þar með texti í Sérlyfjaskrá og fylgiseðill komi réttum skilaboðum til þeirra sem textarnir eru ætlaðir, það er lækna, lyfjafræðinga og sjúklinga. Fræðsla lyfjastofnana til lækna er að flestra mati nauðsynlegt mótvægi við auglýsingar og málflutning lyfjaframleiðenda sem oft er einhliða og getur verið villandi. Hér er við ramman reip að draga vegna þess að lyfjaframleiðendur leggja mikla fjár-

muni í auglýsingar og kynningarstarfsemi af ýmsu tagi og munu stjórnvöld og lyfjastofnanir fæstra landa hafa mikla möguleika í þessari samkeppni um athygli lækna og annarra heilbrigðisstarfsmanna.

Sérlyfjaskráin er einfaldasta og þægilegasta aðferðin til að koma upplýsingum til lækna. Hún er til í bókarformi og er gefin út þannig einu sinni á ári en er einnig komin á netið og verður uppfærð þar mánaðarlega eða oftar.

SPC veitir oftast töluvert ítarlegri upplýsingar en Sérlyfjaskráin en er enn sem komið er ekki aðgengilegt læknum. Læknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn geta að sjálfsgöðu hringt eða sent tölvupóst til Lyfjastofnunar til þess að fá hlutlausar upplýsingar.

Ef upp koma hættulegar aukaverkanir eða annað mikilvægt varðandi öryggi lyfs er stundum ákveðið að framleiðanda beri að senda læknum bréf, „Kæri læknir bréf“ (dear dr. letter), til að vekja athygli á málinu og vara við hættu. Slík bréf eru stundum send öllum læknum en stundum einungis sérfræðingum í vissum greinum. Aðvaranir af þessu tagi eru einnig birtar í fréttabréfi og á heimasíðu Lyfjastofnunar.

Fyrir lyf sem eru miðlægt skráð má finna EPAR á netinu og fréttatilkynningar af ýmsu tagi eru birtar (meðal annars á netinu).

EMEA og CPMP gagnvart FDA

FDA í Bandaríkjunum er gamalgróin stofnun sem flestir kannast við en EMEA og sérfræðinganefndin CPMP eru nýjar og minna þekktar. Hins vegar eru ákvarðanir EMEA bindandi hér á landi og snerta okkur beint en ákvarðanir FDA hafa engin áhrif hér þó að þær geti vissulega verið áhugaverðar fyrir okkur. Afgreiðsla mála og framkvæmd þeirra er oft með ólíkum hætti vestan hafs og austan og skýringar á þeim mun eru yfirleitt ekki augljósar. Samstarf milli EMEA og FDA er ekki mikið og mætti að margra mati vera bæði meira og betra.

ICH

Skammstöfunin stendur fyrir International Conference on Harmonisation og er samvinna lyfjastofnana Evrópu, Bandaríkjana og Japan og samtaka lyfjaframleiðenda. Lyfjastofnanir Ástralíu, Nýja-Sjálands, Kanada og margra fleiri landa hafa tekið meiri eða minni þátt í þessari vinnu. Starfið á vegum ICH hefur að mestu farið í ýmiss konar samræmingaratriði, eins og nafnið gefur til kynna, og í að semja sameiginlegar leiðbeiningar og vinnureglur. Þær reglur frá ICH sem skipta mestu máli fyrir íslenska lækna eru reglur um gott verklag við klínískar rannsóknir (GCP). Þegar þessar reglur fá löggildingu hjá EMEA öðlast þær gildi hér á landi og öllum er skylt að fara eftir þeim. Lyfjastofnun hefur unnið samkvæmt GCP-reglum lengi, meðal annars við veitingu leyfa til klínískra lyfjarannsókna. Nýlega var gefin út ný reglu-

Lyfjastofnun:
www.lyfjastofnun.is

EMEA:
www.emea.eu.int

HoA:
www.medagencies.org

ICH:
www.ich1.org/html

gerð hjá ESB um lyfjarannsóknir og GCP (Directive 2001/20/EU) og í framhaldi af því þarf að semja nýja reglugerð á Íslandi um klínískar rannsóknir.

Lyfjastofnun og læknar

Mikilvægt er að samskipti lækna og Lyfjastofnunar séu sem best. Hlutverk stofnunarinnar er í raun að mestu leyti neytendavernd og í því sambandi er mikilvægt að stofnunin getur veitt læknum hlutlausar upplýsingar. Læknar ættu að kynna sér heimasíðu stofn-

unarinnar og þær upplýsingar sem þar er að finna og hægt er að hafa samband með því að senda tölvupóst eða hringja. Starfsfólk Lyfjastofnunar, undirritaður þar á meðal, er alltaf reiðubúið að veita þær upplýsingar og þá aðstoð sem kostur er hverju sinni.