

Šīs lapa ir mašīntulkota [Saite]. Mašīntulkojumos var būt kļūdas, kas var mazināt skaidrību un precizitāti; Ombuds neuzņemas atbildību par neatbilstībām. Lai iegūtu visuzticamāko informāciju un juridisko precizitāti, lūdzam skatīt šādus dokumentus. avota versija angļu valoda ir norādīta iepriekš. Lai iegūtu plašāku informāciju, lūdzam skatīt mūsu [valodu un tulkošanas politiku](#) [Saite].

Lēmums lietā 107/2020/EWM par riska mazināšanas pasākumiem saistībā ar grūtniecību, ko noteikusi Eiropas Zāļu aģentūra zālēm epilepsijas un bipolāru traucējumu ārstēšanai

Lēmums

Lietā 107/2020/EWM - Uzsākta {0} 16/04/2020 - Lēmums par {0} 20/08/2020 - Iesaistītā iestāde Eiropas Zāļu aģentūra (Nav konstatēta kļūda pārvaldībā) |

Lietā attiecās uz riska mazināšanas pasākumiem saistībā ar grūtniecību, kurus Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) noteica valproātam — zālēm, ko lieto epilepsijas un bipolāru traucējumu ārstēšanai. Šie pasākumi ietver tā saukto “grūtniecības novēršanas programmu”, kuras mērķis ir novērst valproāta lietošanu grūtniecības laikā, ņemot vērā risku auglim un bērniem, kuriem valproāta lietošanas laikā iestājas grūtniecība. Sūdzības iesniedzējs uzskatīja, ka formulējums “grūtniecības novēršanas programma” un šajā programmā lietotā terminoloģija ir aizskaroša un neatbilstoša.

EMA 2018. gadā pieņēma atjauninātus riska mazināšanas pasākumus, reaģējot uz pieaugošajām bažām par riskiem, kas saistīti ar valproātu, un to, ka pēc 2013./2014. gada pārskatīšanas, ko aģentūra veica pēc 2013./2014. gada pārskatīšanas, netika veikti pasākumi, lai brīdinātu attiecīgos veselības aprūpes speciālistus un viņu pacientus par riskiem, kas saistīti ar zāļu lietošanu grūtniecības laikā,

Ir konstatēts, ka plaši lietotās zāles, kas pirmo reizi tika laistas tirgū 1962. gadā, izraisa anomālijas ievērojamā skaitā augļu un, citos gadījumos, attīstības problēmas bērniem vēlākā dzīvē. Neskatoties uz to, ka ļoti agrīnās lietošanas dienās arvien vairāk pierādījumu par šādu risku, šīs zāles joprojām tika parakstītas sievietēm. Dažiem valproāta lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ar reizēm postošām sekām. EMA 2014. gadā ieteica pastiprināt brīdinājumus par valproātu saturošu zāļu lietošanu sievietēm un meitenēm. Tomēr pierādījumi par to, ka zāles tiek izrakstītas grūtniecēm, turpinājās, kā rezultātā EMA 2018. gadā pieņēma jaunus riska mazināšanas pasākumus.



Ombuds atzīst, ka tiem, kas vēlas bērnus, tas ir ievērojams briesmu avots, ka viņiem nepieciešamās zāles var radīt nopietnu risku auglim. Viņa arī apzinās traumas, kas rodas sievietēm, kurām iestājusies grūtniecība valproāta lietošanas laikā un kuras nejutās pietiekami informētas par riskiem. Turpmāko ietekmi gan uz viņiem, gan uz viņu ģimenēm nevar novērtēt par zemu. Tomēr ombuds uzskatīja, ka EMA ir skaidri un pienācīgi izskaidrojusi, kāpēc tā uzskata, ka jaunos riska mazināšanas pasākumos izmantotā terminoloģija ir samērīga. Ombuds secināja, ka EMA nav pieļāvusi administratīvas kļūmes. Tomēr saistībā ar EMA darbu riska samazināšanā viņa ierosināja, ka EMA varētu turpināt apsvērt nopietnās bažas par to, ka ir ziņots par to, ka aģentūras daudzie brīdinājumi par valproātu nav paziņoti saviem pacientiem, kā arī pienācīgi konsultēti. Šis jautājums neietilpst Ombuda pilnvarās, bet šajā sakarā Apvienotās Karalistes 2020. gada jūlija neatkarīgajā zāļu un medicīnisko ierīču drošuma pārskatā ir daudz, kas varētu būt būtiski. Uzticēšanās medicīnas pakalpojumu sniedzējiem ir ļoti svarīga veselības aprūpē, un slogu, kas rodas, izdarot pilnībā informētu izvēli par ārstēšanu, nevar atstāt tikai pacientu ziņā.

Sūdzības priekšvēsture

1. Valproātu saturošas zāles lieto epilepsijas un bipolāru traucējumu ārstēšanai un dažās ES dalībvalstīs — migrēnu. Šīs zāles pirmo reizi tika laistas tirgū 1962. gadā un tiek plaši lietotas. Tomēr gadu gaitā ir arvien vairāk pierādījumu par riskiem, ko rada valproāta lietošana grūtniecības laikā.

2. Ja pacients lieto valproātu grūtniecības laikā, pastāv risks, ka, bērnam augot, tas izraisīs fiziskas un garīgas anomālijas auglim un attīstības problēmas [\[1\]](#) [\[Saite\]](#).

3. **Reaģējot uz pieaugošajiem pierādījumiem par riskiem**, kas saistīti ar valproātu, Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) 2014. gadā ieteica pastiprināt brīdinājumus par valproātu saturošu zāļu lietošanu sievietēm un meitenēm [\[2\]](#) [\[Saite\]](#) 2017. gadā Francijas zāļu regulators lūdza EMA sākt oficiālu pārskatīšanu par šo ieteikumu efektivitāti un noskaidrot, vai varētu vai būtu jādara vairāk, lai novērstu vai mazinātu kaitējumu [\[3\]](#) [\[Saite\]](#).

4. **Šīs pārskatīšanas procedūras** ietvaros EMA Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) rīkoja apspriešanos ar ekspertiem un lūdza ieinteresēto personu viedokli, kas ietvēra pirmo atklāto uzklauvēšanu, ko organizēja PRAC. Atsauksmes lielā mērā atbalstīja daudz stingrākus riska mazināšanas pasākumus nekā tie, kas bija pieņemti iepriekš.

5. EMA 2018. gadā galu galā pieņēma jaunus riska mazināšanas pasākumus. Pasākumu mērķis ir izvairīties no valproāta iedarbības grūtniecības laikā, nodrošinot, ka valproāta lietošanas laikā pacienti ir pilnībā informēti par grūtniecības iestāšanās risku. Tie jo īpaši ietver šādus ierobežojumus un prasības:

Sievietes, kurām ir bērni un meitenes, nedrīkst sākt ārstēšanu ar valproātu, ja vien nav piemērota alternatīva ārstēšana.



Valproāta zāles nedrīkst lietot meitenes un sievietes, kas spēj dzemdēt bērnus, ja vien netiek ievēroti tā sauktās “grūtniecības novēršanas programmas” nosacījumi. Tie ir šādi:

- novērtējumu par katra pacientes grūtniecības iestāšanās iespējamību;
- pēc vajadzības pirms ārstēšanas uzsākšanas un tās laikā veikt grūtniecības testus;
- konsultācijas par valproāta terapijas riskiem un efektīvas kontracepcijas nepieciešamību visā ārstēšanas laikā;
- pārskats par speciālista veikto ārstēšanu vismaz reizi gadā; un
- jauna “riska apstiprinājuma veidlapa”, ko pacienti un zāļu izrakstītāji izmantos katrā šādā ikgadējā pārskatīšanā, lai apstiprinātu, ka ir sniegtas un saprastas atbilstošas konsultācijas.

6. Sūdzības iesniedzēja ir reproduktīvā vecuma sieviete, kas lieto valproātu epilepsijas ārstēšanai. Kopš jauno riska mazināšanas pasākumu pieņemšanas pacientiem, piemēram, viņai, ir jāpiesakās grūtniecības novēršanas programmā, lai saņemtu zāles.

7. Viņa sūdzējās EMA par jauno riska mazināšanas pasākumu terminoloģiju. Neapmierināta ar EMA atbildi, viņa vērsās pie ombuda.

Izmeklēšana

8. Ombuds sāka izmeklēšanu par EMA izmantoto terminoloģiju saistībā ar jaunajiem riska mazināšanas pasākumiem un par to, kā EMA izskatīja sūdzību.

9. Izmeklēšanas gaitā ombuds saņēma papildu piezīmes no sūdzības iesniedzēja. Viņa saņēma arī EMA rakstisko atbildi uz ombuda lūgumu sniegt papildu apsvērumus. Sūdzības iesniedzējam bija iespēja komentēt EMA rakstisko atbildi.

Ombudam iesniegtie argumenti

10. Sūdzības iesniedzējs uzskata, ka termins “grūtniecības novēršanas programma” nozīmē, ka programmas mērķis ir novērst sieviešu grūtniecību. Sūdzības iesniedzējs uzskata, ka nevienai regulatīvajai iestādei nav tiesību novērst grūtniecību; tā ir sievietes izvēle. Tādējādi šis termins ir ļoti aizskarošs, un ir nepieņemami, ka regulatīvā iestāde to lieto.

11. Sūdzības iesniedzējs arī kritizēja noteikumu, ka valproātu nedrīkst lietot meitenes un sievietes, kas var iestāties grūtniecības stāvoklī, ja vien tās neīsteno grūtniecības novēršanas programmu. Viņa apgalvoja, ka regulatīvajai iestādei nevajadzētu būt iespējai likt pacientam lietot zāles, kas maina dzīvi, tikai tad, ja tās atbilst šai programmai. Tas pats attiecas uz prasību lietot kontracepciju.

12. Viņa arī apgalvoja, ka prasība katru gadu parakstīt riska apzināšanās veidlapu ir pārmērīga. Vajadzētu pietikt ar to, ka pacients vienreiz paraksta veidlapu, lai reģistrētu, ka pacients ir sapratis riskus.



13. Sūdzības iesniedzēja paskaidroja, ka viņai nav šaubu par to, ka valproāta radītie riski nedzimušiem bērniem tiek labāk paziņoti EMA riska mazināšanas pasākumu kontekstā. Tomēr viņa ir nobažījies par EMA izmantoto terminoloģiju.

14. Visbeidzot, sūdzības iesniedzēja apstrīdēja to, kā EMA izskatīja viņas sūdzību. Viņa uzskatīja, ka EMA ir noraidoša un ka tās atbildē ir tikai izklāstīts, kā radās jaunie riska mazināšanas pasākumi, vienlaikus ignorējot viņas lūgumu mainīt terminoloģiju.

15. Savā atbildē ombudam EMA norādīja, ka jaunie riska mazināšanas pasākumi ir gan samērīgi, gan zinātniski pamatoti. EMA uzskatīja, ka to pamatā ir zinātniski pierādījumi par nopietno risku, ko valproāts rada nedzimušam bērnam, un nepieciešamība pēc efektīvākiem pasākumiem nekā 2014. gadā pieņemtie pasākumi. Jauno pasākumu pamatā bija plaša apspriešanās, tostarp atklāta uzklaušana, kurā piedalījās pacientu organizācijas un pacientu pārstāvji [\[4\]](#) [\[Saite\]](#).

16. Attiecībā uz jauno riska mazināšanas pasākumu efektivitāti EMA norādīja, ka ir daži neatkarīgi pētījumi, kas liecina par pozitīvu tendenci attiecībā uz valproāta lietošanu sievietēm ar "bērnu potenciālu" [\[5\]](#) [\[Saite\]](#).

17. EMA norādīja, ka tā nav saņēmusi citas sūdzības par terminoloģiju, kas izmantota jaunajos riska mazināšanas pasākumos.

18. EMA arī norādīja, ka tā sniedza plašas un detalizētas atbildes uz sūdzības iesniedzēja izvirzītajiem būtiskajiem jautājumiem. Atzīstot, ka sūdzības iesniedzējam ir jāizraisa problēmas, EMA uzskatīja, ka tā sniedza atbildes uz šiem būtiskajiem jautājumiem ļoti īsā laikā. EMA uzskata, ka tā visās saskarsmēs ar sūdzības iesniedzēju izmantoja pieklājīgu, cieņpilnu un informatīvu valodu.

Ombuda novērtējums

19. Eiropas Zāļu aģentūrai ir svarīga loma, lai nodrošinātu, ka mūsu lietotās zāles ir drošas un efektīvas. Daļa no šīs lomas ir apzināt un novērtēt zāļu radītos riskus un nodrošināt, ka par šiem riskiem tiek efektīvi informēti veselības aprūpes speciālisti un pacienti.

20. Lai informācija pacientiem būtu efektīva, tai jābūt skaidrai. Tas ir īpaši svarīgi, ja ar zālēm saistītajam riskam var būt negatīva ietekme uz dzīvi.

21. Ņemot vērā arvien pieaugošos pierādījumus par riskiem, kas saistīti ar valproāta lietošanu grūtniecēm, un pierādījumus, ka valproāta lietošanas laikā sievietes turpināja grūtniecību, ir pilnīgi saprotams, ka EMA ieteica pastiprināt pasākumus 2014. gadā un 2018. gadā. Sievietēm un viņu ģimenēm, kurām valproāta lietošanas laikā iestājusies grūtniecība un kuras pēc tam dzemdējušas valproāta iedarbības rezultātā ievainotus bērnus, ir bijusi ievērojama trauma.



22. Ombuds neapšaubā EMA zinātnisko un medicīnisko spriedumu. Ja pēc jautājuma pilnīgas izskatīšanas EMA izdara zinātnisku un medicīnisku secinājumu, ka ir vajadzīgi pastiprināti brīdinājumi un papildu riska mazināšanas pasākumi, ombuds šādu secinājumu neapstrīdēs. Tajā pašā laikā jebkurai valsts pārvaldei būtu jāsniedz paskaidrojumi par savām darbībām.

23. Šajā gadījumā ombuds konstatē, ka EMA ir paskaidrojusi sūdzības iesniedzējam, kāpēc tā uzskata jauno riska mazināšanas pasākumu pārskatīto terminoloģiju par samērīgu.

24. EMA arī paskaidroja, ka jaunie riska mazināšanas pasākumi ir tieši balstīti uz konsultācijā iesaistīto pacientu un ģimeņu ieteikumiem [6] [Saite].

25. EMA paskaidroja sūdzības iesniedzējam, ka “ *pacientiem ir tiesības uz atbilstošu ārstēšanu, bet šai ārstēšanai jābūt atkarīgai no viņu apstākļiem un tā, kas ir pieejams. Bērniem ir arī tiesības tikt aizsargātiem pret kaitējumu, ko varētu radīt viņu vecāku lietotie medikamenti. Saskaņoties ar pretrunīgām prasībām, regulatoriem ir jāmēģina pieņemt lēmumus par vislielāko labumu no lielākā skaita.* ” Tas liecina, ka EMA ir atzinusi attiecīgās konfliktējošās intereses un sarežģīto līdzsvarojumu, kas tai bija jāveic.

26. Ombuds arī atzinīgi vērtē grūtības skaidri sazināties ar indivīdiem ļoti atšķirīgos apstākļos. Brīdinājumiem par riskiem jābūt pietiekami skaidriem, lai pēc iespējas ņemtu vērā **visu pacientu** atšķirīgās vajadzības, kad runa ir par informāciju. Tas var nozīmēt, ka informācija uz iepakojuma un brīdinājumiem var būt detalizētāka, nekā to sagaida daži pacienti. Katram ārstam, parakstot valproātu un uzraugot tā lietošanu, ir jāņem vērā katra pacienta specifiskās informācijas vajadzības.

27. Lai gan sūdzības iesniedzējs šajā lietā uzskata, ka izmantotais formulējums ir patronizēts un neatbilstošs, EMA ir pārliecinoši paskaidrojusi, ka daudzas citas personas uzskatīja, ka agrākie brīdinājumi nav bijuši nepiemēroti un ka tā rezultātā redzēja nepieciešamību tos stiprināt. EMA norādīja, ka ir parādījušies pierādījumi, kas liecina, ka iepriekšējie — mazāk stingri formulētie — riska mazināšanas pasākumi attiecībā uz valproātu nav bijuši pietiekami efektīvi. Daudzi pacienti joprojām nebija pietiekami informēti par riskiem, un bērni tika pakļauti valproāta iedarbībai dzemdē, dažkārt ar visnopietnāko ietekmi uz dzīvi. Tādējādi EMA uzskatīja, ka ir vajadzīgi stingrāki riska mazināšanas pasākumi.

28. Ombuds saprot lielās ciešanas, ko tiem, kuri vēlas bērnus, var radīt tas, ka viņiem nepieciešamās zāles var radīt nopietnu risku auglim. Ar valproātu ārstētie apstākļi var būt mūža garumā, un ietekme uz sievietēm reproduktīvā vecumā var būt postoša. Lai gan šie riski ir skaidri jāpaziņo, komunikācija ir jāveic empātiski, atzīstot sievietes situācijas iespējamo nopietnību un izaicinošās izvēles, kas viņai var būt jāizdara, ja, kā dažos gadījumos, var nebūt piemērotas alternatīvas valproātam.

29. Ombuds uzskata, ka EMA ir apliecinājusi, ka tā ir jutīga pret iespējamām briesmām, ko varētu radīt šādi brīdinājumi. Tā organizēja atklātu uzklaušanu, lai uzklautu vecāku un to cilvēku bažas, kuri cieš no valproāta blakusparādībām. Turklāt savā sarakstē ar sūdzības iesniedzēju EMA ir skaidri paziņojusi, vienlaikus ņemot vērā viņas īpašo situāciju. Tomēr ir



saprotams, ka neviena saziņa — neatkarīgi no tā, cik labi tā ir iecerēta — nekad nevar ietvert pilnīgu izpratni par to sieviešu jūtām, kurām ir jāveic neiedomājami sarežģīta izvēle attiecībā uz savu veselību un iespēju iegūt bērnus. Ir arī saprotams, ka regulatīva valoda — noteikti un pienācīgi izteikta stingri un nepārprotami — sūdzības iesniedzējai varēja šķist kā iejaukšanās viņas personiskajā autonomijā. Valoda, kas, kā to apraksta EMA, ir “plašs lietojums” un “zinātnisko aprindu izpratne”, var atšķirīgi rezonēt ar neprofesionāliem cilvēkiem. Tomēr EMA ir pamatojusi tās izmantošanu un skaidri paskaidrojusi, ka, neraugoties uz pienācīgi sniegtajiem brīdinājumiem, jebkurš lēmums par ģimenes plānošanu joprojām ir tikai sievietes, nevis regulatora ziņā. Tādējādi EMA nav pieļāvusi administratīvas kļūmes.

30. Lai gan medicīniskais spriedums par precīzu riska līmeni, kas saistīts ar valproāta lietošanu grūtniecības laikā, un šo risku mazināšanai nepieciešamo brīdinājumu precīzs raksturs neietilpst ombuda pilnvarās, ombuds ar bažām norāda, ka saskaņā ar ziņojumu [7] [Saite], kas izdots divu gadu laikā pēc jauno riska mazināšanas pasākumu pieņemšanas, ārsti (Apvienotajā Karalistē) daudzām sievietēm joprojām izraksta valproātu, pietiekami neinformējot viņas par būtiskajiem riskiem un nepiedāvājot alternatīvu ārstēšanu. Ir acīmredzamas bažas par to, ka daži ārsti, kas ir pirmā aizsardzības līnija pret kaitējumu saviem pacientiem, vai nu pilnībā neapzinās problēmas, kas saistītas ar valproātu, vai arī nav pienācīgi informējuši par tiem. Tas ir īpaši satraucoši, ņemot vērā narkotiku radīto kaitējumu daudzu gadu desmitu laikā un dažādos laikos izdotos regulatīvos brīdinājumus par tās bīstamību grūtniecības laikā. Apvienotās Karalistes 2020. gada jūlija pārskatā ir minēti vairāki iespējamie šo nepilnību iemesli, tostarp “brīdinājuma nogurums”, aizņemtu ģimenes ārstu grūtības atrast laiku, lai pastāvīgi saņemtu jaunāko informāciju par farmakovigilances jautājumiem, un iespēja, ka varētu rasties interešu konflikti starp veselības aprūpes speciālistiem un farmācijas nozari. Tas liecina, ka ir sīkāk jāizpēta atsevišķu ārstu darbība, kuri, domājams, būs labāki nekā jebkura valsts iestāde, lai ar katru pacientu noteiktu, kā novērtēt un informēt par riskiem, kas saistīti ar valproātu. Lai gan šie jautājumi neietilpst ombuda pilnvarās, viņa ir pārliecināta, ka EMA savu pilnvaru ietvaros darīs visu iespējamo, lai risinātu šādus jautājumus.

Secinājums

Pamatojoties uz izmeklēšanu, ombuds slēdz šo lietu ar šādu secinājumu:

Eiropas Zāļu aģentūra nav pieļāvusi administratīvas kļūmes.

Sūdzības iesniedzējs un Eiropas Zāļu aģentūra tiks informēti par šo lēmumu .

Emily O'Reilly Eiropas ombuds

Strasbūrā, 20.8.2020.



[1] [Saite] Saskaņā ar Eiropas Zāļu aģentūras atbildi uz ombuda lūgumu sniegt atbildi “īlir jau sen zināms, ka, ja to lieto grūtniecības laikā, tās var izraisīt augļa, kas attīstās, anomālijas. Gadu gaitā zinātniskie pierādījumi par valproāta ietekmi uz augli ir kļuvuši arvien pārliecinošāki, un ir labāk izprasta iespējamā ietekme, tostarp ietekme uz bērna fizisko, garīgo un intelektuālo attīstību.” EMA atbilde ir pieejama šeit:

<https://www.ombudsman.europa.eu/en/correspondence/en/130259> [Saite].

[2] [Saite]

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-cmdh-agrees-str>
[Saite]

[3] [Saite] Jauni pierādījumi liecina, ka šie pasākumi nav bijuši pietiekami efektīvi, sievietes joprojām nav pienācīgi informētas par riskiem un ka bērni bija pakļauti dzemdē ar dažām smagām sekām:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-notification_en.pdf
[Saite]

[4] [Saite] Kā sīkāk izklāstīts EMA atbildē ombudam.

[5] [Saite] Skatīt EMA atbildes 14./15. lpp.

[6] [Saite] Sk. “Kopsavilkums par EMA publisko uzklaušīšanu par valproātu grūtniecības laikā — publiska uzklaušīšana par tematu

2017. gada 26. septembris”, jo īpaši 4.–5. lpp.; pieejams tīmekļa vietnē

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-ema-public-hearing-valproate-pregnancy_en.pdf
[Saite].

[7] [Saite] Šajā sakarā skatīt ziņojumu, kas publicēts 2020. gada 8. jūlijā, *First Do No Harm — The Report of the Independent Medicines and Medical Devices Safety Review* :

https://www.immdsreview.org.uk/downloads/IMMDSReview_Web.pdf [Saite].