

Ravimite kasutusele lubamine Eestis ja Euroopa Liidus

Alar Irs – Raviamet, TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool

Võttesõnad: ravimid, ravimite kasutusload, Euroopa ravimijärelevalvesüsteem

Viimastel aastakümnetel on ravimite roll arstiabis tõhusalt suurenenud. Kasutusele on tulnud hulk ravimeid haiguste jaoks, millel varem ravi puudus, samuti on ravimid mitmes valdkonnas asendanud invasiivsemaid ravimeetodeid. Samas on uued ravimid vanematest sageli märksa tugevama toimega ning nende tootmine on tihti seotud keeruliste biotehnoloogiliste manipulatsioonidega. 20. sajandi keskpaigast on kõikides arenenud riikides ravimite suhtes rakendatud nn ennetavat järelevalvet – riigid on nõudnud, et ravimi väljatöötaja tõestaks enne ravimi kasutusele võtmist, et ravimi tootmisprotsess tagab püsiva kvaliteedi ning et ravimist on eesmärgipärasel kasutamisel rohkem kasu kui kahju.

AJALUGU JA REEGLITE ÜHTLUSTAMINE

Esimesed sammud rahva tervise kaitseks ravimite valdkonnas tehti 20. sajandi alguses. Ravimiregulatsioon arenes vastusena suurõnnetustele. Silmatorkavamad juhtumid olid etüleenglükooli sisaldanud mikstuuridega seotud mürgistused 1937. aastal (1) ja talidomiidikatastroof 24 aastat hiljem. Üha tugevama toimega ravimite kasutusele võtmine ja ravimitööstusettevõtete mastabi laienemine nõudsid abinõusid ravimite ohutuse tagami-

seks. Esimesed reeglid olid suunatud peamiselt ravimite kvaliteedile ja ohutusele, hiljem suundus tähelepanu ka ravimi toime tõestamisele (2). Praegu käsitletakse ravimi kvaliteeti, ohutust ja toimivust võrdselt olulistena ning ravimijärelevalvesüsteemi eesmärgiks on tagada, et ravimid on kvaliteetsed ja et nende õigesti kasutamise korral on kasu suurem kui võimalikud ohud. Mõistagi on ravimi kvaliteedi hindamine märksa mustvalgem kui kliinilise kasu ja ohtude suhte kaalumise eelkliiniliste ja kliiniliste katsete tulemuste valguses.

Ravimialastel reeglitel on olnud kombeks ühtlustuda – nii regionaalselt, nt Euroopa piires, kui ka kontinentidevaheliselt. Esimesed üle-euroopalised reeglid uute ravimite kohta kehtestati 1965. aastal ning need olid aluseks liikmesriikide sisereeglitele (3). Järgmiseks oluliseks sammuks oli riikidevaheline ravimihindamise tunnustamine: kui uut ravimit on ühe riigi ravimikontrolliasutus juba hinnanud, võtavad teised Euroopa riigid oma otsuste aluseks esimese riigi töö. See ei tähendanud, et alati oleks sama teabe alusel kõikides riikides tehtud sama lõppotsus. Tänapäevaks on selline koostöö formaliseeritud nn vastastikuse tunnustamise (*mutual recognition*) raames. Kolmas oluline etapp Euroopa ravimimaastiku ühtlustamisel oli Euroopa Raviameti (*European Medicines Agency*, EMA) loomine Londonisse 1995. aastal. Selle peamiseks esilekutsujaks oli keeruliste biotehnoloogiliste ravimite juurutamine, mille hindamiseks nappis paljudel riikidel oskusteavet. Tänapäevane Euroopa ravimijärelevalve põhineb institutsionaalsel

võrgustikul, mis koosneb riikide ravimiametitest, kus paikneb süsteemi teaduslik ressurss, ning Euroopa Ravimiametist, mis koordineerib selle ressursi kasutamist ravimite hindamisel.

Euroopa kogemus näitas, et ravimialaseid reegleid saab kõigi osapoolte töökoormuse vähendamiseks edukalt ühtlustada. Sellest sai 1990. aastal hoogu Euroopa, USA ja Jaapani koostöö (4). Vastava koostööraamistiku nimetus on inimravimite registreerimise tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamise konverents (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*) ning see kaasab kolme piirkonna riigiasutusi ja ravimitööstuse organisatsiooni. Kuigi WHO osaleb selles töös vaatlejana, ei ole siin väljatöötatud reeglid siduvad väljaspool kolme osalevat regioonit. ICH väljundiks on juhised ravimitööstusele, mille üheks näiteks on kliiniliste uuringute alalt tuntud kliiniliste uuringute hea tava (*Good Clinical Practice, GCP*).

TEADUS JA POLIITIKA

Ravimijärelevalvesüsteem on kahetise surve all. Ühelt poolt ootavad patsiendid ravimite pea saajaprotsendist ohutust ja toimivust, mis nõuaks ülipõhjalikke ja väga pikaajalisi teadusuuringuid ja lubaks pärast nende lõppu kasutusse vaid üksikud molekulid, teisalt ootavad kodanikud, et ravimitööstus saab edukalt toimida ning uued ravimid tulevad kiiresti kasutusele (5). Kõikide reeglite ja piirangute kehtestamisel ollakse sunnitud leidma kesktee nende ootuste suhtes ning alati on oht, et üks eesmärk kannatab teise tõttu (6).

See on kaasa toonud hekilise ajakirjandusliku kajastuse, mis on õhutanud kordamööda mõlema eesmärgi eest seisjate emotsioone ning õhustanud ravimijärelevalvesüsteemi, eriti USA toidu- ja ravimiameti (*Food and Drug Administration, FDA*) mainet (7). Ravimiohutusega seotud skandaalid, nt rofekoksiibi kõrvaldamine kasutuselt, on andnud tänaseks laiemat kõlapinna neile, kes nõuavad

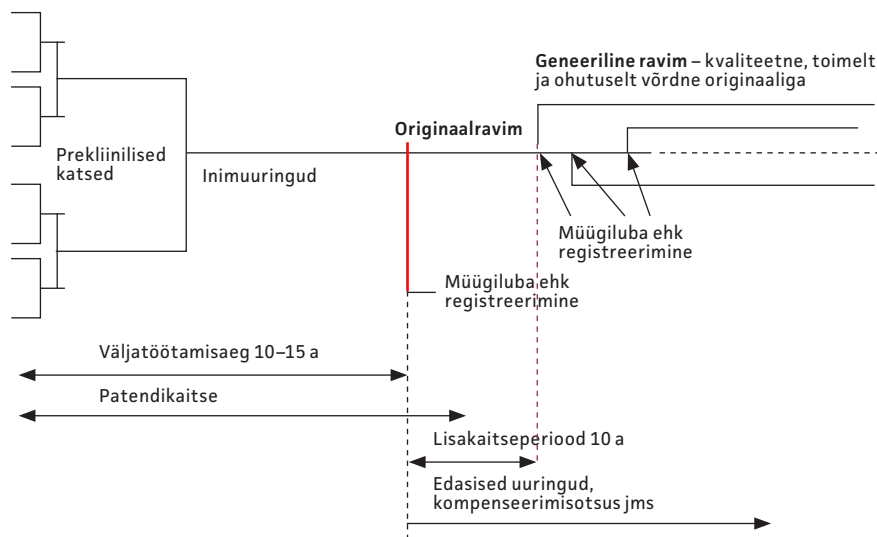
senisest rangemat ravimikontrolli, ent niipea, kui pendel liigub vastassuunas, saavad esilehülgedel ruumi seisukohad, mis viitavad sellele, et liigsed piirangud takistavad uute ravimite väljatöötamist.

Praeguseks tõdemuseks on, et kõiki vajalikke andmeid ei ole võimalik koguda enne ravimi kasutusele lubamist, aga teades andmete puudulikkust ja lünki teadmistes, registreeritakse puudulike andmete valdkonnad ning planeeritakse tegevused, mis kas täidavad lüngad või minimeerivad teadmiste puudusest tuleneda võivaid riske. Selleks koostatakse kõikide uute ravimite kasutusele lubamise ajal nn riskiohjamisplaan (*risk management plan, RMP*).

Veel üheks oluliseks teemaks on ravimikontrolli asutuste otsuste läbipaistvus. Ravimitööstus mõistab selle all riigiasutuste otsuste järjepidevust ja põhjendatust, teadusüldsus käsitleb mõistet laiemalt ning soovib juurdepääsu kõikidele andmetele, mis on ravimijärelevalve otsuste aluseks (8, 9). See võimaldaks oluliste küsimuste sõltumatut hindamist. Praegu edastab ravimitööstus järelevalveasutustele küll kogu teabe oma ravimite kohta, ent sildistab seda ärisaladusena ning nõuab selle hoidmist konfidentsiaalsena, mida toetab ka õigusraamistik. Vaid veidi sellest teabest avaldatakse teadusajakirjades ning sedagi sageli osaliselt (10). Ilmselt oleks siin mõistlik märksa vabam lähenemine (vt tabel 1).

Tabel 1. Ravimijärelevalvesüsteemi tugevad ja nõrgad küljed

Tugevad küljed	Nõrgad küljed
Tugev õiguslik alus	Võimetus suunata ravimarendust
Hea institutsionaalne baas	Tööstuspoliitika surve rahvatervise eesmärkidele
Kooskõlastatud teaduslikud standardid	Vähene läbipaistvus
Rahvusvahelised ühtsed tehnilised normid	Tootepõhine lähenemine (vastandina toimeaine- või ravimirühmapõhisele)
Reeglistik ravimitööstusega suhtlemiseks	Surve teha otsuseid üha kiiremini ja teadusandmete väiksema hulga põhjal
Rahvusvaheline ekspertide võrgustik	Kommunikatsiooni- võimetus tervishoiutöötajate ja patsientidega



Joonis 1. Olulised etapid ravimiarenduses.

EUROOPA RAVIMIJÄRELEVALVESÜSTEEM

Euroopa ravimijärelevalve põhineb riigiasutuste ülal viidatud võrgustikul. Üldistatult on sellel süsteemil 2 osa: ravimite kasutusele lubamise eelne hindamine ning ravimite kohta nende kasutamise käigus lisanduvate andmete ja ravimite tootmises tehtavate muutuste jälgimine (vt jn 1).

Ravimi väljatöötaja, olles teinud kõik vajalikud katsed ja uuringud, süstematiseerib nende tulemusel. Ravimi kasutusele võtmiseks on vaja müügiluba. Ravimile müügiloo taotlemist ja andmist nimetatakse mõnel pool ka ravimi registreerimiseks.

Ravimi registreerimiseks Eestis on ravimitootjal 3 võimalust. Esiteks, ta võib pöörduda Eesti ravimiameti poole ning taotleda müügiluba ravimi turustamiseks Eestis. Teine võimalus on saada müügiluba mõnes teises Euroopa Liidu liikmesriigis ning siis taotleda selle tunnustamist Eestis. Kolmas tee on Euroopa ravimiameti kaudu. Kahel esimesel juhul annab müügiloo Eesti jaoks Eesti Ravimiamet, kolmandal annab Euroopa Komisjon müügiloo, mis kehtib kõikides liikmesriikides ning Norras ja Islandil. Kõik täiesti uued biotehnoloogilised ravimid, samuti kõik ravimid, mis

Tabel 2. Ravimi kasutusele tulemise teed

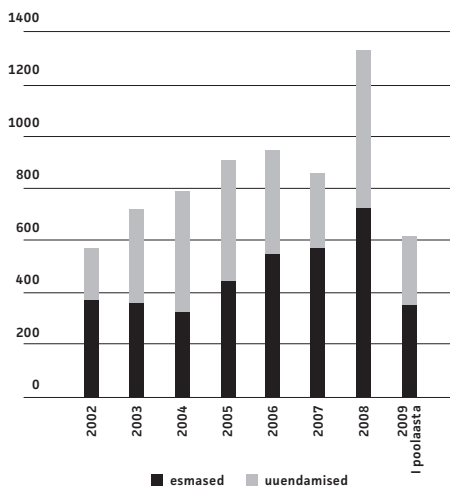
Registreerimine ainult Eestis	Registreerimine teise ELi riigi hinnangu alusel	Registreerimine ELi ravimiametis
Eesti Ravimiamet	Teise ELi riigi (nn viidatava riigi) ravimiamet	ELi ravimiamet
Eesti ravimiamet hindab kogutud andmeid, kasutades erialaekspertide abi	Eesti ravimiamet tunnustab (või mitte) teise asutuse hinnangut ravimi omadustele	2 ELi riigi ravimiametid hindavad kogutud andmeid
Ravimite registreerimiskomisjon* annab soovitusel	Vaidlused lahendatakse ELi ravimiametis	Vaidlused lahendatakse ELi ravimiametis, CHMP** annab soovitusel
Ravimiamet annab müügiloo, mis kehtib Eestis	Ravimiamet annab müügiloo, mis kehtib Eestis	Euroopa Komisjon annab müügiloo, mis kehtib kõigis liikmesriikides, Norras ja Islandil

*Ravimiameti nõuandvasse komisjoni kuuluvad prof Jaan Eha, dr Vello Ilmoja, dr Ain Kaare, akad Ain-Elmar Kaasik, dr Anti Kalda, dots Toivo Hinrikus, prof Vallo Tillmann ja prof Veiko Vasar.

**CHMP – Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee, mille Eesti esindajad on dr Alar Irs ja prof Irja Lutsar.

on mõeldud kasutamiseks HIV ja teiste viiruste vastu, pahaloomuliste kasvajate, neurodegeneratiivsete haiguste, diabeedi ja autoimmuunhaiguste korral, tuleb registreerida Euroopa ravimiameti kaudu. Teiste ravimite tootjad saavad ise valida, millist teed kasutada (vt tabel 2). Joonisel 2 on skemaatiliselt näidatud Eesti Ravimiametile esitatud taotluste arv aastate kaupa.

Kõikides asutustes, mis ravimite hindamisega tegelevad, on teaduslikud nõuandvad kogud, sest kuigi ravimi kvaliteedi hindamine on suhteliselt kindlapiiriline üheselt mõistetavaid reegleid järgiv tegevus, on ravimi ohutuse ja toime hindamises palju



Joonis 2. Müügiloa taotluste arv 2002.-2009. a I poolaastal.

subjektiivset. Kõikidel ravimitel on kõrvaltoimed ning ravimist saadava kasu ja võimalike ohtude kaalumisel on laialdane teaduslik ja kliiniline kogemus asendamatu. Ravimi kasutusele lubamise aluseks on teaduslik järeldus, et ravimi kasu/ohu suhe on positiivne, s.t ravimist on keskmiselt rohkem kasu kui kahju (11).

Müügiloa saamise järel teavitavad ravimitootjad müügiloa andnud asutust kõikidest uutest andmetest, mis ravimi kohta kogunevad, ning samuti ennetavalt kõikidest muutustest, mis ravimi tootmises tehakse. Ravimi müügiluba antakse esialgu 5 aastaks, edaspidi seda

uendades on võimalik anda tähtajatu müügiluba, kui on kindel, et kõik ravimi ohutuks kasutamiseks vajalikud andmed on olemas.

RAVIMIJÄRELEVALVESÜSTEEMI VÄLJUNDID ARSTI JAKS

Ravimi kasutusele lubamise eel koostab ravimitootja kogu teadaoleva info baasil ülevaate ravimi omadustest, mille vastavust ravimi kohta kogutud teadusandmetele hindab Ravimiamet. Ülevaate formaat on standarditud ja ravimijärelevalvežargoonis nimetatakse seda ravimiomaduste kokkuvõtteks (*Summary of Product Characteristics, SPC*). Ravimiomaduste kokkuvõtte sisaldab alati andmeid ravimi toimeaine(te), toimeaine hulga ja ravimivormi kohta. Oluliseks elemendiks on ravimi kinnitatud näidustus – haigus või seisund, mille puhul on ravimi positiivne kasu/ohu suhe teadusuuringuis veenvalt tõestatud. Kokkuvõtte annab juhiseid ravimi annustamise kohta erinevates patsientirühmades ja toob ära teised andmed, mida arst peaks teadma, kui ta ravimit määrab (vt tabel 3).

Ravimiomaduste kokkuvõtet uuendatakse, lähtudes uutest teadmistest, mis ravimi

Tabel 3. Ravimiomaduste kokkuvõttes toodud teave

Ravimi nimi
Ravimi koostis
Ravimivorm
Näidustused
Annustamine ja manustamisviis
Vastunäidustused
Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel
Koostoimed teiste ravimite ja toiduga
Soovitused kasutamise kohta raseduse ja rinnaga toitmise ajal
Toime reaktsioonikiirusele
Kõrvaltoimed ja nende ligikaudne sagedus
Soovitused, mida teha üleannustamise korral
Farmakodünaamilised omadused, sh kokkuvõtted peamiste kliiniliste uuringute kohta
Farmakokineetilised omadused
Prekliinilised ohutusandmed, millel on kliiniline tähtsus
Kõlblikkusaeg
Säilitamistingimused
Müügiloahoidja ja loa kuupäev
Teksti viimase uuendamise kuupäev

Tabel 4. Ravimite registreerimiseks tehtavate inimuuringute puudused kliinilise praktika seisukohast (12, 13)

Võrdlusrühmaks on enamasti platseebo (vastandina praegusele standardravile, mida uus ravivõis asendab ja millega arstidel on raviotsust tehes vaja uut ravimit võrrelda)

Jälgimisperiood on üldjuhul oluliselt lühem kui periood, mille jooksul ravimit praktikas manustama hakatakse

Uuringupatsiendid on hoolikalt selekteeritud (sooline, vanuseline jaotus, kaasuvad haigused ja ravi) ega peegelda kogu patsientuuri, keda praktikas uue ravimiga ravitakse

Ravimi toimet hinnatakse surrogaatnäitajate alusel, mis ei luba teha järeldusi ravimite toime kohta kliiniliselt olulistele tulemusnäitajatele

Uuringute tulemused jäävad sageli publitseerimata või publitseeritakse valikuliselt või ainult kokkuvõttena

kohta ravimiuuringutest ja kliinilisest praktikast saadakse. Kõigi Eestis kasutatavate ravimite teave avaldatakse Ravimiameti veebilehel www.ravimiamet.ee. Kui ravimi kohta laekub arsti jaoks olulist teavet, mis puudutab ravimiga seotud ohte, võib ravimikontrolli asutus nõuda, et ravimi tootja edastaks selle teabe kohe arstidele (*Direct healthcare professional communication, DHPC*). Uute ravimite puhul tuleb arvestada, et ravimiomaduste kokkuvõtte muutub sageli ning ravimiteavet otsides tuleks vältida aegunud allikate kasutamist (vt tabel 4).

KOKKUVÕTTEKS

Ravimijärelevalvesüsteem on tänaseks hästi toimiv rahvusvaheliselt standarditud

nõudeid rakendav patsientide kaitsese orienteeritud võrgustik, mille tegevus põhineb ravimite omaduste kriitilisel hindamisel tänapäevast teadusmetoodikat kasutades. Ravimijärelevalvesüsteemi väljundiks arsti jaoks on ravimiomaduste kokkuvõtted, mis sisaldavad kokkuvõtet otsese kliinilise tähtsusega teada olevatest andmetest ravimi kohta. Sügavama huvi korral on uute ravimite kohta kättesaadavad ka ravimiametite hinnanguaruanded. Ravimiametite oluliseks ülesandeks on vahendada arusaadavas vormis teadmist, et ravimi ohutus ja toime on alati suhtelised – ravimi kasulikkust kirjeldab ravimi kasu/ohu suhe. Kõikidel ravimitel on kõrvaltoimed, ning kui ravimi toime on üldjuhul kasutusele võtmise ajal suhteliselt hästi kirjeldatud, on andmed ohtude kohta hõredad. Seega on kasu/ohu suhe ajas muutuv ning selle täpsustamisel on oluline roll arstidel, kes märkavad ja dokumenteerivad ravimite ootamatuid (positiivseid ja negatiivseid) toimeid. Ravimijärelevalvesüsteem tagab minimaalsed andmed, mis on vajalikud ravimite ohutuks kasutamiseks, ent ei paku täielikku tuge ravimite koha kindlaksmääramisel kliinilises praktikas, mis jääb erialaorganisatsioonide reguleerida.

Alar.Irs@ravimiamet.ee

KIRJANDUS

1. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med* 1995;122:456–61.
2. Appelbe G, Wingfield J. Development of the law in relation to pharmacy, medicines and poisons. In: Dale and Appelbe's pharmacy law and ethics. London: Pharmaceutical Press; 2001.
3. Irs A, de Hoog TJ, Rägo L. Development of Marketing Authorisation Procedures for Pharmaceuticals. In: Freemantle N, Hill S, eds. Evaluating Pharmaceuticals for Health Policy and Reimbursement. BMJ Books. Oxford: Blackwell Publishing, 2004.
4. Dumitriu H. Historical overview. In: Good drug regulatory practice. Buffalo Grove, IL: Interpharm Press, 1998.
5. Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, et al. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:818–26.
6. Garattini S, Bertele V. Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. *Lancet* 2001;358:64–7.
7. Horton R. Lotronex and the FDA: A fatal erosion of integrity. *Lancet* 2001;357:1544–5.
8. Roberts I, Li Wan Po A, Chalmers I. Intellectual property, drug licensing, freedom of information, and public health. *Lancet* 1998;352:726–9.
9. Abraham J, Lewis G. Secrecy and transparency of medicines licensing in the EU. *Lancet* 1998;352:480–2.
10. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence based medicine: selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171.
11. Walker S, McAuslane N, Liberti L, et al. Measuring benefit and balancing risk: strategies for the benefit-risk assessment of new medicines in a risk-averse environment. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:241–6.
12. Hill AB. Medical ethics and controlled trials. *BMJ* 1963;1:1043–9.
13. van Luijn JC, Stolk P, Gribnau FW, et al. Gap in publication of comparative information on new medicines. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:716–22.