

Laienesid uudsete ravimite kasutamise võimalused

Triin Suvi, Pille Säälik – Ravimiameti bioloogiliste preparaatide osakond

Bioloogilised ravimid on väga erilised. Need on saadud bioloogilisest materjalist (nt verest pärit hüübimisfaktorid), nende tootmiseks on kasutatud elusorganisme (eukarüootsetes rakkudes tehtud antikehad) või sisaldavad bioloogilised ravimid ise viirusi või elusaid rakke, mis on sageli ka geneetiliselt muudetud. Viimased liigituvad oma bioloogilistest eripäradest tulenevalt nn uudseteks ravimiteks (*Advanced Therapy Medicinal Product*, ATMP) ja on omakorda jagatud nelja alatüüpi: geeniteraapia ravimid, somaatilise rakuteraapia ravimid, koetehnoloogilised ravimid ning kombineeritud uudsed ravimid (1).

Geeniteraapia ravimi toimeaineks on rekombinantssed nukleiinhapped, mis organismi viiduna toimivad vastavalt üle kantud geneetilise järjestuse omadustele. Geeniteraapia ravimid on näiteks geenimuundatud viirusi sisaldavad ravimid, kimäärset antigeeni retseptorit kandvad T-rakud (*CART cells*) ja ka geeni täppismuutmise molekulikompleksi sisaldavad ravimid (CRISPR-CAS, TALEN jt).

Somaatilise rakuteraapia ravim ning koetehnoloogiline ravim sisaldavad rakke või kudesid, mis võivad olla pärit nii patsiendilt endalt kui ka doonorilt. Ravimi staatuse määrab see, kas rakke ja kudesid on olulisel määral töödeldud (nt laboritingimustes paljundatud) või kasutatakse neid algsetest omadustest erineval eesmärgil ja algset rakkude või kudede päritolukohast erinevas sihtkohas. Näiteks kui rasvast pärit rakke siiratakse tagasi nahaalusesse koesse, kus leidub rasvarakke ka loomupäraselt, ei ole tegu erineva sihtkohaga

ja seetõttu ei ole tegemist uudse ravimiga, vaid tavapärase rakkude siirdamisega. Kui aga rasvast pärit rakud siiratakse näiteks liigesesse, närvikoesse või silma, on tegemist erineva sihtkohaga ning rasvast pärit rakud liigituvad uudsete ravimite alla.

Neljanda rühma uudseid ravimeid moodustavad kombineeritud uudsed ravimid, kus uudne ravim sisaldab ka meditsiiniseadet.

Tootmisprotsessi mõttes võib uudsed ravimid jagada veel kaheks: tööstuslikult ja patsiendipõhiselt toodetavaks. Tööstuslikult saab toota näiteks viiruspõhiseid geeniteraapia ravimeid, kus protsess on sarnane antikeharavimite tootmisega ja kus ühest ravimipartiist jagub mitmele patsiendile. Teine suund on patsiendispetsiifiline ja selliselt toodetakse praegu enamikku rakupõhiseid geeniteraapia ravimeid. See tähendab, et patsiendilt võetakse ravimi valmistamiseks vajalikud rakud, transporditakse need tootmiskohta ja tehakse ravim. Seejärel transporditakse ravim tagasi patsiendini. See tähendab, et tuleb arvestada tundliku bioloogilise materjali logistikaga ja ka sellega, et ühest partiist ravimist saab kasu vaid üks patsient.

Uudsed ravimid jõuavad Eesti patsiendini kolmel moel: müügiloa, kliiniliste uuringute ja haiglaerandi läbi. Kui uudne ravim saab müügiloa, siis kehtib see kogu Euroopa Liidus ja teoreetiliselt peaks ravim olema kättesaadav kõikides liikmesriikides. Praktikas on aga müügiloaga uudsete ravimite kasutamine liikmesriigiti väga erinev (2). Eestisse ei ole mitte kunagi ühtegi müügiloaga uudset ravimit toodud. Selle põhjuseks on

ravimite väga kõrge hind, ravimivõime vähene huvi meie väikese turu vastu ja ka patsientide vähesus, kuna enamasti on uudsete ravimite näidustuseks harvikaigused. Kuigi Euroopa ravimiametite võrgustiku strateegia 2028 (3) ütleb, et ravim on kättesaadav siis, kui see pannakse turule ja seda toodetakse piisavas koguses, nii et seda saaks kasutada patsientidel, kes seda vajavad, siis tegelikult ei ole müügiloaga uudsed ravimid meie patsientide jaoks kättesaadavad.

Müügiloa saamiseks tuleb ka uudsete ravimitega teha kliinilised uuringud. Euroopas oli 2024. aasta detsembri seisuga 384 uudse ravimi kliinilist uuringut (4). Praegu ei ole Eestis ühtegi uudse ravimi kliinilist uuringut, kuhu patsiente saaks kaasata. Patsientide kaasamine kliinilistesse uuringutesse oleneb nii uuringu valikutingimustest kui ka patsiendi võimalustest. Kui kliiniline uuring toimub teises riigis, peab patsient arvestama kuludega, mis kaasnevad reisimise ning teises riigis elamisega. Seetõttu ei pruugi teiste riikide kliinilised uuringud Eesti patsiendi jaoks kättesaadavad olla.

Erinevalt teistest ravimitest võivad müügiloata uudsed ravimid patsiendini jõuda ka haiglaerandina. Haiglaerand on võimalus valmistada ja kasutada uudset ravimit erandkorras eriarsti tellimuse alusel ja vastutusel ning konkreetse patsiendi raviks haiglas. See lihtsustab eeskätt eespool mainitud patsiendispetsiifiliste rakupõhiste geeniteraapia ravimite tegemist, aga ka mitmete raku- ja koetehnoloogiliste ravimite tegemist. Haiglaerandi puhul toimub ravimi valmistamine ja kasutamine samas liikmesriigis, väljapoole riigi-

piire haiglaerandi ravimit viia ei tohi ning teiste riikide haiglaeranditena valmistatud ravimit ei tohi Eestisse tuua. Haiglaerandi kontseptsioon loodi Euroopa Liidus juba mitmeid aastaid tagasi, kuid see on üldsõnaline ning haiglaerandi täpsed nõuded tuleb igal liikmesriigil ise paika sättida. Seetõttu on liikmesriikide vahel palju erinevusi ja kõik riigid ei ole nõudeid ka kehtestanud. 2023. aastal alustas Euroopa Komisjon uuringut, et välja selgitada, kuidas on erinevates liikmesriikides haiglaerand reguleeritud. Uuringu tulemused peaks jõudma avalikkuseni kas käesoleval või järgmisel aastal.

Eestis kehtestati haiglaerandi nõuded 2022. aasta jaanuaris. Haiglaerandi nõuded on kirjas ravimiseaduses ning määrustes „Haiglaerandi ravimi loa taotlemise tingimused“ ja „Nõuded pädeva isiku kvalifikatsioonile ja kvalifikatsiooni tõendavate dokumentide loetelu“. Seaduse ettevalmistamisel lähtuti põhimõttest, et haiglaerand on mõeldud väga erandlikeks juhtudeks, kust liigutakse edasi kliinilisse uuringusse ja sealt omakorda müügiloa taotlemisse. Seetõttu seati haiglaerandile väga piiratud tingimused – ühe haiglaerandi loa raames võis ravida maksimaalselt 10 patsienti kuni kahe aasta jooksul. Lisaks ei olnud haiglaerand võimalik, kui sama näidustusega ja samale patsiendirühmale mõeldud müügiloaga uudne ravim oli olemas või kui sama näidustusega ja samale patsiendirühmale suunatud kliiniline uuring oli Euroopa Liidus käimas ja patsienti oli võimalik sinna kaasata.

Uudsete ravimite maailm on viimastel aastatel palju muutunud ning haiglaerand on Euroopas kanda kinnitamas. Suunamuutust on kinnitanud ka Euroopa Liidu uue ravimiregulatsiooni ettepanek, kus nähakse vajadust haiglaerandi nõuete ühtlustamise järele ning soovetakse hakata tulevikus koguma süsteemselt infot kõikide Euroopa Liidu haiglaerandite kohta.

Muutuste valguses oli selge, et ka Eesti võrdlemisi värskest vastu

võetud haiglaerandi nõuded tuleb üle vaadata. 2024. aasta esimeses pooles oli Ravimiameti ja huvi-poolte vahel tihe koostöö, et üles leida haiglaerandi nõuete kitsaskohad ning võimalikud lahendused. Ravimiameti muudatusettepanekud esitati Sotsiaalministeeriumile 2024. aasta kevade lõpus. Seadusemuudatused on nüüdseks jõustunud.

Mis täpsemalt muutus?

1. Haiglaerandi esialgsetes nõuetes oli patsiendi arvule seatud piirang – ühe haiglaerandi loa raames võis maksimaalselt ravida kuni kümme patsienti. Edaspidi ei ole haiglaerandisse kaasatavate patsientide arv enam piiratud. Esmasel haiglaerandi loa taotlemisel on loa kehtivus küll endiselt kaks aastat, kuid kaasatavate patsientide arv ei ole enam määratud.
2. Varem kehtis haiglaerandi luba maksimaalselt kaks aastat ning seda oli võimalik pikendada kaheks aastaks, kui haiglaerandi ravim oli kuni kümne patsiendi raviks valmis, ravimi kvaliteet oli tagatud, ravimi efektiivsuse ja ohu suhe oli jätkuvalt soodne ning ravimi valmistamise ja kasutamise nõuded olid täidetud.

Seaduse muutmisega loodi võimalus pärast esmase haiglaerandi loa lõppemist luba pikendada kuni viieks aastaks. Haiglaerandi luba pikendatakse ainult sel juhul, kui ravimi kvaliteet on tagatud, ravimi efektiivsuse ja ohu suhe on jätkuvalt soodne ning ravimi valmistamise ja kasutamise nõuded on täidetud. Loa pikendamiseks tuleb Ravimiametile esitada taotlus ja pikendamist toetavad andmed vähemalt 90 päeva enne loa kehtimise lõppemist. Haiglaerandi loa kehtivust võib pikendada korduvalt.

3. Kuna haiglaerandi loaga ei kaasne enam piirangut patsientide arvule ning luba on võimalik korduvalt pikendada, tuleb veelgi rohkem tähelepanu pöörata kaasatavate patsientide kaitsele –

lisandus nõue esitada haiglaerandi esmase loa taotlemisel ka eetikakomitee hinnang patsiendi õiguste kaitse, ohutuse ja heaolu tagamise kohta.

4. Seaduses võeti kasutusele mõiste „sarnane uudne ravim“. Sarnase uudse ravimi all mõeldakse uutset ravimit, mis on sarnane mõnele müügiloaga uudsele ravimile ehk n-ö müügiloaga uudse ravimi biosimilar. Uudsete ravimite puhul on biosimilari kontseptsiooni rakendamine mõnevõrra keerulisem kui teistel bioloogilistel ravimitel. Seetõttu on taotleja ja Ravimiameti koostöö oluline juba enne taotluse esitamist.

Edaspidi on võimalik haiglaerandi luba taotleda, kui sarnane uudne müügiloaga ravim puudub või ei ole Eestis patsientidele piisavalt kättesaadav.

Varem ei saanud haiglaerandi luba taotleda, kui sama näidustusega ja samale patsiendirühmale mõeldud müügiloaga uudne ravim oli olemas ning seda turustati. See tähendas, et kui Euroopa Liidus oli ravimile antud müügiloa ja tootja oli seda vähemalt ühes liikmesriigis turustanud, ei saanud haiglaerandit samale näidustusele ja samale patsiendirühmale Eestis enam taotleda. Edaspidi piirab haiglaerandi loa taotlemist sarnase uudse müügiloaga ravimi olemasolu – see avardeb haiglaerandi loa võimalusi.

Lisaks ei piisa enam sellest, kui ravim on Euroopa Liidus turul, vaid ravim peab olema reaalselt Eestis kättesaadav. Muudatus lubab haiglaerandit taotleda isegi siis, kui ravim on küll Eestis kättesaadav, kuid mitte piisavas koguses, et katta patsientide ravivajadus.

5. Kaotati piirang, mille kohaselt sai ühele haiglaerandi ravimile (kindla näidustusega ja kindlale patsiendirühmale) taotleda vaid ühe haiglaerandi loa. Edaspidi on võimalik, et Eestis on

sarnase uudse ravimiga mitu haiglaerandit. Haiglaerandit planeerivad asutused saavad olla kindlad, et nende taotluse esitamise võimalused ei sõltu juba olemasolevatest lubadest.

6. Muudeti ka kliinilise uurin- guga seotud piirangut. Varem ei saanud haiglaerandi luba taotleda, kui sama näidustu- sega ja samale patsiendirühmale suunatud kliiniline uuring oli Euroopa Liidus olemas, välja arvatud juhul kui patsienti ei olnud võimalik sinna kaasata. Edaspidi on võimalik haigla- erandi luba taotleda, kui sarnase

uudse ravimiga kliiniline uuring Eestis puudub või patsienti ei saa sinna kaasata.

Uuendatud õigusraamistik avardab patsientide võimalusi saada ravi haiglaerandi kaudu, pakub haiglatele ja ravimiarendajatele haiglaerandi kasutamiseks paind- likumaid võimalusi.

Eestis on siiani antud kaks haigla- erandi luba, ühel juhul oli tegemist koetehnoloogilise ravimiga ning teisel juhul rakuteraapia ravimiga. Üks haiglaerandi luba ei ole praegu enam jõus, kuid teine veel kehtib. Senine praktiline kogemus näitab, et taotleja ja Ravimiameti varajane

koostöö teeb hilisema haiglaerandi loa taotlemise võimalikult sujuvaks – ootame taotlejat meiega juba varases planeerimisfaasis suhtlema.

KIRJANDUS

1. Säälik P, Suvi T. Geenmuundatud rakke sisaldavad rätseparavimid kui uudne alternatiiv kasvaja raviks. Eesti Arst 2023;102:288–95.
2. Čechová Z, Kubátová J, Bártová A, Jamárik J, Samek J. Beyond reimbursement status: availability of advanced therapy medicinal products across the European Union. Ther Innov Regul Sci 2025;59:728–36.
3. The European medicines agencies network strategy 2028. Euroopa Ravimiamet 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/seizing-opportunities-changing-medicines-landscape-european-medicines-agencies-network-strategy-2028-final_en.pdf.
4. Alliance for Regenerative Medicine. Cell and Gene Therapy Sector Data. Q4 2024 Data. <https://alliancerm.org/data/>.

Sagenenud on 50aastaste ja nooremate isikute haigestumine kolorektaalvähki

USA Harvardi ülikooli teadlaste hiljuti avaldatud narratiivses ülevaates käsitleti seedetrakti maliigsete kasvaja epidemio- loogilisi trende, riskitegureid ja sellealaste edasiste uuringute suundi.

Sagedasima seedetraktivähi paikme – kolorektaalvähi (KRV) – levimus on USA andmeil aastate 1985–2018 võrdluses vähenenud 66,2 juhult aastas 35,7 juhuni 100 000 inimese kohta. Samas on kasvanud haigestumus KRVsse 50aastaste ja nooremate meeste

ning naiste seas. Võrreldes 1950. aastatel sündinud isikutega on 1990. aastatel sündinud isikutel neli korda suurem risk haigestuda KRVsse. Euroopa 20 riigi andmeil on ajavahemikul 2004–2016 kasvanud haigestumine KRVsse 20–29aastaste isikute seas 7,9%, 30–39aastaste seas 4,9% ja 40–49aastaste seas 1,6%. KRV on USA andmeil 50aastaste ja nooremate meeste hulgas sage- dasim pahaloolumisest kasva- jast tingitud surma põhjus ning samaealistel naistel sageduselt teine pahaloolumisest kasvaja- st tingitud surma põhjus.

KRV tuntud riskitegurid on rasvumine, alkoholi liigne tarvi- tamine, suitsetamine, vähk pere-

konna anamneesis, ebasobiv dieet, metaboolne sündroom. Eksper- tide hinnangul on noores eas KRVsse haigestumine seotud veel teiste, seni selgitamata riskitegu- ritega. Selgitamist vajab KRV seos epigeneetiliste teguritega, soole mikrobioomi koostisega, teatud keskkonnateguritega ja geenide ekspressiooniga.

Autorite hinnangul on vaja suurendada teadlikkust KRVsse haigestumise võimalikkusest ja kaasata KRV sõeluuringutesse alla 50aastasi, eriti KRV riskirühma kuuluvaid isikuid.

REFEREERITUD

Char SK, O'Connor CA, Ng K. Early-onset gastroin- testinal cancers: comprehensive review and future directions. Br J Surg July 2025;112:znaf102.

LÜHIDALT