

Müügiloata ravimite kasutamine Eestis

Alar Irs^{1,2}, Eda Lopato¹

Ravimiamet on 2013. aasta esimese 8 kuuga saanud 3428 taotlust müügiloata ravimi kasutamiseks, neist 508 tervishoiuasutuselt, ülejäänud olid arstide taotlused üksikpatsiendi raviks. 2012. aastal sai amet 5998 taotlust, millest 150 võttis taotleja lisaselgituste küsimisel tagasi. Enamik taotlustest on põhjendatud, ent märkimisväärsel hulgal juhtudest selgub, et müügiloata ravimi kasutamise alternatiive pole kaalutud või sellise ravimi kasutamisega kaasnev risk on põhjendamatult suur. Artiklis on püütud selgitada müügiloata ravimite kasutamise vältimatuid põhjusi, ent ka riske ja erisusi tavaravimitega võrreldes.

Ravimid võetakse üldjuhul kasutusele pärast nende kvaliteedi, toime ja ohutuse põhjalikku hindamist, kui ravimi tootja on küsinud neile müügiloa (ehk ravimi n-ö registreerinud). Müügiluba antakse ravimi kasutamiseks kindlal näidustusel ja patsiendirühmal. Kuidas ravimi registreerimine toimub, on Eesti Arstis varem kirjeldatud (1).

Teatud juhtudel tuleb patsiente ravida müügiloata ravimiga või müügiloa saanud ravimiga, aga näidustusel või viisil, mis ei ole vastavuses müügiluba andes kinnitatud ravimiteabega. Mõlemal juhul tuleb arvestada, et tegemist on erandliku olukorraga, mis vajab tavalisest enam tähelepanu, kasu ja ohu hoolikat individuaalset kaalumist ning patsiendi põhjalikku teavitamist. Niisugustel juhtudel ei ole ravimiga enamasti kaasas asjakohast eesti-

keelset patsiendile mõeldud kirjalikku teavet ja ravimi õigest kasutamisest, toimest ja kõrval- ning koostoimetest saab patsient teada ainult arstilt.

Vajadus müügiloata ravimite kasutamise järele ei ole Eesti eripära. Näiteks Soomes, kus selliste ravimite kasutamise kord on Eestiga sarnane, esitavad arstid aastas ligi 20 000 taotlust, millest pooltel juhtudel on need esitatud ambulatoorsete üksikpatsientide tarvis ning teise poole moodustab ravimite kasutamine tervishoiuasutustes (2). Seega kasutatakse ambulatoorses praktikas Soomes müügiloata ravimeid Eestist vähem. Selle põhjuseks võib olla nii pisut parem müügiloaga ravimite valik kui ka müügiloaga ravimite hoolikam läbikaalumine enne müügiloata alternatiivi poole pöördumist.

Müügiloata ravimi kasutamisel võtab arst suure vastutuse

Õiguslikult reguleerib müügiloata ravimite kasutamist ravimiseadus (3), mis näeb ette, et neid võib riiki tuua ja turustada arsti meditsiiniliselt põhjendatud kirjaliku taotluse alusel, kui on täidetud mitmed tingimused, millest olulisim on, et puudub sama toimega müügiloaga ravim – s.t kas Eestis puudub kõnealusel näidustusel kasutamiseks ravim üldse või ei sobi patsiendile ükski selle näidustusega ravim, millel on müügiluba. Sellise taotluse alusel lubatakse ravimit riiki patsiendi kuni aastaseks raviks vajalikus koguses. Kui vajadus müügiloata ravimi järele on üldisem (nt on tegemist tõendusühises ravijuhendis soovitatud ravimiga, mida Eestis ei ole), võib taotluse esitada ka arstide erialaorganisatsioon ning ka siis hinnatakse vajaduse püsivust perioodiliselt.

Ravimiseadus ütleb ka, et müügiloata ravimi sisseveoks loa andmine

ei vabasta ravimi kasutamiseks taotluse esitanud arsti ega ravimi tootjat vastutusest ravimi eesmärgipärase kasutamise tagajärjel tekkinud tervisekahjustuse eest. Ravimiamet keeldub müügiloata ravimit riiki lubamast, kui ametile on teada, et ravimi kvaliteedi kohta ei ole piisavalt andmeid, ravimi kvaliteet ei vasta nõuetele või selle efektiivsus ei ole tõendatud, ravimi kasutamine võib olla ohtlik inimese tervisele, ravimi kasutamine ei ole meditsiiniliselt põhjendatud või on olemas müügiloaga ravim, mida saab patsiendi ravimiseks kasutada. Positiivne otsus taotluse suhtes ei tähenda seega, et Ravimiametil oleks andmed ravimi kvaliteedi nõuetelevastavuse kohta, amet keeldub juhul, kui on teada, et ravimi kvaliteet ei vasta nõuetele.

Rõhutagem veel kord, et Ravimiametil puuduvad müügiloata ravimite kohta sellised andmed kvaliteedi ja kliiniliste omaduste kohta, mis on olemas müügiloaga ravimi puhul. Väljastpoolt Euroopa Liitu hangitavate ravimite kohta puuduvad sageli ka kõige põhilisemad andmed. Olukord on pisut parem Euroopa Liidu teises liikmesriigis müügiloa alusel kasutusel oleva ravimi puhul: eeldatavasti on selle omadusi kontrollitud sealne ravimiamet. Aga ka selliste ravimite puhul ei pruugi Ravimiamet teada saada nende ravimite tootmisel ilmnenud kvaliteediprobleemidest, millest Eesti müügiloaga ravimi tootja Ravimiametit kohe teavitaks. Ravimiamet hindab riskipõhiselt enam kasutatud müügiloata ravimite omadusi laboratoorselt, aga see ei ole piisav meetod nende kvaliteedi tagamiseks. Neid ravimeid lubatakse riiki ainult seetõttu, et raviarst on otsustanud, et mitte kuidagi teisiti ei saa patsienti ravida.

¹ Ravimiamet,
² TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool

Kirjavahetajaautor:
Alar Irs
alar.irs@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
müügiloata ravim, registreerimata ravim,
Ravimiamet

Müügiloata ravimi kasutamise mõistlikud põhjused

Eesti ravimituru väiksusest tingitud sage põhjus müügiloata ravimi kasutamiseks on, et ravim on küll maailmas laialdaselt kasutusel, aga puudub Eestis. Kui ravim on tõenduspõhistes ravijuhendites toodud koos viidetega teaduslikule tõendusmaterjalile kasu ja ohu positiivse suhte kohta, piisabki taotluse põhjenduseks viitest vastavale juhendile. Kui juhendis on võrdsel kohal toodud mitmed ravimid, millest osal on Eestis müügiluba, siis tuleks taotlusse lisada, miks need ravimid patsiendile ei sobi – kas need on vastunäidustatud, ei ole toimunud või on põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid. Arvestades ebakindlust müügiloata ravimi kvaliteedi suhtes, peab arst olema täiesti kindlalt veendunud, et müügiloaga ravimite ei ole abi.

Teine põhjus, miks nii Eestis kui ka kõikides teistes riikides müügiloata ravimit kasutatakse, on ravimi uudsus. Sellisel juhul on ravimiga tehtud kliinilised uuringud, mis kinnitavad tema positiivset kasu ja ohu suhet, ent ravimil ei ole veel müügiluba. Sellise ravimi kasutamist tuleks kaaluda juhul, kui raske kiiresti progresseeruva või eluohtliku haiguse ravimisel on kõik müügiloaga ravimid end ammendanud (sarnaselt eelmise lõiguga) või puuduvad patsiendil oleva tõve puhul hoopis.

Kolmas võimalus on, et ükski Eestis müügiluba omav ravim ei sobi patsiendile, aga teistes riikides on kasutusel ravim, mis ei ole laialdaselt levinud, ent mille kohta on andmeid, mis viitavad, et sel patsiendil on tema olukorras põhjust eeldada ravimi kasutamisest rohkem kasu kui kahju. Sellise taotluse põhjendamine on kõige keerulisem, ja mitte ainult Ravimiameti jaoks, vaid ka arstipraktika seisukohalt. Niisugusel juhul peab põhjendus tuginema teadusandmetele ja patsiendile jäänud valikute kirjeldusele.

Harva juhtub ka, et müügiloaga ravimil ei ole vajalikku ravimivormi, toimeaine õige sisaldusega preparaati või spetsiifilist pakendit, mis võib

mõnel juhul olla piisav põhjus müügiloata ravimi kasutamiseks.

Millal müügiloata ravimit ei tohiks kasutada?

Ravimiametile on aja jooksul saabunud põhjendusi, mille puhul ei ole müügiloata ravimi kasutamisega kaasneva lisariski võtmine põhjendatud. Oluline on meeles pidada, et lisariski ei võta mitte Ravimiamet, vaid patsient ning samuti raviarst, kes ravimi määrab. See on õigustatud ainult juhul, kui müügiloaga ravimite võimalused on tõepoolest läbi proovitud ja ammendunud.

Taotlust ei tohiks esitada patsiendi survele, eriti arstile tundmatu ravimi kohta, ega olukorras, kus arst ise ei ole veendunud, et kõik olemasolevad alternatiivid on läbi kaalutud. Arsti vastutada on ravimi omaduste selgitamine patsiendile ning ravi jälgimine, mis ei ole võimalik juhul, kui arst kirjutab taotluse patsiendi nõutud ravimi kohta, mida ta ise ei tunne. Patsiendile tuleks selgitada, millise vastutuse arst taotlust esitades võtab, ning vajaduse korral sedagi, et meditsiiniliselt põhjendamatu taotluse esitamine olukorras, kus Ravimiamet selle kindlasti tagasi lükkab, toob mõttetut lisatööd nii arstile, apteekreile kui ka ametile. Vahel on taotlusel selgitus, et patsient, kellele ravimit taotletakse, on ise arst või muidu oluline isik, kuid see ei mahu samuti arvestatavate meditsiiniliste põhjenduste hulka.

Põhjendus, et meditsiinilises mõttes vananenud ning seetõttu Eestis kasutuselt kadunud ravimit on patsient kaua ja edukalt kasutanud, võib olla piisav ainult siis, kui ravi kasu ja ohu suhe on kindlalt positiivne, ravi tulemuslikkuse erinevus nüüdisaegselt ravist ei ole suur ning arsti hinnangul põhjustaks ravi ajakohastamine olulisi ravijärgimise probleeme või seaks reaalsesse ohtu arsti-patsiendi koostöö.

Eriarsti või konsultandi määratud ravi jätkamiseks võiks taotluse esitada siis, kui konsultatsioon on toimunud mõistliku ajavahemiku jooksul haigust ja ravivõimaluste

arengut arvestades (nt viimase 2–3 aasta jooksul) ning taotleja, tavaliselt perearsti käes on konsultandi kirjalik põhjendus müügiloata ravimi vajalikkuse kohta.

Müügiloata ravimi kasutamise otsust uue ravimi puhul ei tohiks teha ravimitootja surve tõttu. Ravimitootjate huvides on uute ravimite kiire kasutuselevõtt ning ravimi müügiloa saamise eelne levik on selleks väga soodne. Ravimitootja ei tohiks reklaamida müügiloata ravimeid ega müügiloaga ravimite kasutamist väljaspool kinnitatud näidustust. Uue, veel müügiloata ravimi kasutamise vajaduse peaks arst otsustama sõltumatult ravimitootja eesmärkidest.

Ravimi kasutamine väljaspool kinnitatud näidustust

Erinevalt müügiloata ravimi kasutamisest ei nõua müügiloaga ravimi kasutamine väljaspool kinnitatud näidustust või kasutamistingimusi mingeid administratiivseid tegevusi, ent paneb siiski arstile väga sarnased kohustused – tuleb olla veendunud, et valitud raviviis on olemasolevate teaduslike andmete alusel ja valikute piires patsiendile parim (s.t on olemas piisavad andmed ravimi kasu ja ohu hea tasakaalu kohta ning kinnitatud näidustusega ravimid kas puuduvad või ei sobi); tuleb teavitada patsienti, et ravimit kasutatakse väljaspool ravimitootja soovitusi; ning peab andma juhiseid ravimi toime, kõrval- ja koostoimete kohta, sest patsiendile apteegist ravimiga koos antav ravimiteave ei sisalda andmeid ravimi omaduste kohta, kui ravimit kasutatakse muude tõbede või ravimiomaduste kokkuvõttes kajastatuist erinevate patsiendirühmade puhul.

Kokkuvõtteks

Müügiloata ravimite kasutamist ja ka müügiloaga ravimi kasutamist väljaspool kinnitatud näidustust ei saa täielikult vältida, aga vajadus nende järele sõltub erialast ning on sageli korrelatsioonis ravitava haiguse levimuse ja selle ravimite ebapiisava

kättesaadavusega. Tegemist on erandliku olukorraga, kus arstil on rohkem tööd ja suurem vastutus kui tavaliselt:

- müügiloata ravimi kasutamise ohtu ja kasu peab hindama ravimit määrav arst (võttes arvesse, et ravimi kvaliteet ei ole tagatud) – vajadus sellist ravimit kasutada peab olema väga suur ja kõik alternatiivid ammendatud, et risk oleks õigustatud;
- vajaduse korral võib müügiloata ravimi kasutamine olla õigustatud ning selleks on ravimiseadus ette

näinud võimaluse, mida kasutades tuleks arstil nii patsiendi kui ka enda tarvis täpselt kirja panna põhjendus, miks müügiloaga ravimid ei sobi või et need puuduvad hoopis;

- nii müügiloata ravimi kui ka kinnitamata näidustuse puhul tuleks patsienti sellest teavitada ja olla kindel, et patsient on põhjalikult informeeritud ravimi omadustest ja kasutamisest, sest tavapärasest eestikeelset asjakohast patsienditeavet ravimiga kaasas ei ole.

SUMMARY

Use of unlicensed medicinal products in Estonia

Alar Irs^{1,2}, Eda Lopato¹

The occasional use of unlicensed medicinal products is unavoidable. The Estonian State Agency of Medicines has received 3428 applications for the use of such products during the 8 first months of 2013. The risks of their use relate to the unknown quality, to the unassessed benefit-risk status and to the lack of controlled prescribing/patient information.

The use of these products is only justified if all authorised options have been exhausted. The patient is to be informed by the prescriber of the unlicensed nature of the product and carefully instructed in view of the lack of Estonian patient information.

The off-label prescription of a licensed product does not bring along any administrative obligations but there is a similar need of informing the patient as the package insert may not contain all necessary information in the off-label circumstances.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Irs A. Ravimite kasutusele lubamine Eestis ja Euroopa Liidus. *Eesti Arst* 2009;88:697–701.
2. Finnish Statistics on Medicines 2011. Finnish Medicines Agency and Kansaneläkelaitos, Helsinki 2012.
3. Ravimiseadus (16.12.2004). RT I 2005, 2, 4; viimati muudetud 02.07.2012, <https://www.riigiteataja.ee/akt/RavS>.
4. Rosenshtraukh LV, Shugushev KK, Smetnev AS. Ethacizin: a new efficacious Soviet antiarrhythmic drug of the phenothiazine group. *Am Heart J* 1986;112:932–9.
5. Zabela PV, Sheshkiavichius A, Stankiavichius R, Shileikis VR, Sherenene AK. Cases of the dangerous arrhythmogenic action of ethacizine. *Ter Arkh* 1989;61:119–23.
6. Lukoshiavichute AI, Gedrimene DA, Leonavichute D. Ventricular tachycardia and ventricular fibrillation as complications of intravenous administration of ethacizine. *Kardiologija* 1988;28:117–20.
7. Krasniuk MN. Hepatotoxic effect of etacizin in acute pneumonia. *Lik Sprava* 2003;7:93–4.
8. Indiaminov S, Abdullaev ShA, Biriukova SR. Fatal etacizin poisoning. *Sud Med Ekspert* 1989;32:62–3.

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia, ² Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Alar Irs
alar.irs@ravimiamet.ee

Keywords:
unlicensed medicinal product, off-label prescribing, State Agency of Medicines

Antiarütmiline ravim etatsisiin (NIK-244)

- 2013. aastal on Ravimiamet saanud 817 taotlust ravimi etatsisiin kasutamiseks – vähem kui varasematel aastatel, ent siiski ligi 25% kõikidest taotlustest;
- vältimatu vajadus etatsisiin kasutada näib piirnevat Lõuna- ja Edela-Eestiga;
- eksperimentaalsete uurimuste alusel on ravim liigitatud Vaughani-Williamsi järgi IC klassi. Nõukogude päritolu ravimi kliinilist efektiivsust ega ohutust ei ole kunagi hinnatud piisava suuruse ja kestusega juhuslikustatud kliinilistes uuringutes;
- ravimiga on tehtud väikesemahulisi inimuuringuid (4) ventrikulaarse ekstrasüstoolia ja virvendusarütmia puhul, mis on toime ja kõrvaltoimete hindamiseks nii patsientide arvult kui ka kestuselt liiga piiratud;
- kirjanduses on andmeid nii ravimi hepatotoksilisuse, arütmogeensuse kui ka üleannustamise fataalsete tagajärgede kohta (5–8);
- juhuslik üleannustamine on põhjustanud surmajuhte ka Eestis, ravimi terapeutiline vahemik on kitsas;
- Eesti Kardioloogide Selts ega Eesti Perearstide Selts ei ole pidanud põhjendatuks esitada ravimi kasutamiseks erialaseltsi taotlus;
- Ravimiameti hinnangul tuleb etatsisiin kasutada üle 3–5 aasta pikkuse elulemusprognosiga patsiendid suunata rütmihäirete nüüdisaja ravi pädevusega kardioloogi konsultatsioonile ning ravi alustamine etatsisiiniga uuel patsiendil ilma rütmoloogi konsultatsioonita on arstlik viga.

Müügiloata ravimi puhul

- puudub Ravimiametil ammendav teave ravimi kvaliteedi kohta;
- ei ole Ravimiamet hinnanud teadusuuringute põhjal ravimi kasu ja ohu suhet;
- puudub kontrollitud eestikeelne ravimiteave;
- peab arst olema veendunud, et müügiloaga alternatiivi ei ole ja et ravimist saadav kasu on tõenäoliselt suurem kui võimalik oht patsiendi tervisele, ning seda meditsiinidokumentides põhjendada;
- tuleb patsienti nii puuduvast müügiloast, müügiloata ravimi kasutamise põhjusest kui ka ravimi toimest, annustamisest ning koos- ja kõrvaltoimetest üksikasjalikult teavitada.