

Ravimiohutus – ravimi teekond müügiloa taotlemisest turustamiseni

Kui arst ravimi välja kirjutab ja apteeker selle patsiendile ulatab, siis tavaliselt ei juurelda pikemalt selle üle, kuidas ravim müügile on jõudnud. Peamine, et preparaat oleks müügiloaga ja registris, sest see annab kindluse, et ravimiga on kaasas adekvaatne teave ning ravim on tõendatult ohutu, kvaliteetne ja tõhus.



AET VIISPERT
müügilubade
osakonna juhataja
Ravimiamet



MAIA UUSKÜLA
ravimiohutuse
osakonna juhataja
Ravimiamet



LIIS PRII
järelevalveosakonna
juhataja
Ravimiamet

Müügiloa saamiseks on nii ravimiettevõtjad kui ka raviametite eksperdid pühendanud aega ja energiat ning olenevalt ravimist võib see protsess olla mõnevõrra erinev. Tutvustame lähemalt, mis toimub enne seda, kui ravim apteeki ja sealt patsiendini jõuab ning millised on müügiloa hoidja kohustused pärast müügiloa saamist.

Enne ravimi müügiloa taotluse esitamist tegeleb ravimiettevõtja teadus- ja arendustööga, mis on kõige ajamahukam uue innovaatilise ravimi puhul.

Uuele ravimile müügiloa saamiseks on vaja esitada taotlus koos lisadokumentatsiooniga ainult Euroopa Raviametisse, kus koordineeritakse tsentraliseeritud müügiloa menetlust. Eduka taotluse korral annab Euroopa

Komisjon ravimile kõigis Euroopa Majanduspiirkonna (EMP) riikides kehtiva müügiloa.

Uue müügiloa taotluse menetlusprotsess kestab nii tsentraalse kui ka riikliku menetluse puhul **210 päeva**. Lissaaeg antakse ravimitootjale eksperitiisi käigus tekkinud küsimuste lahendamiseks. Vastastikuse tunnustamise protseduuri puhul valmib lõplik hinnang 90 päeva jooksul. Riikliku menetluse (sh detsentraliseeritud protseduuri ja vastastikuse tunnustamise

protseduuri) lõppemisel positiivse riski-kasu hinnanguga väljastab müügiloa vastava riigi pädev asutus, kuhu taotlus esitati.

Ravimipreparaadi tegelik müügile jõudmine peale müügiloa saamist on suuresti ravimitootja otsus. Raviametil on siin vaid nõuandev roll.

MÜÜGILOA TAOTLUSTE HINDAMINE

Müügiloa taotlusi hindab Euroopa Raviameti inimravimite komitee koos

” Uuele ravimile müügiloa saamiseks on vaja esitada taotlus koos lisadokumentatsiooniga ainult Euroopa Raviametisse, kus koordineeritakse tsentraliseeritud müügiloa menetlust.

liikmesriikide kvaliteedi-, ohutus- ja tõhususandmete ekspertidega. Koostööd tehakse ka teiste Euroopa Ravimiameti komiteedega: uudsete ravimite komiteega (seoses geeniteraapia, koetehnoloogia ja rakuteraapia ravimitega), ravimite ohutuse ja riskijuhtimisega tegeleva ravimiohutuse riskihindamise komiteega, lastel kasutatavate ravimitega seoses pediaatriakomiteega ning harvikravimitega tegeleva harvikravimite komiteega.

Müügiloa tsentraliseeritud menetlus

Tsentraliseeritud menetlus on kohustuslik nendel inimtervishoiu kasutatavatel ravimitel, mis sisaldavad uut toimeainet järgmiste haiguste raviks: inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV) või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS), vähk, diabeet, neurodegeneratiivsed haigused, autoimmuunhaigused ja muud immuunsushäired või viirushaigused. Samuti on tsentraliseeritud menetlus ainuvõimalik tee biotehnoloogiliste protsessidega (nt geenitehnoloogiaga) toodetavate ravimite, uudsete (nt geeniteraapia, somaatilise rakuteraapia või koetehnoloogiliste) ravimite ja harva esinevate haiguste ravimite müügiloa saamiseks EMP-s.

Tsentraliseeritud menetlus on vabahtlik ravimite korral, mis sisaldavad uut toimeainet teistsuguste näidustuste raviks kui eespool nimetatud või mis on terapeutilises, teaduslikus või tehnilises mõttes oluliselt uuenduslikud ja millele müügiloa andmine on EL-i tasandil inim- või loomatervise kaitse huvides.

Müügiloa muud menetlusviisid

Enamik uuenduslike ravimite turustamiseks kasutatakse Euroopa Liidus müügiloa tsentraliseeritud menetlust. Siiski saab ravimiettevõtja paljudel juhtudel valida ka riikliku menetlusviisi, mis omakorda võib varieeruda olenevalt sellest, kas ravimil on juba mõnes riigis müügiluba olemas ja kui paljudes riikides ravimit turustada plaanitakse. **Riiklik menetlus** läheb käiku olukorras, kus ravimit turustatakse ainult ühes riigis, **detsentraliseeritud protseduur** aga müügilubade taotlemiseks mitmes EMP riigis korraga. **Vastastikuse tunnustamise menetlust** kasutatakse siis, kui EMP-s on ravim juba hinnatud, müügiloa väljastatud ja soovitakse müügi-

” Kvaliteetse ravimi tootmise põhialus on kogu protsessi vastavus headele tootmistavadele.

luba(sid) veel mõnes sama piirkonna riigis.

MÜÜGILOA TAOTLUSE DOKUMENTEERIMISE PÕHIMÕTTED

Ravimi müügiloa taotlus, sellega kaasas oleva mahuka dokumentatsiooni esitamise vorm ja sisulised nõuded on põhimõtteliselt ühesugused ega olene sellest, kas taotlus esitatakse Euroopa Ravimiametisse või mõne liikmesriigi pädevasse asutusse. See lihtsustab ravimite tootjate jaoks dokumentatsiooni koostamist ning annab suurepärase võimaluse teha tihedat koostööd eri riikide ekspertide ja ametiasutuste vahel, et valmiks sõltumatu teaduslik hinnang. Mõistliku ajakasutuse ja sisulise hindamise dubleerimise vältimiseks kasutatakse tööjaotust ning iga taotluse menetlusel pannakse paika kindel ajakava ja tegevuste järjekord.

Ravimi müügiloa taotlusega kaasas olevate kvaliteediandmete alusel tehakse kindlaks, kas ravimi iga seeria tootmine on kavandatud ning teostatud selliselt, et tulemuseks on nõuetekohane ravimpreparaat. Seda ei ole võimalik tagada ainuüksi ravimi testimisega. Kvaliteetse ravimi tootmise põhialus on kogu protsessi vastavus **headele tootmistavadele** (GMP-le). Dokumenteeritud ja hinnatud saavad andmed alates toimeaine sünteesist kuni valmisravimi tootmise, abiainete, pakendi ning kõlblikkusaja uuringuteni nii pakendatud kui manustamiskõlblikuks muudetud preparaadi osas. Sellel hinnangul põhineb ka patsientidele ja tervishoiutöötajatele suunatud ravimiteave.

OHUTUSPROFIILI MÄÄRAMINE JA RISKIJUHTIMISE KAVA

Eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute andmete, aga ka ravimiklassi teadaolevate riskide põhjal selgub ravimi esialgne **ohutusprofiil**. Müügiloa taotleja peab riske kirjeldama **riskijuhtimise kavas** (*Risk Management Plan*, RMP). RMP-s tuleb anda ülevaade olulistest

teadaolevatest ja võimalikest riskidest. Samuti tuleb kirjeldada seda, mis ei ole hetkel teada (*Missing Information*) selliste patsiendirühmade kohta, keda uuringusse ei kaasatud, kuid kes võivad ravimit kasutama hakata või ravimiga kokku puutuda (olenevalt näidustusest) ning kellele ei pruugi olla ravimi kasutamine ohutu, nt rasedad ja rinnaga toitvad naised, lapsed. Lisaks tuleb kirjeldada ohutust pikaajalise ravi korral ja sageli ei ole see müügiloa saamise hetkel veel teada.

Iga riski kohta tuleb esitada **ravimiohutuse järelevalve plaan** – kas riski edasiseks selgitamiseks piisab rutiinsest järelevalvest (spontaanne kõrvaltoimete kogumine ja hindamine, ohutusandmete hindamine perioodilistes ohutusaruannetes, rutiinne ohusignaalide ehk võimalike uute kõrvaltoimete tuvastamine), kas mõne kõrvaltoime täpsustamiseks on vajalik spetsiifilisem vorm andmete kogumiseks või on vajalikud täiendavad ravimiohutuse järelevalvealased toimingud või uuringud. Uuringud võivad olla kliinilised jätku-uuringud (pikaajalise ohutuse selgitamiseks), registripõhised, jälgimisuuringud (müügiloa saamise järgsed ohutusuurinud ehk *Post-Authorisation Safety Study*, PASS), ravimikasutuse uuringud (*Drug Utilisation Study*, DUS) vm väiksema kaaluga uurimused.

Samuti tuleb RMP-s kirjeldada, kas ravimi efektiivsuse edasiseks selgitamiseks on vajalik müügiloa saamise järgne efektiivsuse jälgimisuuring (*Post-Authorisation Efficacy Study* – PAES, sageli hinnatakse PAES-i raames ka ohutust). Olenevalt riski raskusest ja andmete vähesusest klassifitseeritakse uuringud kohustulikeks (st nende läbiviimine on müügiloa tingimuseks) või mitte. RMP lisana tuleb esitada ka uuringu(te) protokoll(id).

Järgnevalt peab müügiloa taotleja RMP-s kirjeldama, kas loetletud riskide ohjamiseks piisab rutiinsetest riskide vähendamise meetmetest (ravimiteave, retseptistaatus, pakendi suuruse piiramine). Kui neist ei piisa, pakub müügiloa taotleja välja täiendavaid meetmeid riskide vähendamiseks. Nendeks võivad olla materjalid arstile ja/või patsiendile, et juhtida täiendavalt tähelepanu teatud riski(de)le, teratogeensete ravimite puhul raseduse vältimise programmid, kontrollitud ravimi väljakirjutamise ja väljastamise programmid.

Ravimiamet(id) hindavad müügi-
loa taotleja koostatud RMP-d ja teevad
vajadusel muudatusi, kohustavad läbi
viima uuringuid või sisse viima riski vä-
hendamise meetmeid.

RMP on müügiloa osa ning ravi-
mi kasu ja riski suhe on positiivne vaid
juhul, kui järgitakse rutiinseid ja (ole-
masolul) täiendavaid riskivähendamise
meetmeid. Siin on oluline märkida, et
riskivähendamise meetmeid peavad jär-
gima ka ravimit määravad arstid (arves-
tama vastunäidustustega, ettevaatus-
abinõudega, analüüside tegemise
vajadusega jne).

Riskijuhtimise kava on ajas muutuv dokument, mida andmete lisandudes
täiendatakse. Müügiloa hoidjad peavad
turustamise ajal koguma ja hindama
teatatud kõrvaltoimeid, uuringute and-
meid, kirjanduses avaldatud andmeid
ning esitama ravimiametitele ülevaateid
koos ettepanekutega.

Ravimiametid omakorda hindavad
aruandeid ja otsustavad, kas ravimi-
teavet tuleb täiendada mõne uue hoi-
tuse või kõrvaltoime lisamisega; kas
uus teave mõjutab ravimi kasu/riski
suhet sellisel määral, et vajalik on uute
täiendavate riski vähendamise meet-
mete nõue või on RMP-s kirjeldatud
riski kohta piisavalt infot ja selle võib
sealt eemaldada või on kasu/riski suhe
vaatamata meetmetele negatiivne ning
müügiluba tuleks lõpetada.

KÄITLEMISNÕUETE JÄRGIMISE OLULISUS

Selleks, et patsient saaks kasutada müü-
giloale vastavaid kvaliteetseid, ohutuid
ja efektiivseid ravimeid, mis toimivad
nii, nagu kirjas müügiloaga kinnitatud
ravimiinfos, tuleb nii ravimi tootmisel,
turustamisel kui ka apteegist patsien-
dile väljastamisel järgida **käitlemisnõu-
deid**. Ravimi tootmisprotsess alates toi-
meaine tootmisest kuni ravimi lõpliku
pakendamise ja turule laskmiseni ning
sellele järgnev tarneahel kuni apteeki-
deni on enamasti jaotunud ettevõtete

ja riikide vahel. Ühtlaselt kõrge ravimi
kvaliteedi tagamiseks on kõigis Euroopa
Liidu liikmesriikides rakendatud ühe-
sugused ravimi tootmise ja hulgimüügi
head tavad (*Good Manufacturing Practice*,
GMP; *Good Distribution Practice*, GDP).
Kõik käitlemisahela lülid peavad olema
oma asukoha riigi ravimiameti kontrol-
litud ning omama ravimi käitlemiseks
tegevusluba. Sellele lisandub ka ravimi
tootjatel iga kolme aasta tagant uuenda-
mist vajav GMP nõuete täitmist kinnitav
sertifikaat ning hulgimüüjatel iga viie
aasta tagant uuendatav GDP nõuete täit-
mist kinnitav sertifikaat. Igal ravimi-
käitlejal on pädev isik, kes on oma vald-
konna kogunud spetsialist ja tagab ette-
võttes ravimite nõuetekohase käitlemi-
se.

Ravimi tootmise heade tavade olulisus

GMP eesmärk on tagada iga ravimitootja
juures süsteem, mis võimaldab alati too-
ta müügiloa nõuetele vastav kvaliteetne,
ohutu ja efektiivne ravim, või kui see ei
õnnestu, siis avastada kõrvalekalle enne
ravimi turule jõudmist. Selleks tuleb ra-
vimitootjal iga tegevus põhjalikult ette
valmistada – planeerida, testida, vali-
deerida, kvalifitseerida, mitmekordselt
kontrollida. Kui tootja on veendunud, et
protsess toimib, tuleb see kvaliteedisüs-
teemis kirjeldada, seda alati ühetaoliselt
läbi viia ning igasse kõrvalekaldesse
tõsiselt suhtuda. Topeltkontroll on ris-
kide maandamiseks tootmisprotsessi
loomulik osa, sh kontrollib tootja iga
valminud partiid laboris. Kogu tootmis-
protsess dokumenteeritakse partiipõ-
hiselt ning ükski ravim ei tohiks jõuda
müüki nii, et ravimitootja pädev isik ei
oleks seda omakorda algusest lõpuni üle
hinnanud ja ravimit turule lasknud.

Ravimi hulgimüügi heade tavade olulisus

GDP eesmärk on tagada ravimi toot-
ja poolt turule lastud ravimi kvaliteedi,
ehtsuse ning jälgitavuse säilimine kuni

ravimi jõudmiseni apteeki või tervis-
hoiuteenuse osutajani. Selleks tuleb
pöörata erilist tähelepanu ravimite lii-
kumise dokumenteerimisele, säilita-
mise tingimustele ja tingimuste moni-
toorimisele, et kõrvalekalletele saaks
operatiivselt reageerida – bürokraatiana
näiv dokumentatsioon võib osutada
elupäästjaks. Ravimi liikumine mööda
tarneahelat peab olema partiipõhiselt
jälgitav alates tootjast kuni apteegini, et
defektseks osutuvad ravimid ja defek-
ti põhjused oleks võimalik tuvastada ja
ravim enne patsiendile manustamist
käibelt kõrvaldada. Operatiivse reagee-
rimise tagab Euroopa liikmesriikides
toimiv kvaliteedidefektidest teavita-
mise süsteem – ravimi kvaliteeti, ohu-
tust või efektiivsust oluliselt mõjutav
kõrvalekalle saab mistahes liikmesriigi
pädeva asutuse kaudu kiirelt jagatud
kõigi liikmesriikidega, kus on võimalik
defektse või ohtliku ravimi väljastamine
peatada või vajadusel ravim turult tagasi
kutsuda.

APTEEKRITE ROLL RAVIMIOHUTUSE TAGAMISEL

Apteegil on lisaks ravimi kvaliteedi säi-
litamisele ja ravimi kättesaadavaks te-
gemisele kandev roll ravimiohutuse ja
-efektiivsuse tagamisel. Apteekri nõu-
anded aitavad patsiendil teha teadlikke
valikuid erinevate käsimüügiravimite
vahel või sama toimeainet sisaldava-
te retseptiravimite vahel ning ravimit
kasutada nii, nagu see on infolehes
või arsti poolt ette nähtud. Apteeker
on oluline lüli ravimeeskonnas ning ta
saab koostöös arstide-õdedega panus-
tada ravimiohutuse, ratsionaalse ra-
vimikasutuse ja parema ravijärgimuse
tagamisse.

Kui ravimi müügiloa, kliiniliste
uuringute ja ravimiohutusega seotud
nõuded tagavad teaduslikult tõestatud
toime ja positiivse kasu-riski suhte-
ga ravimite turule tuleku, siis ravimite
tootmise, hulgimüügi ja apteegi regu-
latsioonid kannavad hoolt selle eest, et
ravim oleks päriselt selline nagu müügi-
loaga kinnitatud. Tervikuna on just nii
võimalik saavutada usaldus ravimi ja
sellega lahutamatuult koos käiva teadus-
põhise teabe suhtes. Internetavarustes
pakutavad või kontrollimata tingimus-
tes kokku segatud teadmata koostise ja
toimega tooted seda ei paku. Vaid aptee-
gist saab kindla kvaliteediga, ohutud ja
efektiivsed ravimid.

” Ravimi liikumine mööda tarneahelat peab
olema partiipõhiselt jälgitav alates tootjast
kuni apteegini, et defektseks osutuvad
ravimid ja defekti põhjused oleks võimalik
tuvastada ja ravim enne patsiendile
manustamist käibelt kõrvaldada.