

Toimeainepõhine retsept ja ravi tulemuslikkus

Ott Laius¹, Alar Irs^{1,2,3}

Eestis peab ravimiretsepti kirjutama toimeainepõhiselt. Ravimi väljakirjutaja võib kasutada ravimpreparaadi nimetust juhul, kui ta hindab ravimi asendamist teise sama toimeainet samas koguses ja ravimivormis sisalduva ravimpreparaadiga patsiendile meditsiiniliselt sobimatuks (1). Sellisel juhul võib retseptile kirjutada ravimpreparaadi nime ning lisaks tuleb märkida, et selle asendamine ei ole lubatud. Samuti tuleb tervishoiuteenuse osutamist tõendavasse dokumenti kirjutada asendamise keelamise põhjendus ja selgitada seda patsiendile.

Toimeainepõhise retseptiga kaasneb ravimpreparaatide nn geneerilise asendamise võimalus apteegis, kus apteeker peab pakkuma patsiendile sobivate ravimite hulgast ravimpreparaati, mille puhul on patsiendi omaosalus ravimi eest tasumisel vähim, ent ravimi ostja võib eelistada ükskõik millist ravimpreparaati samaväärsete hulgast (1). Ravimi toimeainepõhise väljakirjutamise ja apteegis samaväärsega asendamise peamine mõte on vähendada tervishoiusüsteemi ja patsiendi kulutusi (2, 3), Eestis eeskätt minimeerida patsiendi omaosalus.

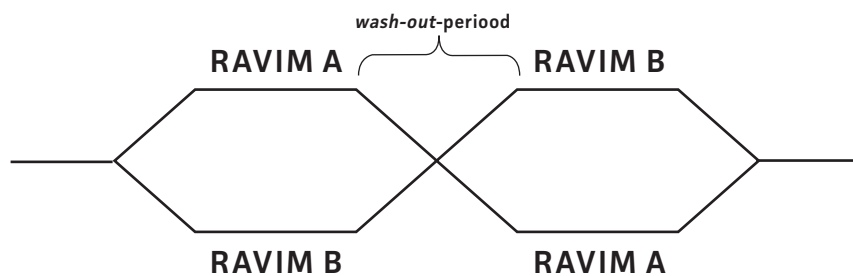
Ravimite puhul, kus geneeriline ravim oli olemas, moodustasid geneerilised ravimid 2012. aastal ambulatoorselt kasutatavate ravimite tarbimismahust 64% (2008.

aastal 51%). Kogu ravimiturust moodustavad geneerilised ravimid koguseliselt 36% ja rahaliselt 18%. Ravimiameti andmeil on viimasel viiel aastal patsientide omaosalus soodustusega retseptiravimite ostmisel oluliselt vähenenud: kui 2008. aastal moodustas patsientide omaosalus 38% kogukulust, siis 2012. aastal 33%. Eesti Haigekassa andmeil oli patsiendi omaosalus retsepti kohta 2009. aasta lõpul 50% soodustuse puhul 11 eurot ja 75% puhul 8 eurot, 2012. aasta lõpul vastavalt 9 ja 6,5 eurot (4).

Ravimpreparaadi asendamise võimalus apteegis ning asendamise aktsepteeritavate põhjuste poolest lakooniline õigusakt tekitab arstidel- apteekritel küsimusi ning aeg-ajalt hoogustuv avalik diskussioon ravimpreparaatide asendamise poolt (nt Eesti Haigekassa kampaania) ja vastu toob kaasa segadust patsientide hulgas. Ravimiamet on seisukohal, et enamiku ravimite puhul ei too ravimpreparaadi vahetamine koos apteekri nõustamisega kaasa ravi tulemuslikkuse vähenemist ega kõrvaltoimete ohtu, ent teatud juhtudel on asendamise keelamine vajalik ja praktiline.

Geneeriliste ravimite kohta käivad põhitõed

Geneeriliste ravimite kasutusele lubamise aluseks on põhimõte, et kui teatud manustamisviisil ja annuses on ravimi positiivne kasuriski suhe kliinilistes uuringutes tõestatud, siis ei ole sama toimeaine farmakoloogilist mõju samasugusel viisil realiseeriva uue ravimpreparaadi eelkliiniline ja kliiniline uurimine vajalik ega eetilise. Vaja on vaid tõestada, et juba kasutusel oleva ja uue preparaadi vahel puudub erinevus, mis võiks mõjutada toimet või kõrvaltoimete esinemise sagedust. Geneerilisele ravimile esitatavaid nõudeid mõjutab toimeaine kuuluvus biofarmatseutilise klassifikatsiooni alusel (5), ravimi verekontsentratsiooni praktilise määramise võimalikkus jms, ent enamiku suukaudsete tahkete ravimivormide puhul on vajalik bioekvivalentsusuuring tervetel vabatahtlikel. Preparaatide võimaliku erinevuse ülesleidmiseks valitakse kõige tundlikum uuringukavand, milleks tavaliselt on juhuslikustatud kaheperioodiline ühekordse annustamisega ristkatse (vt selle kulgu joonisel 1).



Joonis 1. Tavalisim ühe annusega bioekvivalentsusuuringu kavand. Pärast uuringusse sobivuse hindamist juhuslikustatakse katses osalejad (terved vabatahtlikud, või harvem, patsiendid) katse- ja võrdlusrühma. Esimese rühma katsealused saavad uuritavat ravimit, teise omad originaalravimit. Manustatakse ravim, kogutakse vereproovid ravimikontsentratsiooni määramiseks. Järgneb vaheperiood, mille jooksul ravimid katsealuste organismist elimineeruvad (*wash out*). Uuringu teises perioodis saab algselt uuritavat ravimit kasutanud rühm originaalravimit ja vastupidi.

¹ Ravimiamet,
² TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool,
³ TÜ Kliinikumi südamekliinik

Kirjavahetajaautor:
 Ott Laius,
 ott.laius@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
 toimeainepõhine retsept, geneeriline ravim, ravisoostumus, farmakokineetika, bioekvivalentsus

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

Kokku on lepitud, et bioekvivalentseks peetakse ravimeid, mille imendumise ulatust ja kiirust kirjeldavate parameetrite (kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala AUC (*area under curve*), maksimaalne kontsentratsioon C_{max} , vajaduse korral ka selle saavutamise aeg) suhte kogu 90% usaldusvahemik (uv) jääb 80–125% piiresse (6) (vt joonis 2). Kui parameetrid on täpselt võrdsed, moodustab uuritava ravimi AUC või C_{max} 100% võrdlusravimi vastava parameetri väärtusest. Enamasti need siiski täpselt kokku ei lange ning erinevuse puudumist testitakse statistiliselt, arvutades välja suhte 90% usaldusvahemiku, nt joonisel 2 toodud näite puhul on geneerilise ravimi biosaadavus (väljendatuna AUC kaudu) 97% ning selle 90% uv 87–108%. Kuna 87% jääb ülespoole 80% piiri ning 108% alla- poole 125% piiri, arvatakse uuritava ravim bioekvivalentseks.

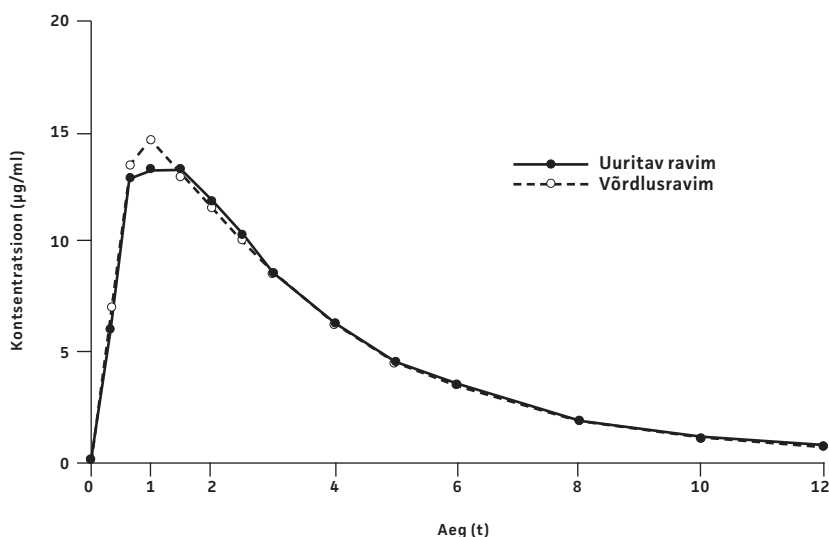
Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitel kasutatakse kitsamaid ekvivalentsuspiire, nt 90–111%. USA ravimiameti uuringu kohaselt erinesid müügiloa saanud geneeriliste ravimite AUC ning C_{max} originaalravimi omast keskmiselt vastavalt 3,5% ning 4,3% (7). Sama meetodit kasutatakse ka nn originaalravimite kliinilistes uuringutes kasutatud preparaadi ning hiljem

turustatava preparaadi samaväärsuse hindamisel.

Geneerilise ravimi koostises võib olla abiaineid, mida originaalravim ei sisalda. Abiained on inertsed ained, millel ei ole märgatavat bioloogilist aktiivsust ning mis ei tohi mõjutada preparaadi ohutust ega efektiivsust (8). Geneerilistes ravimites kasutatavad abiained on üldjuhul varem laialdaselt kasutatud. Vajaduse korral (nt patsiendi ülitundlikkus mõne aine suhtes, mida võib sisaldada nii originaal- kui ka geneeriline ravim) saab ravimite abiaainete sisalduse kohta teavet ravimiomaduste kokkuvõttest.

Kõik sama toimeainet samas koguses sisaldavad ravimid ei ole geneerilised ravimid, need võivad olla iseseisvalt välja töötatud originaalravimid – sellekohast teavet peab valdama apteeker ning sel juhul määrab asendatavuse ravimi terapeutiline laius.

Geneeriliste ravimite ravimiteave võib detailides ja sõnastuses erineda nii originaalravimist kui ka omavahel, kuna Eestis saavad geneerilised ravimid müügiloa ka teistes Euroopa Liidu riikides antud müügilubade tunnustamise teel (9), millega kaasneb päritoluriigi ravimiomaduste kokkuvõtte tõlge. Need erinevused ei tähenda erinevusi ravimite kliinilistes omadustes.



Joonis 2. Uuritava ja võrdlusravimi kontsentratsiooni-aja kõverad pärast ühekordsete annuste manustamist.

Millal kaaluda apteegis ravimpreparaadi asendamise keelamist?

Reeglina on kõik toimeainet kohe vabastavad suukaudsed geneerilised ravimpreparaadid vabalt vahetatavad. Kuna uute geneeriliste ravimite tulek mõjutab seni kasutatud ravimi ostmisel makstavat hinnaosa, siis on oluline, et patsient saaks lisaks toimeainepõhisele retseptile teavet geneeriliste ravimite kohta üldiselt ning võimaliku apteegis asendamise kohta. Kui asendamine keelatakse, tuleb arstil nii ravimi esmakordsel väljakirjutamisel kui ka igal järgneval korral koos patsiendiga üle vaadata võrdväärsete ravimite hinnad ning välja kirjutada soodsaim sobiv preparaat. Asendamise keelamine võib olla põhjendatud mitmetel juhtudel (vt selle kohta lähemalt tekstikasti lk 159).

Patsiendi eelistus mingi preparaadi suhtes ei ole piisav põhjus asendamine keelata, sest ta saab oma eelistust väljendada apteegis, kui apteeker on talle tutvustanud erinevate preparaatide omaosaluse suurust. Tootenime kasutamine retseptil võib olla põhjendatud ainult juhul, kui arst on veendunud, et preparaadi vahetamine põhjustab probleeme ravi järgimisel. Ravi järgimise probleemid on tõenäolisemad patsiendi väljendunud mäluhäire või mõnede psühhiaatriliste haiguste puhul (12–14).

Kui ravimpreparaadi vahetamine on toonud kaasa ülitundlikkusreaktsiooni, tuleks koostöös proviisoriga püüda välja selgitada selle põhjus. Kui aluseks on ülitundlikkus abiaine suhtes, võib see sisalduda ka teistes ravimites, millega patsient edaspidi kokku puutub.

Ravimpreparaatide asendamine ja ravisoostumus

Ravimite geneerilise asendamise laialdane kasutamine arenenud tervishoiusüsteemiga riikides on andnud ainest mitmetele farmakoepidemioloogilistele uuringutele selle mõju kohta patsientide ravisoostumusele. Kui ühekordset

Ravimipreparaadi asendamise keelamist võib kaaluda järgmistel juhtudel:

- Kui ravimi annus on tiitritud kontsentratsiooni (nt mõned epilepsiaravimid, osal patsientidel digoksiin ja immunomodulaatorid) või täpse farmakodünaamilise markeri (nt varfariin) järgi, peaks preparaadi vahetamise üle otsustama ning selle mõju jälgima arst. Sama kehtib ka väga kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite kohta, ent sageli need kategooriad kattuvad (10).
- Ravimivormist lähtudes võib olla põhjendatud mõne toimeainet modifitseeritult vabastava suukaudse ravimipreparaadi ja transdermaalse süsteemselt toimiva ravimipreparaadi väljakirjutamine tootenime kasutades, kui ravimi terapeutiline vahemik on väga kitsas.
- Mitmete bioloogiliste ravimite väljakirjutamisel võib eelistada preparaadi nimetust, sest asendamisvõimalus enamasti puudub ning ravimi rahvusvaheline nimi ei pruugi anda edasi kogu vajalikku teavet (nt insuliinid).
- Sarnased bioloogilised ravimid (ingl *biosimilars*) tuleks välja kirjutada preparaadi nime kasutades. Et nende kasutamiskogemus on seni mõõdukas, peaks preparaadi vahetamist jälgima arst (11).
- Paljusid komponente ja mikroannuseid sisaldavad unikaalsed kombinatsioonipreparaadid (nt kontratseptiivid) võib vigade vältimiseks samuti välja kirjutada preparaadipõhiselt.

ravi vajava ägeda seisundi puhul ei ole toimeainepõhisel retseptil mingeid ettenähtavaid negatiivseid tagajärgi, siis kroonilise haiguse ravis, eriti polüfarmakoteraapia tingimustes, võib ravimikarbil kõige suuremalt kirjas oleva nime ja ravimi välimuse muutus põhjustada segadust ja mõjutada seeläbi patsientide ravisoostumust. Osa uuringud ei ole ravimi vahetamise negatiivset mõju näidanud (15–18), teised (19–21) seevastu on viidanud ravimi vahetamisele kui ühele ravisoostumust halvendada võivale tegurile (olenemata sellest, kas vahetus toimus originaalravimilt geneerilisele, vastupidises suunas või kahe geneerilise ravimi vahel). Erinevate tulemuste tõenäoliseks põhjuseks on riigiti erinev tava patsiente teavitada ja patsientide erinev teadlikkus ravimitest. Uuringute ülevaated viitavad, et madalamalt haritud ja vaesemad inimesed umbusaldavad geneerilisi ravimeid enam ning kasutaks neid pigem kergete tervisehäirete korral, samas kui parema haridusega ja jõukamad, samuti nooremad inimesed on nende kasutamise

suhtes positiivselt meelestatud (22). Probleeme on kirjeldatud ka immigrandirühmades, kus arusadava meditsiiniteabe kättesaadavus on piiratud (21). Mitmed neist uuringutest on samas näidanud ravimi kõrge maksumuse kindlat negatiivset mõju ravisoostumusele. Uuringud viitavad ka, et patsiendid sooviksid teavet geneeriliste ravimite omaduste kohta saada oma arstilt ja apteekrilt.

Et toimeainepõhine retsept, mis võimaldab patsiendi ravikulu vähendada, toimiks ilma negatiivsete mõjudeta, peaks arst patsiendile algusest peale tutvustama ravimeid nende rahvusvahelise nime järgi (nt amlodipiin, klaritromütsiin, salbutamol), kasutama kirjalikke abimaterjale ning arvestama ülaloodud patsienditegureid, mis võivad ravikoostööd negatiivselt mõjutada. Väga oluline on ka apteekri roll, kes peab kindlaks tegema, et patsient saab täpselt aru, mis ravimid talle väljastatakse.

Kokkuvõte

Toimeainepõhine retsept ning ravimipreparaatide asendamine

apteegis on olulised patsiendi ravimikulude vähendajad ega mõjuta ravi tulemuslikkust negatiivselt. Olukorrad, kus asendamine apteegis tuleks keelata, puudutavad eelkõige ravimeid, mille terapeutiline vahemik on väga kitsas. Asendamise põhjendamatu piiramine põhjustab patsiendile asjatut kulu.

Et toimeainepõhine retsept ei vähendaks ravisoostumust, tuleb ravimeid patsiendile tutvustada ravimi rahvusvahelist nime kasutades ning hinnata iga patsiendi puhul eraldi apteegis ravimi vahetamise võimalikku mõju ravisoostumusele.

SUMMARY

Generic prescribing and treatment outcomes

Ott Laius¹, Alar Irs^{1,2,3}

Legislation in Estonia foresees generic prescribing and free product choice among the generic alternatives in pharmacies to limit patient co-payment in reimbursed medicines with active substance based reference prices.

All generic products in Estonia are assessed according to the Biopharmaceutics Classification Systems (BCS) based requirements for equivalence testing and their approval is most often based on human bioequivalence studies on healthy volunteers in agreement with European guidance documents.

For most of the immediate release oral medicinal products, therapeutic inter-changeability can

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

² Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

³ Heart Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Ott Laius

ott.laius@ravimiamet.ee

Keywords:

international non-proprietary name based prescription, generic medicinal product, adherence, pharmacokinetics, bioequivalence

be assumed and generic substitution should be allowed. Products titrated according to drug levels in the blood or the exact pharmaco-dynamic marker (e.g. INR), products utilising complicated pharmaceutical modified delivery systems, as well as biological and bio-similar products would be prescribed according to the trade-name. Patient factors as impaired memory or psychiatric disorder may prompt the prescriber to use trade-name based prescription to ensure treatment adherence. Patient preference should not result in a trade-name based prescription as this preference can be expressed in the pharmacy after being informed about co-payment level.

To reduce the possible negative influence of switches at the pharmacy level, patients should be informed of the international non-proprietary name of their medicine and of the concept of generic medicines by their physician as well as by the pharmacist.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Sotsiaalministri 18.02.2005. a määrus nr 30 „Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti vorm”. RTL 2005, 23, 315.
2. Dylst P, Simoens S. Does the market share of generic medicines influence the price level? A European Analysis. *Pharmacoeconomics* 2011;29:875–82.
3. Andersson K, Sonesson C, Petzold M, et al. What are the obstacles to generic substitution? An assessment of the behaviour of prescribers, patients and pharmacies during the first year of generic substitution in Sweden. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14:341–8.
4. Eesti Haigekassa. Statistika. Soodusravimid. Pat-sientide omaosalus. <http://www.haigekassa.ee/kindlustatule/soodusravimid/statistika>.
5. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995;12:413–20.
6. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. London; 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
7. Henney JE. Review of generic bioequivalence studies. *JAMA* 1999;282:1995.
8. European Medicines Agency. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. London 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003382.pdf.
9. Irs A. Ravimite kasutusele lubamine Eestis ja Euroopa Liidus. *Eesti Arst* 2009;88:697–701.
10. Burns M. Management of narrow therapeutic index drugs. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7:137–43.
11. Harrison P, Laius O, Irs A. Sarnased bioloogilised ravimid. *Eesti Arst* 2012; 91:492–5.
12. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003;25:1578–92.
13. Ganther JM, Kreling DH: Consumer perceptions of risk and required cost savings for generic prescription drugs. *J Am Pharm Assoc* 2000;40:378–83.
14. Nuss P, Taylor D, De Hert M, et al. The generic alternative in schizophrenia: opportunity or threat? *CNS Drugs* 2004;18:769–75.
15. Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, et al. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence. *Annals of Pharmacotherapy* 2006;40:15–20.
16. Yamada M, Welty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother* 2011;45:1406–15.
17. Dentali F, Donadini MP, Clark N, et al. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2011;31:386–93.
18. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514–26.
19. Talati R, Scholle JM, Phung OP, et al. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2012;32:314–22.
20. Gagne JJ, Avorn J, Shrank, WH, et al. Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88, 347–53.
21. Håkonsen H, Toverud EL. Special challenges for drug adherence following generic substitution in Pakistani immigrants living in Norway. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:193–201.
22. Shrank WH, Cadarette SM, Cox E, et al. Is there a relationship between patient beliefs or communication about generic drugs and medication utilization? *Med Care* 2009;47:319–25.
23. Sewell K, Andrae S, Luke E, Safford MM. Perceptions of and barriers to use of generic medications in a rural African American population. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E142. doi: 10.5888/pcd9.120010.
24. Toverud EL, Håkonsen H. A review of patient perspectives on generics substitution: what are the challenges for optimal drug use. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2012;1:28–32.