

# Talidomiid ja selle analoogid – näide tänapäevasest riskijuhtimisest ravimiohutuses

Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1</sup>, Katrin Kiisk<sup>1</sup>

Talidomiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne. See teadmine sai selgeks ligi 60 aastat tagasi, kui talidomiidi kasutamise tagajärjel sündis üle maailma ligikaudu 10 000 sünnidefektiga last (1). Talidomiidikatastroof andis tõuke olulisteks muudatusteks ravimitööstuses ja -regulatsioonis ning seda võib pidada ravimiohutuse järelevalve algusajaks.

## SISSEJUHATUS

1950ndate lõpus tuli talidomiid ravimiturule rahusti ja uinutina. Kuna katsed närilistel ei näidanud toksilisust, üleannustamisel esines vaid une pikenedamist, arvati talidomiid olevat inimesele ohutu (2). Talidomiidi reklaamiti kui oma aja ohutumast rahustit võrreldes seni kasutuses olnud barbituraatidega, mistõttu selle populaarsus kasvas kiiresti (3, 4). Pärast antiemeetiliste omaduste avastamist kasutati talidomiidi laialdaselt ka rasedatel iivelduse leevendamiseks (5).

Pärast talidomiidi turuletulekut täheldati üha sagedamini vastsündinutel väga haruldasi ja ennenägematuid väärendeid: lapsed sündisid ilma jäsemeteta või ebanormaalselt lühikeste jäsemetega, nii et käe- ja jalalabad kinnitusid õlgade ja puusade külge (fokomeelia). 1961. aastal, kui mitmed arstid seostasid fokomeelia esinemist talidomiidi rasedusaegse kasutamisega, kõrval-

dati talidomiid turult (6). Hiljem on lisaks jäsemete väärenditele kirjeldatud hulgaliselt erinevaid elundite (kõrva, silma, südame jt) väärendeid ja nendest põhjustatud suurt imikute suremust (40%) ning raseduse katkemise sagenemist (7).

Ent mõned aastad hiljem avastati talidomiid uuesti, kui leep-rast tingitud nodoosse erüteemiga patsientidel täheldati talidomiidi kasutamisel põletikunähtude paranemist. Lisaks põletikuvastasele ja immunomoduleerivale toimele leiti edasistes uuringutes talidomiidil kasvajakavastane ja angiogeneesi pärssiv toime (8). Ravimiarenduse käigus loodi talidomiidi keemilised analoogid – lenalidomiid, pomalidomiid –, mis oleksid eelkajast efektiivsemad, kuid soodsama ohutusprofiiliga, eelkõige vähem neurotoksilised (9). Kuigi esineb mõningaid erinevusi teratogeensuses eri loomaliikidel, on talidomiidi analoogid eeldatavasti inimesele teratogeensed (10).

Eestis on talidomiid ja selle analoogid näidustatud hulгимüeloomi raviks (Euroopa Komisjoni müügiluba lenalidomiidil 2007. a, talidomiidil 2008. a, pomalidomiidil 2013. a). 2013. aastast on lenalidomiid näidustatud veel müelodüsplastiliste sündroomide ja 2016. aastast mantelrakulise lümfoomi raviks. Neid ravimeid saavad välja kirjutada ja väljastada ainult arstid ja apteekrid, kes on müügiloa hoidjal ravimiametiga kokku lepitud ning saanud asjakohase koolituse.

Hulгимüeloom ja müelodüsplastilised sündroomid on ravimatud ja halva prognoosiga haigused, kuid tänapäevane ravi võimaldab aeglus-

tada haiguse progresseerumist, parandada patsientide elukvaliteeti ja pikendada elu. Enamasti esinevad need haigused eakatel: mediaanvanus diagnoosimisel on üle 65 aasta (11). Seega ei ole suurem osa hulгимüeloomi ja müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidest teratogeensuse riskist ohustatud. Eesti vähiregistri andmetel diagnoositi 2015. aastal Eestis 97 hulгимüeloomi esmasjuhtu, millest kaks oli naistel vanuses 15–49 aastat (12). Standarditud haigestumuskordaja 100 000 inimese kohta meestel oli 3,1 ja naistel 2,4 (13). Viie aasta elulemus Eesti patsientidel aastatel 2010–2014 oli 34% (14).

Talidomiidi tagasitulek ilmestab hästi tänapäevast riskijuhtimisest ravimiohutuses – loote väärendute tekke riski saab edukalt vähendada, vältides loote kokkupuudet ravimiga. Talidomiidist saadav kasu raskesti ravitavate ja harva esinevate haiguste korral kaalub üles selle võimalikud riskid, kui järgitakse raseduse vältimise programmi järgmisi nõudeid:

- rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit 4 nädalat enne ravi algust, ravi ajal, k.a ravikatkestuste ja vaheaegade ajal, ning 4 nädalat pärast ravi lõppu;
- enne ravimi väljakirjutamist peab rasestumisvõimelistele naistele tegema laboriuuringu raseduse tuvastamiseks;
- rasestumisvõimelistele naistele tohib ravimit välja kirjutada korraga 4 nädala (ühe ravikuuri) jagu ning apteegist väljastada maksimaalselt 7 päeva jooksul pärast väljakirjutamist.

<sup>1</sup> Ravimiamet

Kirjavahetajaautor:  
Katrin Kurvits  
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:  
talidomiid, lenalidomiid, raseduse vältimise programm, retseptiandmed

Kuna talidomiid ja selle analoogid erituvad seemnevedelikku, peavad ettevaatusabinõuna kõik talidomiidi ja selle analoogidega ravitavad meespatsiendid kasutama kondoomi terve ravikuuri vältel ja 1 nädala jooksul pärast ravi katkestamist, kui nende partner on rasestumisvõimeline ja kontratseptsioon puudub (15–17).

Uurimuse eesmärk oli kirjeldada talidomiidi ja selle analoogide kasutamist Eestis viimase kümnendi jooksul ning hinnata, kui suure osa kasutajatest moodustavad rasestumisvõimelises eas naised ning kas neil on raseduse vältimise programmi tingimusi järgitud. Elukesetust hinnati ainult naispatsientidel, kuna retsepti- ja raviarvete andmed küsiti ainult selle patsiendirühma kohta.

## MEETODID

Eesti Haigekassale tehti päring talidomiidi, lenalidomiidi ja pomalidomiidi (ATC (*Anatomical Therapeutic Chemicals*) klassifikatsiooni koodid L04AX02, L04AX04, L04AX06) kasutajate arvu kohta perioodil 01.01.2008–30.09.2018.

Raseduse vältimise programmi järgimise hindamiseks tehti päring perioodil 01.01.2011–30.09.2018 naissoost patsientidele välja kirjutatud talidomiidi ja selle analoogide retseptide kohta. Lisaks päriti nende patsientide hormonaalsete kontratseptiivide (ATC rühmad G02B, G03A ja ATC kood G03DA02) retseptide, emakasisese rasestumisvahendi paigaldamiste (tervishoiuteenus koodiga 2930L, 7352), laboratoorse koorioni gonadotropiini (hCG) määramiste (tervishoiuteenus koodiga 66706) ning kõigi raviarvete kohta ajavahemikul 01.01.2010–30.09.2018 (18).

Isikud, kellel 2010. aasta jooksul ei olnud ühtegi hulгимüeloomi (RHK-10 (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon) kood C90) või müelodüsplastilise sündroomi (RHK-10 kood D46) diagnoosiga (põhi- või kaasuva diagnoosina) raviarvet, defineeriti kui esmashaigestujad. Elulemus

arvutati Kaplani-Meieri meetodi põhjal esmashaigestujatel esimesest diagnoosi kuupäevast kuni surma kuupäevani või uuringuperioodi lõpuni. Raviperiood arvutati järjestikuste ravimi väljaostude põhjal. Uueks raviperioodiks peeti seda, kui ravimivaba aeg oli pikem kui 60 päeva.

Rasestumisvõimelises eas naised defineeriti kui naised vanuses 15–49 aastat. Raseduse laboriuuringu teostamine defineeriti kui koorioni gonadotropiini hõlmava laboriuuringu tegemine, mis tehti retsepti väljakirjutamise päeval või maksimaalselt eelneva 7 päeva jooksul. Kontratseptsioon defineeriti kui kontratseptiivi kasutamine, mis algas vähemalt üks kuu enne ravi alustamist, kestis kogu ravi vältel ja kuni üks kuu pärast ravi lõpetamist. Kontratseptsioon hinnati võimalikuks, kui naisel oli uuringuperioodil ainult emakasisese kontratseptiivseadme järelevalve (RHK-10 kood Z30.5) diagnoosiga raviarve, kuid paigaldamise teenus puudus või puudus väljakirjutatud retsept. Ravi ajal tekkinud raseduseks arvati seda, kui rasedus või abortlõppega rasedus diagnoositi ravi ajal või kahe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Andmete ettevalmistamiseks kasutati andmetöötlusprogrammi Microsoft Excel ja statistiliseks analüüsiks programmi RStudio, elulemusmäära arvutamiseks kasutati analüüsipaketti Survival (19).

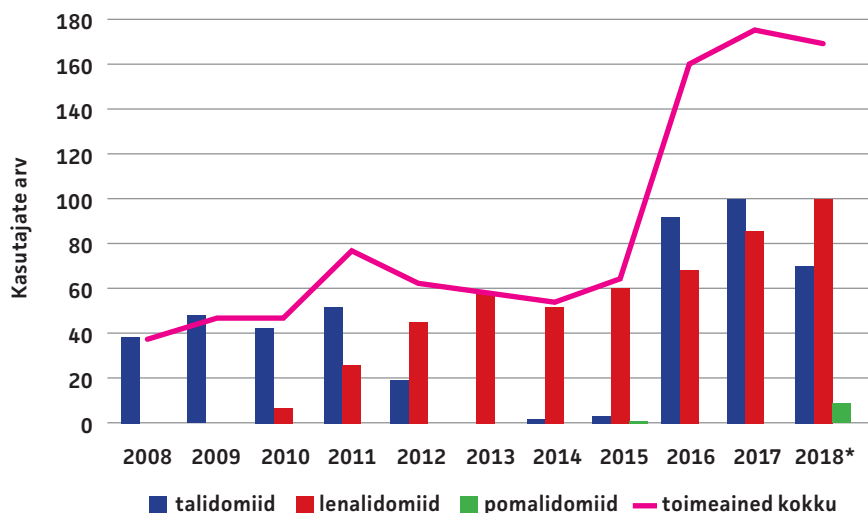
## TULEMUSED

### Kõik kasutajad

Aastatel 2008–2018 (septembrikuu lõpu seisuga) sai ravi talidomiidi või selle analoogidega 476 isikut, kellest veidi enam kui pooled (58%) olid naissoost. Pärast Eesti Haigekassa rahastuse saamist (Revlimid 01.10.2010, Thalidomide Celgene 01.01.2016) on nende ravimite kasutamine aasta-aastalt suurenenud (vt joonis 1). 2017. aastal sai ravi talidomiidiga 100 ja lenalidomiidiga 85 isikut. Pomalidomiid lisati soodusravimite loetellu 2018. aasta jaanuaris, aasta esimese 9 kuu jooksul alustas ravi pomalidomiidiga 9 isikut.

### Naissoost kasutajad

Perioodil 01.01.2011–30.09.2018 sai ravi talidomiidi või selle analoogidega 239 naissoost isikut, keskmise vanusega 68 aastat (standardhälve ± 12, vahemik 3–94). Ravi talidomiidi või lenalidomiidiga alustati keskmiselt 201 päeva pärast hulгимüeloomi



\* 2018. aasta andmed kuni 30.09.2018

**Joonis 1.** Talidomiidi, lenalidomiidi ja pomalidomiidi kasutamine aastatel 2008–2018.

# RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

või müelodüsplastilise sündroomi diagnoosimist. Ühe aasta elulemismäär oli 90% (95% usaldusvahemik 85,5%–94,8%), viie aasta elulemismäär 45% (95% usaldusvahemik 35,1%–57,8%). Talidomiid- või selle analoogide ravi kestuse mediaan oli 214 päeva (vahemik 28–2781).

Ravi talidomiidiga alustati kahel tüdrukul peaaegu pahaloomulise kasvaja (RHK-10 kood C71) ja 132 naisel hulгимüeloomi (RHK-10 kood C90) puhul, neist 22 läks üle lenalidomiidile. Ravi lenalidomiidiga alustati 12 naisel müelodüsplastilise sündroomi ja 95 naisel hulгимüeloomi puhul, neist neljal vahetati hiljem ravi talidomiidi vastu. Pomalidomiidi kasutas viis naist, kes olid hulгимüeloomi raviks eelnevalt saanud ravi talidomiidi ja/või lenalidomiidiga.

Rasestumisvõimelises eas naisi oli 11 (4,6%), kellest 9 sai hulгимüeloomi raviks lenalidomiidi ja 2 talidomiidi. Kõik rasestumisvõimelises eas naiste retseptid olid välja ostetud väljakirjutamise päeval ja enamasti (97%) oli väljastatud 1 kuu ravimi kogus. Ligikaudu poolte (73-l 144-st) retseptide korral oli enne ravimi väljakirjutamist tehtud patsiendile koorioni gonadotropiini hõlmav laboriuuring. Kahel naisel oli laboriuuring raseduse tuvastamiseks tegemata. Hormonaalset kontratseptiivi kasutas ravi ajal

kolm rasestumisvõimelises eas naist: kahel juhul kasutati kombineeritud suukaudset kontratseptiivi ja ühel juhul hormonaalset emakasisest vahendit. Kahel naisel oli raviarvete põhjal emakasisene vahend paigaldatud enne uuringuperioodi. Ühel kontratseptiooni mittekasutanud naisel (45 a) oli poolteist aastat enne ravi alustamist lenalidomiidiga diagnoositud sekundaarne amenorröa (RHK-10 kood N91.1), mis võib tähendada, et see naine ei olnud rasestumisvõimeline ega vajanud kontratseptiooni. Ravi ajal rasedusi ei diagnoositud.

## ARUTELU

Talidomiidikatastroofil oli ulatuslik mõju ravimiohutusesüsteemi väljakujunemisele. Enne talidomiidikatastroofi usuti, et ravimid toimivad erinevatel loomaliikidel sarnaselt: toksiliste toimete puudumine rottidel võrdsustati ohutusega inimesel. Katastroofi tulemusel muutus kohustuslikuks uute ravimite uurimine tiinetel loomadest ning rohkem kui ühel loomaliigil. Arstide teadlikkus teratogeensusest suurenes ning rasedatele hakati ravimeid määrama ettevaatlikumalt (5). Lisaks loodi kõrvaltoimetest teatamise ja kogumise süsteemid, et avastada ja ennetada võimalikke ravimite kasutamisega seotud riske. Enne seda oli haigusjuhu kirjelda-

mine meditsiinikirjanduses ainus tõhus viis, kuidas kõrvaltoimetele tähelepanu juhtida (20). Tänapäeval jälgitakse ravimite ohutust perioodiliselt ning hinnatakse kõigi ravimiga seotud riskide olulisust võrreldes ravimist saadava kasuga. Mõnikord on vaja kasutusele võtta täiendavaid meetmeid, et ravimi riski-kasu suhe oleks positiivne. Näiteks väga teratogeensete ravimite puhul piiratakse ravimi kättesaadavust ning rakendatakse raseduse vältimise programmi.

Uuring näitab, et ootuspäraselt on talidomiidi ja selle analoogidega ravi saanud rasestumisvõimelises eas naiste osakaal väike (vt tabel 1). Kuigi pooled rasestumisvõimelises eas naistest ei kasutanud tõhusat kontratseptiooni, ei ole naispatsiendid talidomiidi ja selle analoogide kasutamise ajal rasedunud. Tõhusa kontratseptiooni puudumine võis olla tingitud abstinentsist või patsiendi seisundist (haiguse raske kulg, viljakusega seotud häired).

Lisaks kinnitab käesolev uurimus, et talidomiidi ja selle analooge on Eestis kasutatud sihipäraselt – vaid üksikutel juhtudel on neid ravimeid kasutatud mitteametlikul näidustusel (vt tabel 1).

Uuringutes on näidatud, et vaid ühe talidomiidiannuse manustamine tundlikul perioodil võib põhjustada

**Tabel 1.** Talidomiidi, lenalidomiidi ja/või pomalidomiidi kasutanud naissoost isikute arv aastatel 2011–2018 vanuse ja näidustuse kaupa (2018. aasta andmed on kuni 30.09.2018)

	Kasutajate arv							
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018 <sup>1</sup>
<b>Naissoost isikud</b>	46	38	39	34	36	97	98	91
< 15aastased				1	2			
15–49aastased	2	1	3	2	2	4	3	6
50–64aastased	15	14	21	15	16	19	23	17
≥ 65aastased	29	23	15	16	16	74	72	68
<b>Näidustus (RHK-10 kood)</b>								
hulгимüeloom (C90)	46	38	39	33	34	92	93	84
müelodüsplastiline sündroom (D46)						5	5	7
muu				1	2			

RHK-10 – rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon

lootekahjustusi (5). Seetõttu on väga oluline patsiente riskidest teavitada ning ennetavaid meetmeid järgida. Riikides, kus leepra esinemissagedus on suur ning kus talidomiidi kättesaadavus ei ole piiratud, teatatakse endiselt väärarengute juhtudest. Lisaks suurendab nendes piirkondades teratogeensuse riski inimeste harjumus oma ravimeid teistega jagada (21).

Uurimuse peamiseks puuduseks on raviarvete kliinilise info puudulikkus – diagnoosid annavad vaid osalist teavet patsiendi seisundi kohta. Naispatsientide adekvaatse rasestumisvõimelisuse hindamiseks on vaja põhjalikumaid andmeid. Lisaks võivad uurimuses kasutatud emakasiseste vahendite andmed olla puudulikud, kui naisele võis emakasisene vahend olla paigaldatud enne uuringuperioodi ning kui naine ei käinud uuritava perioodi jooksul vahendi kontrollvisiidil. Kuna meditsiinilistes tingimustes läbi viidud rasedustesti tuvastamiseks kasutatud laboriuuring ei olnud koorioni gonadotropiini suhtes spetsiifiline, on võimalik, et määrati mõnda teist näitajat ning kirjeldatud tulemus võib tegelikult olla positiivsem. Samuti on retseptiandmetel põhineva uuringu puuduseks asjaolu, et kõiki välja ostetud ravimeid ei kasutata alati ära, mistõttu võib ravimi kasutuse tegelik aeg erineda arvutuslikust.

Andmetest lähtuvalt ei ole võimalik hinnata teratogeensuse riski talidomiidi või selle analoogidega ravitud meessoost patsientide naispartneritel.

## JÄRELDUSED

Raseduse vältimise programmi eesmärk on hoida ära loote kokkupuude teratogeeniaga. Uurimus näitas, et aastatel 2011–2018 ei olnud ravi ajal talidomiidi või selle analoogidega naised rasestunud. Seega on teratogeensuse riski suudetud vältida, kuid uurimuses olnud rasestumisvõimelises eas naiste vähesel hulgal tõttu ei saa teha järeldusi raseduse vältimise programmi tõhususe

kohta. Lisaks on raseduse vältimise programmiga vastuolus, et pooled rasestumisvõimelises eas naised, kellel raviarvete andmetes puudusid viljatusele viitavad diagnoosid, ei kasutanud kontratseptsiooni. Seda, kas kontratseptsiooni mittekasutanud rasestumisvõimelises eas naised olid valinud abstinentsi või ei olnud neil kontratseptsioon vajalik tulenevalt viljatusest, on ainult registriandmete põhjal raske hinnata ning see vajaks põhjalikumat uurimist.

## SUMMARY

### Thalidomide and its derivatives: an example of modern risk management in pharmacovigilance

Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1</sup>, Katrin Kiisk<sup>1</sup>

Thalidomide was marketed in Europe as a sedative and an antiemetic, but was withdrawn in the 1960s for causing serious congenital birth defects. Subsequently, thalidomide was discovered to have anti-inflammatory and anti-angiogenic properties; also two derivatives of the drug – lenalidomide and pomalidomide – were developed. These medicines are effective for the treatment of multiple myeloma if used under conditions of a controlled distribution system and a pregnancy prevention programme to prevent foetal exposure.

This study was undertaken to describe the usage of thalidomide and its derivatives in the last decade in Estonia, as well as to determine the proportion of female users of childbearing age (15–49 years) and

to evaluate compliance with the pregnancy prevention programme.

We retrieved the number of users of thalidomide, lenalidomide and pomalidomide for the period of January 2008 – September 2018 from the Estonian Health Insurance Fund's Prescription Centre. Additionally, all prescriptions of thalidomide, lenalidomide and pomalidomide prescribed in the period of January 2011 – September 2018 and the prescriptions of hormonal contraceptives and the records of the insertion and surveillance of intrauterine devices, performance of chorionic gonadotropin laboratory test and all medical diagnoses in the period of January 2010 – September 2018 for female patients were obtained.

In the study period 476 persons received treatment with thalidomide or its derivatives. After receiving health insurance funding their usage has increased from year to year.

In the study period 239 females with a mean age of 68 years were treated with thalidomide or its derivatives mainly for multiple myeloma. Of those 11 (4.6%) were women of childbearing age. All prescriptions for women of childbearing age were dispensed on the same day that they were issued, mostly for one-month supply. For about half of the prescriptions, chorionic gonadotropin laboratory test had been performed before prescribing. Among the women of childbearing age, three used hormonal contraceptives and for two women a non-hormonal intrauterine device was inserted before the study period. Pregnancies were not diagnosed during the treatment.

As expected, the proportion of women of childbearing age who received treatment with thalidomide and its derivatives was low. The risk of teratogenicity was avoided, however, because of the limited number of women of childbearing age in the study, no conclusions can be drawn regarding the effectiveness of the pregnancy prevention programme.

<sup>1</sup> Estonian Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Katrin Kurvits  
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Keywords:  
thalidomide, lenalidomide, pregnancy prevention programme, prescription data

## KIRJANDUS

1. Rehman W, Arfons LM, Lazarus HM. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Ther Adv Hematol* 2011;2:291–308.
2. Somers GF. Pharmacological properties of thalidomide (a-phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug. *Br J Pharmacol Chemother* 1960;15:1111–16.
3. Advertisements. *Br Med J* 1960;1(5168).
4. Advertisements. *Br Med J* 1961;1(5227).
5. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev* 2015;105:140–56.
6. Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med* 1962;267:1238–44.
7. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 1992;29:716–23.
8. Clark TE, Edom N, Larson J, Lindsey LJ. Thalomid (Thalidomide) Capsules. A Review of the First 18 Months of Spontaneous Postmarketing Adverse Event Surveillance, Including Off-Label Prescribing. *Drug Saf* 2001;24:87–117.
9. Bartlett JB, Dredge K, Dalgleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314–22.
10. Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26:2326–35.
11. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. <https://seer.cancer.gov/> [vaadatud 17.01.2019].
12. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK10: Pahaloomuliste kasvaja teemasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. [http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus\\_04PahaloomulisedKasvajak/PK10.px/table/tableViewLayout2/?rxid=d08a5b3f-701f-431f-879a-b655d84b3399](http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus_04PahaloomulisedKasvajak/PK10.px/table/tableViewLayout2/?rxid=d08a5b3f-701f-431f-879a-b655d84b3399) [vaadatud 15.11.2018].
13. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Mägi M, Baburin A, Aareleid T. Vähihaigestumus 2009–2013 ja 20 aasta trendid Eestis. *Eesti Arst* 2017;96:11–20.
14. Vähielulemus Eestis 2010–2014. Tervise Arengu Instituut, Epidemioloogia ja biostatistika osakond, 2017.
15. Euroopa Komisjon. Thalidomide Celgene. Ravimi omaduste kokkuvõte. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180808142189/anx\\_142189\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180808142189/anx_142189_et.pdf) [vaadatud 19.12.2018].
16. Euroopa Komisjon. Revlimid. Ravimi omaduste kokkuvõte. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180629141691/anx\\_141691\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180629141691/anx_141691_et.pdf) [vaadatud 19.12.2018].
17. Euroopa Komisjon. Imnovid. Ravimi omaduste kokkuvõte. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180928142030/anx\\_142030\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180928142030/anx_142030_et.pdf) [vaadatud 19.12.2018].
18. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (01.04.2018). RT I, 21.03.2018, 5. <https://www.riigiteataja.ee/akt/121032018005> [vaadatud 10.10.2018].
19. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. (2018). <https://www.rstudio.com/>.
20. Waller P. An introduction to pharmacovigilance. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.
21. Sales Luiz Vianna F, de Oliveira MZ, Sanseverino MTV, et al. Pharmacoepidemiology and thalidomide embryopathy surveillance in Brazil. *Reprod Toxicol* 2015;53:63–7. doi: 10.1016/J.REPRO-TOX.2015.03.007.