

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: bulletin@sam.ee
 Ravimiinfo bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.sam.ee/bulletin/index.html>

Sõltumatu väljaanne
Jaanuar 2003 **nr. 33**

Selles numbris:

Geneeriliste ravimite kliinilise efektiivsuse tõestamise nõuded	211
Suurima hüpertensiooniravimeid võrdleva uuringu tulemused	213

Järgmises numbris: **COX-2 selektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, metamisool**

GENEERILISTE RAVIMITE KLIINILISE EFEKTIIVSUSE TÕESTAMISE NÕUDED

Viimaste kuude jooksul on üha rohkem räägitud ravimite geneerilisest asendamisest. Selle põhjuseks on ravimite suhteliselt kõrge hinnataseme püsimine ja ravimite edasine kallinemine, samuti järjest uute ravimite kasutuselevõtmine. Kuna riikliku ravimite kompenseerimise süsteemiga ei ole võimalik hüvitada haigetele kõikide ravimite kasutamist piiramatul ulatuses, siis on olulisel kohal odavamate, kuid sama efektiivsuse ja ohutuse profiiliga ravimite kasutamine. Üheks võimaluseks kulutuste vähendamiseks on ravimite geneeriline asendamine. Käesolevas artiklis selgitame nõudeid, millele peab vastama geneeriline ravim, et talle antaks müügiluba.

Eranditult kõik geneerilised ravimid (ravimid, mis on analoogid tuntud toimeainet sisaldavale ravimile ja mida on hakatud turustama pärast patendiaja lõppu) peavad vastama kvaliteedinõuetele, mis ei erine nõuetest innovaatorravimitele (originaalravimitele). Kvaliteedinõuete all peetakse silmas tootmistehnoloogiat, toimeaine ja abiainetete puhtust, ravimi stabiilsust jne. Nõuded ravimi kliinilise efektiivsuse tõestamise kohta on aga erinevad. Innovaatorravimiga peab olema läbi viidud piisavalt kliinilisi uuringuid, et tõestada selle efektiivsust ja ohutust. Harilikult ulatub haigete arv sellistes uuringutes tuhandetesse.

Geneerilistelt ravimitelt efektiivsuse ja ohutuse uuringuid ei nõuta. Nõutav on, et geneerilised ravimid peavad omama samasugust toimet ja olema sama ohutud kui innovaatorravimid. See tähendab, et geneeriline ravim peab olema innovaatorravimiga terapeutiliselt ekvivalentne ja et ühe ravimi kasutami-

selt võiks ilma probleemideta üle minna teise ravimi kasutamisele.

Sarnast ohutust ja efektiivsust on võimalik tõestada mitmel viisil:

1. Võrdlev kliiniline uuring. Uuritakse sama toimeainet sisaldavate ravimite efektiivsuse ja ohutuse parameetreid nende kasutamisenäidustusel.
2. Võrdlev farmakodünaamiline uuring. Uuritakse ravimite toimet mingile parameetrile: näiteks vererõhule, vere glükoositasemele, eksperimentaalsele nahahüperemiale jne. Mõõdetaval parameetril peab olema otsene seos ravimi kliinilise toimega.
3. Võrdlev biosaadavuse ehk bioekvivalentsuse uuring. Võrreldakse toimeaine verekontsentratsioone pärast mõlema preparaadi manustamist. Ravimite puhul, mis omavad süsteemset toimet, on see kõige sagedasem uuringutüüp. Kolmest nimetatud uuringutüübist on bioekvivalentsusuuring ühelt poolt kõige lihtsam ja enamasti ka kõige odavam, teiselt poolt aga ka kõige täpsem ja objektiivsem.

Biosaadavus on defineeritud kui ravimi hulk, mis jõuab ravimist toimekohta. Kuna kontsentratsiooni ravimi toimekohas on raske või tihtipeale ka võimatu mõõta ning kontsentratsioon toimekohas on otseses sõltuvuses verekontsentratsioonist, siis praktika seisukohast lähtudes defineeritakse biosaadavust kui ravimi hulka, mis jõuab ravimist süsteemsesse vereringesse.

Isikutevaheline varieeruvus ravimite imendumises ja biosaadavuses on reeglina palju suurem kui varieeruvus ravimi sama plasmakontsentratsiooni põhjustatud toime tugevuses. Kui me oskame täpselt ennustada ravimi verekontsentratsioone mingi konkreetse preparaadi manustamise järgselt, siis on võimalik selle ravimi toimet ja enamusi kõrvaltoimetest objektiivselt ette ennustada. Seega, ravimi biosaadavuse teadmine annab toime kohta olulist infot.

Bioekvivalentsusuuringus võrreldakse omavahel kahe suukaudse ravimi biosaadavust. Muidugi on võimalik omavahel võrrelda ka kahte rektaalselt, sublinguaalselt jne manustatud ravimit. Eeldus on see, et uuritav (geneeriline) ravim oleks farmatseutiliselt ekvivalentne võrdlusravimiga (innovaatoriga), see tähendab, et samas ravimvormis sisaldub sama palju toimeainet.

Ravimi biosaadavuse olulisus geneeriliste ravimite iseloomustamiseks ja võrdlemiseks innovaatorravimitega on ka teoreetiliselt väga hästi põhjendatav. Ravimi biosaadavus sõltub ravimvormist, jaotumine ja eliminatsioon aga mitte. Jaotumine ja eliminatsioon iseloomustavad ainult toimeainet kui sellist, sõltumata sellest, millisest ravimist ja mil määral see on organismi sattunud. Seega on just nimelt biosaadavus see, mis peaks võimaldama erinevaid preparaate omavahel eristada või sarnaseks pidada. Juhul kui biosaadavus on sarnane, siis eeldatavasti on sarnased ka kõik teised ravimi farmakokineetikat iseloomustavad parameetrid, mida võib leida käsi- raamatutest ja õpikutest.

Geneeriliste ravimitega läbi viidud bioekvivalentsusuuring peab vastama kindlatele nõuetele, mis on kirjas rahvusvahelistes juhistes. Eestis on ravimite registreerimisel järgitud Euroopa Liidu liikmesriikides kehtivat seadusandlust, sealhulgas ka nõudeid bioekvivalentsusuuringule. Juhendmaterjalis esitatakse täpsed nõuded uuringu disaini, uuritavate valiku, keemilise analüüsi, farmakokineetiliste ja statistiliste arvutuste ning tulemuste vormistamise osas. Lühidalt nõuetest, millele peab vastama geneerilise ravimi bioekvivalentsusuuring.

Uuringu tüüp. Eelistatavaim ja üldjuhul kõige sobivam on ühe annusega ristuv randomiseeritud uuring tervetel vabatahtlikel. Vereproovide kogumise aeg peab olema piisavalt pikk. Nõutav on, et uuring oleks läbi viidud vähemalt 12 vabatahtlikul.

Uuritavad. Uuring viiakse reeglina läbi tervetel vabatahtlikel, et võimalikult vähendada uuritavate tervislikust seisundist tulenevaid erinevusi ravimite

kineetikas ja suurendada tõenäosust avastada tõelist erinevust ravimite biosaadavuses. Vabatahtlikud peavad täpselt vastama valiku kriteeriumidele, uuringu tingimused on rangelt standardiseeritud.

Ravimi laboratoorne määramine. Ravimi kontsentratsioonid on biosaadavusuuringus peamine efektiivsuse parameeter, seetõttu on esitatud väga ranged nõuded analüütilise meetodi valideeritusele. Uuringu aruanne peab sisaldama meetodi valideerimise ja kõikide määramiste tulemusi.

Võrdlusravim. Võrdlusravimiks bioekvivalentsusuuringus on harilikult innovaatorpreparaat; kui see ei ole registreeritud, siis mõni muu riigis registreeritud ravim, mille efektiivsus ja ohutus on kliiniliste uuringutega tõestatud.

Farmakokineetilised parameetrid. Kasutama peab üldtunnustatud parameetrite arvutamise meetodeid. Olulisemad parameetrid on need, mis võimaldavad hinnata biosaadavuse määra:

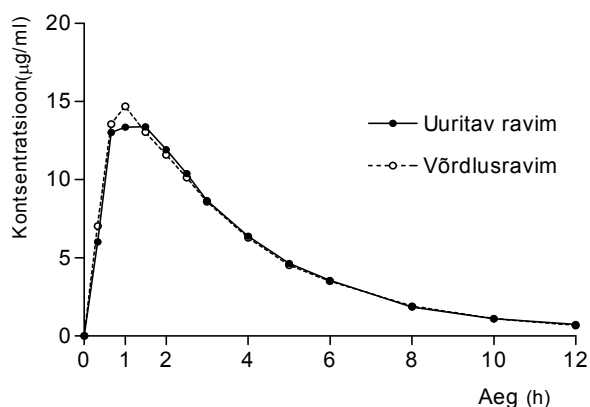
- AUC (*area under the curve*) – kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala

- C_{max} – maksimaalne kontsentratsioon

Lisaks nendele määratakse sageli ravimi imendumise kiirust näitav parameeter

- T_{max} – maksimaalse kontsentratsiooni saabumise aeg

Tüüpilised ravimi kontsentratsiooni – aja kõverad bioekvivalentsuuringust on esitatud joonisel 1.



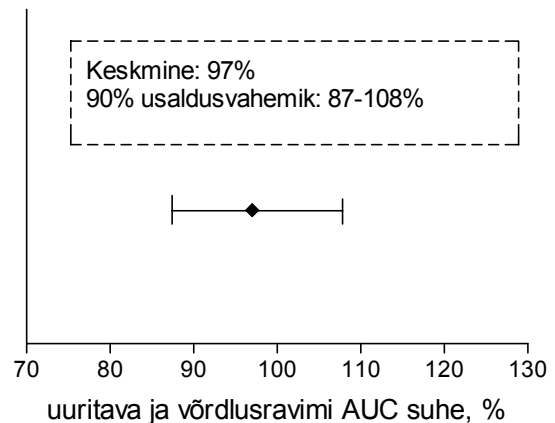
Joonis 1. Uuritava ja võrdlusravimi kontsentratsiooni – aja kõverad pärast ühekordsete annuste manustamist

Andmete statistiline analüüs. Statistiline analüüs on suunatud ekvivalentsuse tõestamisele, mitte statistiliselt olulise erinevuse leidmisele. Statistiline analüüs peab välistama vea, et erinevust kahe ravimi biosaadavuses ei leita juhul, kui see tegelikult on

olemas. Arvutustehniliselt arvutatakse uuritava ja võrdlusravimi farmakokineetiliste põhiparameetrite suhte 90% usaldusvahemik logaritmiliselt transformeeritud andmetega, mis peab jääma piiridesse 80...125%. Kui uuritava ravimi biosaadavus on üldtunnustatud normist väiksem, siis kannataks ravimi efektiivsus, kui see on aga suurem, siis võivad standartsete annuste kasutamisel ilmnedu üleannustamise nähud. See ei tähenda seda, et geneeriline ravim võib omada 80...125% innovaatorravimi efektiivsusest. Selleks, et bioloogiliste proovide puhul vältimatult esinev varieeruvus jääks ettenähtud piiridesse, saab keskmine väärtus erineda väga vähe (joonis 2).

Korrektelt ja põhjalikult dokumenteeritud bioekvivalentsuuringu olemasolu on aluseks kõigi geneeriliste ravimite registreerimisel. Nõuded sellisele uuringule on kirjas põhjalikus Euroopa Liidu liikmesriikides kehtivas juhendmaterjalis, mida järgitakse ravimite hindamisel ka Eestis (1). Senini puuduvad andmed selle kohta, et kvaliteedinõuetele vastavatel ja tõestatud bioekvivalentsusega ravimitel oleks erinev kliiniline efektiivsus või erinevad kõrvaltoimed. Korrektelt läbi viidud positiivsete tulemustega geneerilise ravimi bioekvivalentsuuring

on piisavaks tõestusmaterjaliks sellele, et seda ravimit võib kasutada samade manustamisskeemide järgi kui innovaatorravimit ning ravi tulemused erinevate ravimpreparaatide kasutamisel ei erine.



Joonis 2. Uuritava ja võrdlusravimi kontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala suhte keskmine väärtus koos 90% usaldatavuse intervallidega

Kasutatud kirjandus

1. CPMP. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 26 July 2001.
2. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. World Health Organization, Geneva, 1997, pp. 62-104.
3. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29: 1-8.
4. Hauschke D et al. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990, 28:72-78.
5. J.E. Henney. Review of generic bioequivalence studies. *JAMA* 1999, 282: 1995.

SUURIMA HÜPERTENSIOONIRAVIMEID VÕRDLEVA UURINGU TULEMUSED

2002. aasta lõpul avaldati seni suurima hüpertensiooniravimeid võrdleva uuringu – *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* – tulemused.

Meetodid ja patsiendid

ALLHAT oli topeltpime randomiseeritud võrdlev uuring, milles osales 33 357 üle 55 aastast hüpertensiooni ning veel vähemalt ühe südame isheemiatõve riskiteguriga patsienti. Uuringupatsientide keskmine vanus oli 67 aastat, 47% moodustasid naised, 35% olid mustanahalised ning 36% diabeedihaiaged. Uuringu eesmärgiks oli kindlaks

teha, kas ravi dihidropüridiiniire kaaltsiumiantagonisti (DKA), alfa-adrenoblokaatori (AAB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga (AKEI) vähendab südame isheemiatõve ja muude kardiovaskulaarhaiguste tõenäosust enam kui ravi tiasiiddiureetikumiga (TD). 15255 uuringupatsienti randomiseeriti kloortalidooni (TD), 9048 amlodipiini (DKA), 9054 lisinopriili (AKEI) ja 9061 doksasosiini

(AAB) rühma. Erinevate rühmade patsientide demograafilised näitajad ning anamnees olid võrreldavad. Keskmine jälgimisperiood TD, DKA ja AKEI rühmadel oli 4,9 aastat. AAB rühma ravi katkestati, kui keskmine jälgimisperiood oli 3,3 aastat. Ligikaudu 3% patsientide (2,7% kloortalidooni kuni 3,7% doksasosiini rühmas) kohta puudusid uuringu lõpul analüüsitavad andmed.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli surmaga lõppenud südame isheemiatõve ja mittefataalse müokardi infarkti tõenäosus, teised tulemusnäitajad olid 1. üldsuresuse, 2. insuldi, 3. südame isheemiatõve avaldumise (esmane tulemusnäitaja, revaskulariseerimisprotseduuri, haiglaravi vajava stenokardia) ning 4. kardiovaskulaarhaigestumuse (esmane tulemusnäitaja, revaskulariseerimisprotseduuri, haiglaravi vajava stenokardia, insuldi, ambulatoorselt ravitud stenokardia, südamepuudulikkuse ja perifeerse arterite haiguse) tõenäosused.

Tulemused

Doksasosiini rühma osalemine uuringus katkestati, kuna 3,3 aastase keskmise jälgimisperioodi järel selgus, et tulemused doksasosiiniga on kahe teisese tulemusnäitaja (3. ja 4., vt ülal) osas statistiliselt oluliselt halvemad kui kloortalidooniga ning südamepuudulikkust esines doksasosiini rühmas ligi kaks korda rohkem kui kloortalidooniga (8,13% vs 4,45%).

Ülejäänud patsientidest kasutas viiendal ravivaastal algselt määratud või sama ravimirühma ravimit 80,5% TD rühma patsientidest (40,7% kasutas sealjuures kombineeritud ravi), 80,4% DKA rühma patsientidest (39,5% kombineeritud ravi) ja 72,6% AKEI rühma patsientidest (43,0% kombineeritud ravi). Peamisteks määratud ravimist loobumise põhjusteks olid patsiendi keeldumine põhjusi selgitamata (41,4% katkestanutest TD, 40,5% DKA ja 37,9% AKEI rühmas) ja sümptomaatilised kõrvaltoimed (15,0% katkestanutest

TD, 16,4% DKA ja 18,1% AKEI rühmas). Viiendal ravivaastal kasutas 8% TD, 4% DKA ja 2% AKEI rühma patsientidest suukaudseid kaaliumipreparaate. Neljanda ravivaasta lõpul oli 11,6%-l TD, 9,8%-l DKA ja 8,1%-l AKEI rühma patsientidest diagnoositud uuringu ajal tekkinud diabeet.

Esmase tulemusnäitaja (surmaga lõppenud südame isheemiatõve ja mittefataalse müokardi infarkti tõenäosus) osas ei leitud DKA ega AKEI rühmal statistiliselt olulist paremust TD ees. DKA rühmas oli südamepuudulikkuse tõenäosus suurem kui TD rühmas (10,2 vs 7,7 100 patsiendi kohta kuuenda ravivaasta lõpul, $p < 0,001$), AKEI rühmas oli insuldi, kardiovaskulaarhaigestumuse ja südamepuudulikkuse tõenäosus suurem kui TD rühmas (vastavalt 6,3 vs 5,6 100 patsiendi kohta kuuenda ravivaasta lõpul, $p = 0,02$; 33,3 vs 30,9, $p < 0,001$; 8,7 vs 7,7, $p < 0,001$).

Järeldused

- Uuring tõestab, et hüpertensiooni ravi kloortalidooniga on kardiovaskulaarsete tüsistuste ärahoidmiseks efektiivsem kui ravi amlodipiini või lisinopriiliga.

- Uuringus amlodipiiniga saadud tulemused on üldistatavad dihidropüridiiniiree kaltsiumiantagonistidele, lisinopriili tulemused AKEI inhibiitoritele ning kloortalidooni tulemused hüdroklorotiasiidile.

- Uuring ei kinnitanud hüpoteesi, et tiasiidiureetikumide metaboolsed kõrvaltoimed (hüpokaleemia, düslipideemia ja insuliiniresistentsuse sagedasem esinemine kui teiste ravimite puhul) vähendavad tiasiidide kasulikku toimet hüpertensiooni tüsistuste ärahoidmisel.

- Uuringu tulemuste alusel on hüpertensiooni esmavaliku ravimiks ravi alustades tiasiidiureetikum ning kõikide hüpertensiooni ravimikombinatsioonide üheks komponendiks peaks olema tiasiid, kui ei esine vastunäidustusi tiasiidiureetikumi kasutamisel.

Kasutatud kirjandus

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
2. Appel LJ. The Verdict From ALLHAT--Thiazide Diuretics Are the Preferred Initial Therapy for Hypertension. *JAMA* 2002;288(23):3039-42.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283(15):1967-75.
4. Lasagna L. Diuretics vs alpha-Blockers for Treatment of Hypertension: Lessons From ALLHAT. *JAMA* 2000;283(15):2013-14.