

Bioloogiliste ravimite uus julge maailm: ravimiarenduse edasiminekuks viimase viie aasta jooksul

Pille Harrison¹, Ott Laius¹, Alar Irs^{1,2}

Bioloogilised ravimid on ravimid, mis sisaldavad toimeainena elusorganismi toodetud või sellest saadud ainet ja mille tootmiseks on kasutatud biotehnoloogilisi meetodeid.

Bioloogiliste ravimite peamised rühmad:

- **hormoonid:** kasvuhormoon kasvuhäirete raviks; erütropoetiin kroonilise neerupuudulikkusega kaasuva aneemia raviks; insuliin diabeedi raviks;
- **immunomodulaatorid:** β-interferoon *sclerosis multiplex*'i raviks;
- **monoklonaalsed antikehad:** kasvujate ja autoimmuunhaiguste raviks;
- **vere hüübimisfaktorid:** faktor VIII ja faktor IX hemofiilia raviks;
- **ensüümid:** erinevate kaasündinud ensüümipuudulikkuste asendusraviks;
- **vaktsiinid:** infektsioonhaiguste ennetamiseks;
- **nn uudsed ravimid:** geeniteraapia, somaatilise rakuteraapia ja koetehnoloogilised tooted.

Bioloogiliste ravimite ühiseks omapäraks on see, et nad on suure molekulmassiga keerulised kolme-

mõõtmelised struktuurid. Tulevalt algallikatest, milleks on sageli elusad rakud, ja tootmise keerukusest on lõpptootena saadud ravim oma olemuselt varieeruvam kui tavalise keemilise sünteesi teel saadud produkt. Tootmisprotsessi muudatused võivad seda heterogeensusust veelgi suurendada. Vaatamata arenduse ja tootmise keerukusele on bioloogiliste ravimite valdkond üks kiiremini kasvav ravimiarenduse ala. Praegu on kogu maailmas igapäevakasutuses üle paarisaja bioloogilise ravimi ja enam kui kolmsada on kliiniliste uuringute eri faasides (1,2). Viimase viie aasta jooksul on saanud Euroopa Liidu müügiloa 48 bioloogilist ravimit (vt tabel 1). Nende seas on 22 hormooni ja kasvufaktorit, 13 monoklonaalset antikeha, 4 raviotstarbelist ensüümi, 2 vähki põhjustava viiruse vastast vaktsiini ja 7 muud ravimit (vere proteiinid, reguleeritud molekulid, kõhrerakud) (detailsem info nende kohta on leitav lisast 1, mis avaldatakse artikli internetiversioonis). Eestis on Raviameti andmetel viimase viie aasta jooksul müügiloa saanud bioloogilistest ravimitest 16 preparaati (vt tabel 1). Paraku on viidatud 48 ravimi hulgast vaid kolm suunatud kasvujate raviks: Arzerra (*ofatumumab*, GlaxoSmithKline), Removab (*katumaxomab*, Fresenius Biotech GmbH) ja Vectibix (*panitumumab*, Amgen); ning kaks emaka-elavähi profülaktikaks: Cervarix (GlaxoSmithKline) ja Silgard (Merck Sharp & Dohme Ltd).

Lõviosa uudsetest bioloogilistest ravimitest moodustavad nn

raviotstarbelised hormoonid, kus 8 uustulnukat on erütropoetiini ja 6 granulotsüütide kasvufaktori analoogid. Kõik ülaltoodud ravimid on parenteraalselt manustatavad. Potentsiaalseks erandiks oleks olnud 2006. aastal kliiniliseks kasutamiseks heakskiidu saanud inhaleeritav insuliin Exubera. Tegemist oli enne sööki manustatava subkutaanse lühitoimelise insuliini alternatiiviga, mis oli näidustatud üle 18aastastel mittesuitsetavatel, normaalse kopsufunktsiooniga, esimest ja teist tüüpi diabeediga patsientide raviks. Ravimi turustamine lõpetati 2008. aastal vähese ärihuvi tõttu, samuti oli kõneks ravimi võimalik seos kopsuvähi sagenemisega.

Sarnased bioloogilised ravimid kujutavad endast selliseid ravimeid, mis on sarnased müügiloa saanud bioloogilise võrdlusravimiga ning mis võetakse kasutusele kliiniliste ja loomuringute alusel, mis võrdlevad nende toimet juba olemas oleva bioloogilise ravimiga ning peavad olema võimalised kindlaks tegema võimalikud erinevused toimes. Erinevalt tavalistest geneerilistest ravimitest tehakse sarnaste bioloogiliste ravimitega ka võrdlevad efektiivsusuuringud, kuna ravim ise ei ole struktuuri keerukuse tõttu nii hästi iseloomustatav kui väikemolekulaarne aine. Bioloogiliselt sarnaseid ravimeid kasutatakse bioloogiliste võrdlusravimitega võrreldes samadel, kuid mitte enamadel näidustustel ja üldjuhul samades annustes. Viimase viie aasta jooksul turule tulnud bioloogilisel

¹ Raviamet

² TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool

Korrespondeeriv autor:

Pille Harrison

pille.harrison@raviamet.ee

Võtmesõnad:

bioloogilised ravimid, monoklonaalsed antikehad, sarnased bioloogilised ravimid, vaktsiin vähivastaseks profülaktikaks

sarnased ravimid on struktuurilt rekombinantset valgud ja on enamjaolt kasvuhormooni, erütropoetiini ja granulotsüüte stimuleeriva faktori originaalravimite analoogid. Esimene bioloogiliselt sarnane ravim Omnitrope (Sandoz) sai Euroopas müügiloa 2006. aastal, selle originaalravimiks on Genotropin (kasvuhormoon, Pfizer). Praegu on kasutusel ka teine bioloogiliselt sarnane kasvuhormoon (Valtropin, Biopartners). Alates 2007. aastast, kui alfaepoetiini originaalravimi (Eprex, Janssen-Cilag) patendikaitse lõppes, on sarnaste bioloogiliste ravimitena turule tulnud viis epoetiinipreparaati. Niinimetatud esimese põlvkonna bioloogilistel ravimitel nagu Herceptin (*trastuzumab*, Roche Registration Ltd), Humira (*adalimumab*, Abbott Laboratories Ltd), Mabthera (*rituksimab*, Roche Registration Ltd) ja Remicade (*infliximab*, Janssen Biologics B.V.) hakkavad patentide kehtivusajad lõppema. Nende ravimite suur turuväärtus toob järgnevat aastat kaasa ka sarnaste monoklonaalsete antikehade kasutuselevõtu.

Uued monoklonaalsed antikehad moodustavad raviotstarbeliste hormoonide järel teise suure uustulnukate rühma. Oluliselt on suurenenud struktuurilt inimese monoklonaalsete antikehade osakaal, kuhu kuuluvad Arzerra (*ofatumumab*, Glaxo Group Limited), Ilaris (*canakinumab*, Novartis Basel), Simponi (*golimumab*, Centocor) ja Stelara (*ustekinumab*, Cenocor). Need neli lisanduvad juba eelnevalt müügiloa saanud kahele inimpäritolu monoklonaalsele antikehale: Vectibix (*panitumumab*, Amgen Europe B.V, turul alates 2006. aastast) ja Humira (*adalimumab*, Abbott Laboratories Ltd, turul alates 2000. aastast).

Uute antikehade näidustus on sageli suhteliselt piiratud või nad lisanduvad juba olemasolevale ravimiarsenalile ning seega tiheda konkurentsi alale. Nii näiteks lisanduvad Cimzia (*certolizumab-pegool*, USB Pharma SA) ja Simponi (*goli-*

mumab, Janssen Biologics B.V) juba kolmele tuumorinekroosifaktor alfat blokeerivale ravimile (Humira, Enbrel ja Remicade), mis on leidnud laialdast kasutamist reumatoidartriidi ja Chroni tõve raviks.

Teine oluline innovatsioon on nn kahespetsiifilise monoklonaalse antikeha Removabi turuletulek Euroopas 2009. aastal. Struktuurselt kujutab see kombinatsiooni hiire ja roti immuunglobuliinist ning on näidustatud maliigse astsiidi raviks neile patsientidele, kelle kasvajakarakud on positiivsed epiteliaalse diferentseerumise antigeeni ehk epiteliaalse raku adhesiooni molekuli EpCAM suhtes. Ravim seondub kahe antigeeniga: EpCAM-iga, mis on üleekspresseeritud enamiku epiteliaalsete kasvajakarakupinnal, ja CD3-ga, mis esineb T-rakkude pinnal. T-rakkude ülesandeks on omakorda kasvajakarakude hävitamine. Removab moodustab nende kahe antigeeniga seondudes silla, tuues rakud üksteise lähedale ja soodustades sellega vähirakkude hävitamist. Lisaks seondub Removab veel Fc retseptoriga, mis samuti on oluline vähivastase immuunvastuse kujundamisel (vt joonis 1). Removabi efektiivsust hinnati kahe uuringurühmaga juhuslikustatud avatud kliinilises uuringus, milles osales 258 patsienti, kes kõik olid EpCAM-positiivse kartsinoomi diagnoosi ja kliiniliselt väljendunud maliigse astsiidiga. 170 patsiendil, kellele lisaks paratsenteesile manustati ka Removabi, oli vaid paratsenteesi kasutatud patisendirühmaga võrreldes statistiliselt oluliselt pikem paratsenteesivaba periood, olulist elulemuse erinevust uuringurühmade vahel ei leitud (3).

Kahe uue vaktsiini turuletulek vähi profülaktikaks on samuti olnud oluline saavutus. Silgard (Merck Sharp & Dohme Ltd) ja Cervarix (GlaxoSmithKline) kaitsevad inimese papilloomiviiruse (HPV) erinevate onkogeensete tüvede eest, mis on olulised emakakaela vähieelsete kahjustuste ja emakakaelavähi

tekkes. Emakakaelavähk on naistel esinemissageduselt rinnavähi järel teisel kohal. Papilloomiviirusega nakatumine toimub enamasti sugulisel teel, kuid see ei ole ainuke nakatumise viis, sest papilloomiviirust on leitud 5–10% lastel (4–6). Eestis korraldatud uuringutes leiti HPV DNA-d vaginaalses sekreedis 6,3%-l naistest, kes polnud kunagi seksuaalvahekorras olnud (5). Enam kartsinogeensed on HPV tüved 16 ja 18, mida on seostatud ~ 70% invasiivse emakakaelavähi juhtude tekkega (8).

Cervarix on kahevalentne vaktsiin, mis on rekombinantset valmistatud papilloomiviiruse alatüüpide 16 ja 18 kapsiidalvalgu L1 puhastatud viiruslaadsetest osakestest. Silgard sisaldab lisaks HPV alatüüpide 6 ja 11 L1 viiruslaadseid osakesi, mida on kõige sagedamini seostatud anogenitaalsete kondüloomide tekkega. Vaktsiini põhiline toimemehhanism on kapsiidivalgu L1 vastase humoraalse immuunsuse kujunemine. Kliinilistes uuringutes oli vaktsiinide efektiivsus kaitsmaks HPV tüvede 16 ja 18 poolt põhjustatud emakakaelapatoloogiate eest suurim nende tütarlaste ja naiste seas, kellel puudus eelnev ekspositsioon ülaltoodud papilloomiviiruse tüvedega. Vaktsiinid on tüübiprofülaktilise toimega ega ole näidustatud inimese papilloomiviiruse infektsiooni, juba formeerunud kasvajakalise emakakaelamuutuse ega emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia raviks (9,10).

Terapeutiliste vähivastaste vaktsiinide osas, mis on otseselt suunatud vähirakkude vastu, on maailmas samuti toimunud läbimurre. Provenge (*sipuleucel-T*, Dendreon Corporation), mis kujutab endast autoloogset, perifeerse vere mononuklearseid rakke sisaldavat immunoloogilist ravimit ja on näidustatud hormoonresistentse eesnäärmevähi raviks, sai USA Toidu- ja Ravimi- ameti (FDA) heakskiidu 2010. aastal. Kolmanda faasi topeltpimedas platseebovõrdlusega kliinilises uuringus, mis hõlmas 512 haiget,

pikendas ravim keskmiselt eluiga 4,1 kuud (11).

Nukleiinhapetel põhinevaid tooteid Euroopas igapäevases meditsiinipraktikas kasutuses veel ei ole. Kuigi esimene geeniteraapia ravimil põhinev kliiniline uuring toimus enam kui 20 aastat tagasi ning vahepeal on korraldatud enam kui 1000 kliinilist uuringut, on nende tulemused valmistanud pettumuse. Üheks kliiniliste uuringute lõppfaasi jõudnud ravimiks oli Advexin (Introgen Therapeutics), mis oli näidustatud pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi raviks. Ravim sisaldas adenoviirusest pärit vektorit, millele oli lisatud inimese p53 geen. Kvaliteedi-, toime- ja ohutusprobleemide tõttu ta igapäevasesse kliinilisse praktikasse ei jõudnud. Sarnane saatus on hiljuti tabanud veel kahte uutset ravimit. Cerepro (*sitimagene ceradenovec*, Ark Therapeutics) oli mõeldud koos gantsükloviiriga maliigse glioomi postoperatiivseks raviks. Ravim sisaldas adenoviirusele baseeruvat vektorit, millele oli lisatud *Herpes simplex* viiruse tümidinkiinasi geen. Selle geeni poolt kodeeritud ensüüm metaboliseerib gantsükloviiri gantsükloviirmonofosfaadiks ning edasine metabolism viib tsütotoksilise efekti tekkeni, seda eelistatult kasvajarakkudes. Ravimi efektiivsus neljas kliinilises uuringus kinnitust ei leidnud. Glybera (*alipogene tiparvovec*, Amsterdam Molecular Therapeutics), mida arendati lipoproteiin lipaasi defitsiidi raviks, ei ole samuti seni kasutusse jõudnud.

ARENGUSUUNAD

Suure tõenäosusega jõuavad nukleiinhapetel põhinevad ravimid lähimas tulevikus siiski ka igapäevapraktikasse, kuigi domineerivamaks jäävad bioloogiliste ravimite hulgas endiselt valkudel põhinevad ravimid, millest monoklonaalsed antikehad moodustavad lõviosa. Praegu on kogu maailmas kliinilistes uuringutes 240 monoklonaalset antikeha ja 120 rekombinantset valku (12).

Palju huvitavat on toimumas rakuteraapia valdkonnas, kus esimene ravim ChondroCelect (TiGenix NV) sai Euroopa Liidu müügiloa 2009. aastal. Jätkub kiire areng tüvirakuteaduses ja tüvirakkude kasutamine kliinilises praktikas on laienemas, käimas on ligi 90 vastavat kliinilist uuringut. Oluline progress sellel alal toimus mõni aasta tagasi, kui Jaapani teadlastel läks korda ümber programmeerida somaatilisi rakke nii, et neist said indutseeritud pluripotentsed tüvirakud (13). Selline teaduse ja tehnika edasine areng annaks võimaluse uudsete autoloogsete rakuravi allikate tootmiseks ja kasutamiseks.

Hiljuti on teadlastel läinud korda rakkude nn otsene ümberdiferentseerimine, mille käigus ühest diferentseerunud rakkurühmast saadakse teine. Nii on näidatud, et vaid kolme transkriptsioonifaktori aktiveerimisega on võimalik hiire fibroblastidest saada küpseid neuroneid (14). Sarnast strateegiat kasutades õnnestus Lundi teadlastel saada inimese embrüonaalsetest ja postnataalsetest fibroblastidest dopaminergilisi neuroneid (15). Selline teaduse areng loob tulevikus uued võimalused rakulise plastilisuse ja identiteedi uurimiseks, närvisüsteemihaiguste modelleerimiseks ning tulevikus edasiseks ravimiarenduseks.

KOKKUVÕTTEKS

- Viimase viie aasta jooksul on Euroopas kasutusele tulnud 48 uut bioloogilist ravimit. 22 neist on täiesti uued, ülejäänud on kas sarnased bioloogilised ravimid, mujal müügiloa saanud või reformuleeritud ained. Nendest bioloogilistest ravimitest on Eestisse jõudnud 16.
- Sarnased bioloogilised ravimid, mis põhinevad kasvuhormoonil, erütropoetiinil ja granulotsüüte sisaldaval faktoril, levivad kiiresti.
- Suure grupi uudsetest bioloogilistest ravimitest moodustavad monoklonaalsed antikehad, mille

seas on suurenenud inimese antikehade osakaal.

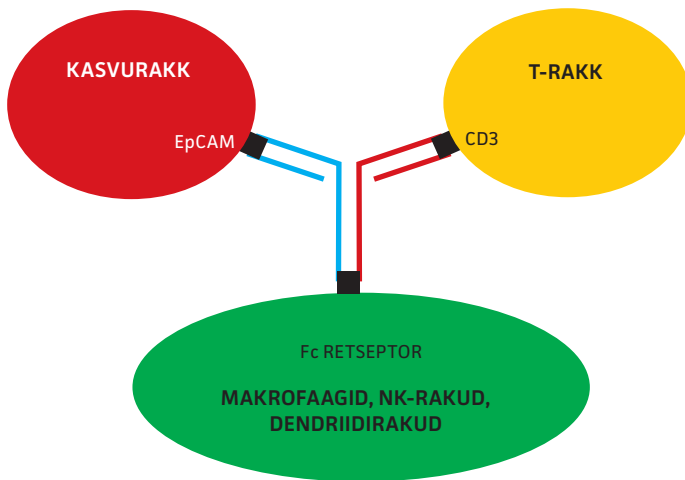
- Märkimisväärseks saavutuseks tuleb pidada emakakaevähi profülaktikaks kasutatavate vaktsiinide kasutuselevõttu.
- Nukleiinhapetel põhinevaid ravimeid Euroopas igapäevases ravipraktikas veel ei ole, kuid suure tõenäosusega saavutatakse siin lähiaastail läbimurre.
- Rakuteraapia areng on kiire: esimene ravim on saanud Euroopas müügiloa.
- Olenemata tootmise tehnoloogiast jäävad ravimite kasutusele võtmise alused samaks: tõestatud kvaliteet ning kliinilistes uuringutes oluliste tulemusnäitajate varal veenvalt tõestatud soodne kasu-ohu suhe.

KIRJANDUS

1. Scrip-World Pharma News 17 Sept. 2007. Ref. S00970766.
2. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/> (vaadatud 28.07.2011).
3. Heiss MM, Murawa P, Kowalewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010;127:2209–21.
4. Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, Sam C, Koelle D, Joura EA. Human papillomavirus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:487.e1–5.
5. Dunne EF, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J Infect Dis* 2005;191:1817–19.
6. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis* 2002;186:1396–402.
7. Uusküla A, Kals M, Kosenkranius L, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis* 2010;10:63.
8. Harro CD, Pang YY, Roden RBS, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:284–92.
9. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301–14.
10. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *NEJM* 2007;356:1915–27.
11. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *NEJM* 2010;363:411–22.
12. Sheridan C. Fresh from the biologic pipeline – 2009. *Nat Biotechnol* 2010;28:307–10.
13. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861–72.
14. Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, et al. Direct conversion of functional neurons by defined factors. *Nature* 2010;463:1035–41.
15. Pfisterer U, Kirkeby A, Torper O, et al. Direct conversion of human fibroblasts to dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:10343–8.

Tabel 1. Uued bioloogilised ravimid, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloo viimase viie aasta jooksul. 22 neist on vaid täiesti uued, ülejäänud on kas sarnased ravimid, mujal (põhiliselt Ameerika Ühendriikides) müügiloo saanud või edukalt reformuleeritud ained. Nii näiteks on Extavia (interferoon-β 1-b, Novartis Europharm Ltd) oma koostiselt, omadustelt ja näidustustel sama kui Betaferon/Betaseron (Bayer Schering Pharma AG, müügiluba alates 1995. aastast). Fertavid (SP Europe) sisaldab toimeainena follitropiin-β, mis on identne Puregonis sisalduvaga (Organon N.V., müügiluba alates 1996. aastast). Roche toodetud Mircera sisaldab pegüleeritud vormi rekombinantsest EPOst, viimane on samane NeoRecormoni toimeainega (müügiluba alates 1997. aastast). Alla on joonitud need bioloogilised ravimid, mida on Ravimiameti andmetel Eestisse viimase viie aasta jooksul sisse veetud.

Oma olemuselt täiesti uued bioloogilised ravimid	RoActemra, Arzerra, Atryn, Cervarix, ChondroCelect, Cimzia, Elaprase, Elonva, Ilaris, Lucentis, Myozyme, Nplate, Preotact, Prolia, Removab, Scintimun, Silgard, Simponi, Soliris, Stelara, Vectibix ja Victoza
Sarnased bioloogilised ravimid (biosimilars)	Abseamed, Binocrit, Biograstim, Epoetin-α hexal, Filgrastim hexal, Nivestim, Omnitrope, Ratiograstim, Retacrit, Silapo, Tevagrastim, Valtropin ja Zarzio
Reformuleeritud versioonid varasematest ravimitest	Biopoin, Eporatio, Extavia, Fertavid, Mircera, Pergoveris, Opgenra ja VPRIV
Enne 2006. aastat mujal müügiloo saanud ravimid	Increlex, Macugen, Naglazyme, Orenzia ja Tysabri



Joonis 1. Removabil on kaks antigeeniga siduvat ala: hiire päritolu Fab regioon, mis seondub EpCAM-iga, ja roti päritolu Fab regioon, mis seondub T-raku CD3 retseptoriga. Kolmas funktsionaalne seandumiskoht Removabi Fc-piirkonnas võimaldab mõjutada immuunvastust reguleerivaid rakke Fcγ-retseptorite kaudu. Removabi selliste seandumisomaduste tõttu puutuvad kasvujarakud, T-rakud ja immuunvastust reguleerivad rakud omavahel tihedalt kokku, mis võimaldab omakorda mitmete toimemehhanismide kaudu kutsuda esile ühise kasvujarakudevastase immuunreaktsiooni.

SUMMARY

“The brave new world” of biopharmaceuticals: progress over the past five years.

Pille Harrison¹, Ott Laius¹, Alar Irs^{1,2}

Over the past five years 48 biopharmaceuticals, among them several new types of experimental biologic treatment, have received commercial registration in Europe. Genuinely new biopharmaceutical entities were 22 out of 48. The majority of the approved products were biosimilars or reformulated versions of previously approved substances. Additionally, five of the products approved for the first time in Europe had previously been approved in a different part of the world (mainly the United States). Out of the 48 new biopharmaceuticals 16 were introduced to Estonia. The largest change of the past five years has been the rise of biosimilars. Based mainly on three reference products, altogether 13 biosimilars have entered the market. Monoclonal antibodies keep on dominating the genuinely new group of biopharmaceuticals. An increase has been witnessed in fully humanised monoclonal antibody approvals (4 out of 13 newcomers). The approval of two preventive cancer vaccines represents another milestone. In terms of experimental therapies that have now been registered, the past five years have witnessed the approval of the first cell therapy product and the first bi-specific monoclonal antibody. We still await approval of a gene therapy product, and commercialization of small interfering RNAs and therapies based on human embryonic stem cells or induced pluripotent stem cells remain some way off.

¹ State Agency of Medicines, Tartu Estonia

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

Correspondence to:

Pille Harrison

pille.harrison@ravimiamet.ee

Keywords:

biopharmaceuticals, monoclonal antibodies, biosimilars, cancer vaccines

Lisa 1. Alates 2006. aastast Euroopa Liidu müügiloa saanud bioloogilised ravimid

Ravimi tootjapoolne nimetus	Toimeained	Müügiloa hoidja	Näidustus
ABSEAMED	alfaepoetiin	Medice	Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud sümptomaatiline aneemia
ARZERRA	<i>ofatumumab</i>	Glaxo Group Ltd	Kroonilise lümfotsütaarse leukeemia patsientidel, kes ei ole allunud ravile fludarabiini ja <i>alemtuzumab</i> ’iga
ATRYN	antitrombiin III	GTC Biotherapeutics UK	Venoosse tromboemboolia profülaktika kaasasündinud antitrombiini puudulikkusega patsientide kirurgilises ravis
BINOCRIT	alfaepoetiin	Sandoz GmbH	Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud sümptomaatiline aneemia
BIOGRASTIM	filgrastiim	CT Arzneimittel GmbH	Tsütotoksilist ravist tingitud neutropeenia, raskekujuline kaasasündinud tsükliline või idiopaatiline neutropeenia, püsiv neutropeenia kauglearenenud HIV-infektsioon korral
BIOPOIN	teetaepoetiin	CT Arzneimittel GmbH	“Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud sümptomaatiline aneemia. Sümptomaatilise aneemia ravi vähiga täiskasvanutel patsientidel, kes saavad kemoterapiat mittemüeloidse pahaloomulise protsessi korral”
CERVARIX	inimese papilloomiviirus	GlaxoSmithKline Biolog	Inimese papilloomiviiruse teatud onkogeensete alatüüpide põhjustatud emakakaela vähieelsete kahjustuste ja emakakaelavähi profülaktika
CHONDROCELECT	autoloogsed kondrotsüüdid	TiGenix NV	Põlveliigese femoraalse kondüüli ainsa sümptomaatilise kõhrkahjustuse (International Cartilage Repair Society III või IV aste) kõrvaldamiseks täiskasvanutel
CIMZIA	<i>certolizumab-pegool</i>	UCB Pharma SA	Reumatoidartriit
ELAPRASE	idursulfaas	Shire Human Genetic	Hunteri sündroom (mukopolüsahharidoos II, MPS II)
ELONVA	alfakorifollitropiin	N.V. Organon	Munasarjade kontrollitud stimulatsioon kunstliku viljastamise (ART) programmis
EPOETIN ALFA HEXAL	alfaepoetiin	Hexal AG	“Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud sümptomaatiline aneemia. Allogeense vereülekande vajaduse vähendamiseks enne ulatuslikku ortopeedilist operatsiooni”
EPORATIO	teetaepoetiin	ratiopharm	“Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud sümptomaatiline aneemia. Sümptomaatilise aneemia ravi vähidiagnoosiga täiskasvanutel kes saavad kemoterapiat mittemüeloidse pahaloomulise protsessi korral”
EXTAVIA	beeta-1b-interferoon	Novartis Europharm Ltd	<i>Sclerosis multiplex</i> ’i erinevad kliinilised vormid
FERTAVID	beetafollitropiin	SP Europe	“Anovulatsioonist tingitud infertiilsuse ravi ja kunstliku viljastamise protsessis kontrollitud munasarjade hüperstimulatsioon. Hüpogonadotroopsest hüpogonadismist tingitud spermatogeneesi puudulikkus”
FILGRASTIM HEXAL	filgrastiim	Hexal AG	Tsütotoksilist ravist tingitud neutropeenia, raskekujuline kaasasündinud tsükliline või idiopaatiline neutropeenia, püsiv neutropeenia kauglearenenud HIV-infektsiooni korral
ILARIS	<i>canakinumab</i>	Novartis Europharm Ltd	Krüopiriiniga seotud perioodiliste sündroomide ravi täiskasvanutel, noorukitel ning üle nelja aasta vanustel lastel
INCRELEX	mekaseriin	Ipsen Pharma	Laste ja noorukite kasvuhäire pikaajaline ravi raske primaarse insuliinisarnase kasvufaktor I puudulikkuse korral
LUCENTIS	<i>ranibizumab</i>	Novartis Europharm Ltd	“Kollastähni neovaskulaarne (märg) seniilne degeneratsioon. Diabeetilise kollastähni ödeemist tingitud nägemiskahjustus”
MACUGEN	pegaptaniib	Pfizer Ltd.	Kollastähni neovaskulaarne (märg) seniilne degeneratsioon
MIRCERA	metoksü-poliüetüleen-glükool-beetaepoetiin	Roche Registration	Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud sümptomaatiline aneemia
MYOZYME	alfaalglikosidaas	Genzyme Europe B.V.	Pompe töbi (happelise alfa-glükosidaasi puudulikkus)
NAGLAZYME	galsulfaas	BioMarin Europe Limited	Kuuenda tüüpi mukopolüsahharidoos (MPS VI; N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfataasi puudus; Maroteaux’-Lamy sündroom)
NIVESTIM	filgrastiim	Hospira UK Limited	Tsütotoksilist ravist tingitud neutropeenia, raskekujuline kaasasündinud tsükliline või idiopaatiline neutropeenia, püsiv neutropeenia kauglearenenud HIV-infektsiooni korral
NPLATE	romiplostim	Amgen Europe B.V.	Idiopaatilise trombotsütopeenilise purpura raviks täiskasvanuil, kellel on teostatud splenektomia ja kes ei allu muule ravile, või neil, kellel splenektomia on vastunäidustatud
OMNITROPE	somatropiin	Sandoz GmbH	Kasvuhormooni väljendunud puudulikkuse asendusravi lastel ja täiskasvanutel

Ravimi tootjapoolne nimetus	Toimeained	Müügiloa hoidja	Näidustus
OPGENRA	alfaeptoteriin	Howmedica International	Posterolateraalne nimmepiirkonna spondülodees spondülolisteesiga patisendil, kellel autotransplantatsioon on ebaõnnestunud või vastunäidustatud
ORENCIA	abatsept	Bristol-Myers Squibb	Reumatoidartriit, polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit
PEGINTRON	alfa-2b-peginterferoon	Schering-Plough	C-hepatiit täiskasvanutel
PERGOVERIS	alfafollitropiin + alfalutropiin	Merck Serono Europe Ltd	Folliikulite arengu stimuleerimiseks raske LH ja FSH defitsiidiga naistel
PREOTACT	parathormoon	Nycomed Danmark	Osteoporoosi ravi luumurru suure tekkeriskiga menopausijärgses eas naistel
PROLIA	<i>denosumab</i>	Amgen Europe B.V.	Osteoporoosi ravi menopausijärgses eas naistel ja eesnärvmehivastast hormoonablatsiooni saavatel meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks.
RATIOGRASTIM	filgrastiim	ratiopharm	Tsütotoksilist ravist tingitud neutropeenia, raskekujuline kaasasündinud tsükliline või idiopaatiline neutropeenia, püsiv neutropeenia kaugelarenenud HIV-infektsiooni korral
REMOVAB	<i>katumaxomab</i>	Fresenius Biotech	Pahaloomulise astsiidi intraperitoneaalne ravi EpCAM-positiivse kartsinoomiga patsientidel
RETACRIT	dzeetaepoetiin	Hospira UK Limited	Kroonilise neerupuudulikkusega seotud sümptomaatiline aneemia täiskasvanutel ja lastel. Aneemia ravi ja vereülekanne vajaduse vähendamine vähahaigetel ja neil, kel vereülekanne suurenenud riskiga
ROACTEMRA	<i>tocilizumab</i>	Roche Registration	Reumatoidartriit
SCINTIMUN	tehneetsium-(99mTc) besilesomab	CIS Bio international	Stsintigraafiline uuring koos muude sobivate piltidiagnostikauringutega põletiku-/infektsioonikolde leidmiseks osteomüeliidi kahtlusega täiskasvanute perifeerses luukoos
SILAPO	dzeetaepoetiin	Stada	Kroonilise neerupuudulikkusega seotud sümptomaatiline aneemia täiskasvanutel ja lastel. Aneemia ravi ja vereülekanne vajaduse vähendamine vähahaigetel ja neil, kel vereülekanne suurenenud riskiga
SILGARD	inimese papilloomiviirus	Merck Sharp & Dohme Ltd	Suguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) prekantseroossed kahjustused ja emakakaelavähk, mis on põhjuslikult seotud teatud onkogeensete inimese papilloomiviiruse (HPV) tüüpidega ja välissuguelundite tüükad (teravad kondüloomid), mis on põhjuslikult seotud kindlate HPV tüüpidega.
SIMPONI	<i>golimumab</i>	Janssen Biologics B.V.	Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit
SOLIRIS	<i>ekulizumab</i>	Alexion Europe SAS	Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuriaga
STELARA	<i>ustekinumab</i>	Janssen-Cilag Internation	Psoriaas
ZARZIO	filgrastiim	Sandoz GmbH	Tsütotoksilisest ravist tingitud neutropeenia, raskekujuline kaasasündinud tsükliline või idiopaatiline neutropeenia, püsiv neutropeenia kaugelarenenud HIV-infektsiooni korral
TEVAGRASTIM	filgrastiim	Teva Generics GmbH	Tsütotoksilist ravist tingitud neutropeenia, raskekujuline kaasasündinud tsükliline või idiopaatiline neutropeenia, püsiv neutropeenia kaugelarenenud HIV-infektsiooni korral
TYSABRI	<i>natalizumab</i>	Elan Pharma International	<i>Sclerosis multiplex</i> 'i erinevad kliinilised vormid
VALTROPIN	somatotropiin	BioPartners GmbH	Kasvuhormooni väljendunud puudulikkus lastel ja täiskasvanutel
VECTIBIX	<i>panitumumab</i>	Amgen Europe B.V.	EGFR-positiivse, muteerumata KRAS-iga metastaseerunud kolorektaalkartsinoom
VICTOZA	liraglutiid	Novo Nordisk	Kombineerituna suukaudsete ravimitega II+D16 tüüpi diabeedi raviks
VPRIV	alfavelaglütseraas	Shire Pharmaceuticals	Esimest tüüpi Gaucher' töbi