

Geeniterapialääkkeet tekevät tuloaan

Pian DNA:n rakenteen ja geenien toimintaperiaatteen selvittämisen jälkeen 1950- ja 1960-luvuilla esitettiin useilta eri tahoilta ajatus geenien käytöstä sairauksien hoitoon. Soluviljelmässä geenivirhe onnistuttiin korjaamaan kalsiumfosfaattivälitteisellä geeninsiirrolla jo 1970-luvulla. Geeninkuljettimien kehitys seuraavien 20 vuoden aikana mahdollisti ensimmäisen ihmiselle tehdyn geeninsiirron 1989 (Rosenberg ym. 1990).

Ensimmäinen hoidollinen geeninsiirto tehtiin 1990 adenoosiinideaminaasin puutetta sairastavalle potilaalle (Blaese ym. 1995). Ensimmäinen geeninsiirto Pohjoismaissa suoritettiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa 1995 pahanlaatuiseen aivokasvaimeen (Ylä-Herttuala ym. 1996). Näistä alustavista geeninsiirtotutkimuksista on kuitenkin vielä ollut pitkä matka geeniterapian kaupalliseen hyödyntämiseen, koska monet viranomaisvaatimukset geenilääkkeiden valmistuksen ja kliinisen testausten suhteen ovat hidastaneet valmistajien kehitystä merkittävästi. Useiden eri vaiheiden jälkeen Euroopan unioni on kuitenkin hyväksynyt kaupalliseen myyntiin länsimaiden ensimmäisen geeniterapiavalmisteen lokakuun lopussa 2012 (European Commission. Public Health: Community register of medicinal products for human use). Kyseessä on merkittävä virstanpylväs tämän uuden lääkeryhmän käyttöönnotossa kliiniseen lääketieteeseen.

EU:n hyväksymä lääke Glybera (alipogeenitiparvovekki, alipogene tiparvovec) on AA- (adeno associated-)viruspohjainen geenilääke, joka koodaa lipoproteiinilipaasin cDNA:ta. Kyseinen valmiste on tarkoitettu harvinaista perinnöllistä lipoproteiinilipaasin puutetta sairastavien potilaiden hoitoon. Geenilääke annetaan useana ruiskeena luustolihakseen. Lipoproteiinilipaasin puute aiheuttaa triglyseridipitoisuuksien suurentumista, koska suolistosta peräisin olevien kylomikronien ja maksan syntetisoiman VLDL:n katabolia hi-

dastuu. Potilaiden vaikein kliininen ongelma ovat toistuvat pankreatiitit, joiden hoito on toistaiseksi ollut erittäin hankalaa. Glyberan myyntilupahakemuksen käsittelyn yhteydessä käyttöaihe rajoitettiin vain hankalaoireisiin potilaisiin, joilla on esiintynyt vaikeita tai toistuvia pankreatiitteja.

Glyberan lopullinen hyväksyminen EU:n markkinoille ei kuitenkaan ole sujunut ilman ongelmia (Ylä-Herttuala 2012). Myyntilupahakemus jätettiin jo tammikuussa 2010, mutta ensimmäisessä arvioissa Euroopan lääkevalvontaviranomaisen (European Medicines Agency, EMA) asettama erityiskomitea (Committee for Advanced Therapies, CAT) ei puoltanut lääkkeen hyväksymistä, ja lopullisesta suosituksesta päättävä elin Committee on Human Medicinal Products (CHMP) suositti myyntilupahakemuksen hylkäämistä. Lääkkeen valmistaja kuitenkin valitti päätöksestä ja pyysi uudelleenarviointia. Sen seurauksena CAT pyörsi kantansa ja suositti lääkkeen hyväksymistä. CHMP kuitenkin hylkäsi edelleen hakemuksen, koska sen arvion mukaan siinä ei ollut riittävästi todistusaineistoa siitä, että veren rasva-arvojen pienentyminen olisi pysyvää kliinisesti merkittävällä tavalla. Lisäksi se katsoi, että pitkän ajan hoitotuloksia oli liian pienestä potilasjoukosta. Julkisesti saatavien tietojen mukaan kliiniset tulokset perustuivat vain 27:ään hoitoa saaneeseen potilaaseen. Kielteisen suosituksen seurauksena lääkkeen alkuperäinen valmistaja Amsterdam Molecular Therapeutics ajautui taloudellisiin vaikeuksiin. Tilalle perustettu uusi yritys UniQure Biopharma hankki kuitenkin itselleen Glyberan oikeudet ja jatkoi myyntiluvan hakuprosessia.

Kun lääkkeen hylkäämistä piti olla vaille viimeistä sinettiä, Euroopan komissio yllättäen pyysi CHMP:tä arvioimaan Glyberan hyödyt ja haitat uudelleen. Taustalla oli vahvaa lobbauksista ja myös poliittista painetta päätöksen uudelleenarviointiin. Kolmannen arviointikerran



seurauksena käyttöaihe rajoittui vain erittäin vaikeaa lipoproteiinilipaasin puutetta sairastaviin potilaisiin, joilla on ollut useita tai vaikeita pankreatiittiepisodeja. Tällä kertaa CHMP äänesti 16–15 lääkkeen hyväksymisen puolesta. EMA:n sääntöjen mukaan lääkkeen hyväksymissuositukseen tarvitaan kuitenkin absoluuttinen enemmistö (17 ääntä), joten CHMP antoi edelleen hylkäyssuosituksen, vaikka yhden äänen enemmistö komiteassa olikin hyväksymisen kannalla. Tässä vaiheessa kliinisen näytön taustalla olivat enää 12 potilaan tutkimustulokset. Koska kyseessä on kuitenkin erittäin harvinainen tauti (n. 1/1 000 000), CHMP arvioi lääkkeen hyödyt vielä neljännen kerran ja päätyi lopulta 19.7.2012 antamaan hyväksymissuosituksen Euroopan komissiolle, joka siis nyt on vahvistanut suosituksen. On mielenkiintoista nähdä, mikä on lääkkeen kohtalo Yhdysvalloissa, sillä myyntilupahakemus on tarkoitus jättää sikäläisille viranomaisille vuoden 2013 aikana.

Lääkkeen pitkä ja kiemurainen hyväksymisprosessi herättää luonnollisesti useita kysymyksiä ja tarpeen arvioida harvinaisiin sairauksiin tarkoitettujen (ns. orphan diseases) lääkkeiden hyväksymismenettelyä uudelleen. Näiden tautien osalta on mahdotonta tehdä kolmannen vaiheen lääketutkimuksia sadoista tai tuhansista potilaista koostuvissa aineistoissa. Glyberan hyväksymisprosessista saatujen kokemusten perusteella on selvä tarve tarkentaa säännöksiä. Lisäksi on merkille pantavaa, että uusien biologisten geeni- ja soluterapiaan perustuvien lääkkeiden käsittelyssä CAT- ja CHMP-komiteoissa kaikki kolme ensimmäistä valmistetta, joille on haettu myyntilupaa, ovat joutuneet hylkäysten ja uudelleenarviointien kierteeseen. Tällainen ei rohkaise pieniä bioteknologiayrityksiä, akateemisia tutkijoita tai riskisijoittajia tämäntyyppiseen lääkekehitykseen. Euroopan unionissa tarvitaan ilman muuta lisää selkeyttä ja läpinäkyvyyttä näiden

uusien lääkkeiden hyväksymismenettelyihin.

Kaikista ongelmistaan huolimatta Glyberan hyväksyminen on tärkeä virstanpylväs geenilääkkeiden kliinistä käyttöönottoa ajatellen. Päätös osoittaa, että geenilääkkeet pystytään valmistamaan ja testaamaan niin, että viranomaiset voivat lopulta hyväksyä valmisteet kaupalliseen käyttöön. Toivottavasti Glyberasta saadut kokemukset edistävät seuraavien geenilääkkeiden markkinoille tuloa, sillä kehityspotkussa on useita sekä harvinaisten perinnöllisten sairauksien että yleisempien kansansairauksien (esim. erilaiset syövä, sydän- ja verisuonitaudit, vaaralliset infektiot) hoitoon tarkoitettuja geenivalmisteita (esim. geenipohjaiset rokotteet), jotka tarjoavat merkittäviä uusia mahdollisuuksia monien potilasryhmien hoitoon. ■

KIRJALLISUUTTA

- Blaese RM, Culver KW, Miller AD, ym. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995;270:475–80.
- European Commission. Public Health: Community register of medicinal products for human use. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h791.htm>
- Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, ym. Gene transfer into humans – immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med* 1990;323:570–8.
- Ylä-Herttua S. Endgame: Glybera finally recommended for approval as the first gene therapy drug in the European Union. *Mol Ther* 2012;20:1831–2.
- Ylä-Herttua S, Ollikainen A, Vapalahti M. Ihmisen geeniterapia. *Duodecim* 1996;112:77–9.



SEPPO YLÄ-HERTTUALA, LT, akatemia-professori
Itä-Suomen yliopisto, A.I. Virtanen -instituutti
Kuopion yliopistollisen sairaalan geeniterapia- ja tutkimusyksiköt

SIDONNAISUDET

Apuraha (European Commission FP7 Framework Program, European Research Council (ERC), Leducq Foundation, Sigrid Juseliuksen Säätiö, Suomen Akatemia, Sydäntutkimussäätiö), johtokunnan tms jäsenyys (Ark Therapeutics Group Plc, London), luontopalkkio (European Society of Cardiology, European Society of Gene and Cell Therapy)