

Seppo Ylä-Herttuala

Onkolyttinen virusgeeniterapia tulossa metastasoituneen melanooman hoitoon

Pitkälle edennyttä metastasoitunutta melanoomaa sairastavat potilaat saavat toivoa uudesta onkolyttisesta geeniterapiasta, jota sekä European Medicines Agency (EMA) että Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen (FDA) ovat esittäneet hyväksyttäväksi kliiniseen käyttöön lokakuussa 2015 (1, 2). Kyseessä on Amgenin T-Vec (Talimogene Laherparepvec), joka on heikennetty, replikaatiokykyinen onkolyttinen *Herpes simplex 1* -virus. Virusta on myös geneettisesti muokattu siten, että se tuottaa granulositytteja ja makrofageja stimuloivaa kasvutekijää (GM-CSF). Geenilääke on tarkoitettu aikuisille leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti tai systeemisesti mutta ei luustoon, aivoihin, keuhkoihin eikä muihin sisäelimiin levinneen (levinneysasteen III-B, III-C tai IV-M1a) melanooman hoitoon. Hoito tulee voida kohdentaa melanoomaan kasvaimensisäisellä ruiskeella, ja se vaikuttaa kahdella tavalla kasvaimen kasvuun: virus pyrkii tappamaan syöpäkudoksen lisääntymällä melanoomasoluissa ja lopulta rikkomalla kasvainsolut uusien virusten vapautuessa kasvainkudokseen. Toisena mekanismina T-Vec stimuloi systeemistä immuunivastetta syöpäkudoksesta vapautuneita antigeeneja kohtaan. Jälkimmäistä vaikutusta tehostetaan viruksen tuottamalla GM-CSF-kasvutekijällä. Sekä EMA:n että FDA:n hyväksymisusuositukset perustuvat kolmannen vaiheen OPTiM-tutkimukseen (3), jossa 436 potilasta, jotka sairastivat luokan III-B, III-C ja IV melanoomaa satunnaistettiin joko kasvaimen sisäiseen T-Vec-hoitoon tai ihon alle annettuun rekombinantti GM-CSF-hoitoon. T-Vec-hoito sai aikaan merkitsevän pidentymisen

pitkään kestävässä kasvainvasteessa (durable response rate), joka oli T-Vec-hoidetuilla potilailla 16 % ja verrokeilla 2 %. Hoidetuilla potilailla havaittiin myös taipumus parantuneeseen eloonjäämiseen (23,3 kuukautta T-Vec vs 18,9 kuukautta verrokkit), mutta ero ei ollut merkitsevä.

T-Vec on ensimmäinen länsimaissa hyväksyttäväksi tuleva onkolyttinen geeniterapiahoito. Kyseessä on erittäin merkittävä virstanpylväs geeni- ja immunoterapiahoitojen kehittämisessä. Tällä hetkellä on kehitettävänä useita muihinkin viruksiin perustuvia onkolyttisiä geenihoitoja, joista on lupa odottaa uusia avauksia erityyppisten vaikeiden syöpämuotojen hoitoon. Onkolyttisen geeniterapian tulo tuo kuitenkin mukanaan terveydenhuoltoon myös uudenlaisia haasteita: koska virukset ovat periaatteessa lisääntymiskykyisiä, on huolehdittava siitä, että varsinkin suurten virusannosten jälkeen virusta ei vapaudu ympäristöön niin, että se vaarantaa esimerkiksi immunosuppressiopotilaiden tai raskaana olevien turvallisuutta. Riskinä ovat lähinnä roiskeet iholle, silmiin ja limakalvoille sekä potilaiden eksudatiiviset iholesiot muutamia vuorokausia viruspistosten jälkeen. T-Vec on herkkä viruslääkkeille (esimerkiksi asikloviiri), joka helpottaa huomattavasti mahdollisten vaaratilanteiden hallintaa esimerkiksi potilaiden hakeutuessa päivystysvastaanotoille korkeakuumeisten infektioiden takia. Virusten käyttöönotto tulee myös lisäämään haasteita sairaala-apteekkeille, joiden on tarvetta kehittää biofarmasian ja lisääntymiskykyisiä viruksia sisältävien lääkkeiden käsitelyohjeita. On ilmeistä, että hoitojen yleistyessä

tarvitaan yleiset ohjeet ja suositukset onkolyyt-tisen geeniterapian turvalliseen käyttöön. Lisä-käsi on harkittava, pitäisikö tämän tyyppiset eri-koishoidot keskittää vain tiettyihin keskuksiin.

Erityyppiset geenihoidot tulevat lähivuosina yleistymään terveydenhuollossa, sillä esimerkiksi kimeerisistä antigeenireseptori-T-soluista, eräistä vaikeista sokeuteen johtavista sairauk-sista ja perinnöllisistä immuunipuutostaudeista on tulossa lääkeviranomaisten hyväksymiskä-sittelyyn useita erilaisia geenivalmisteita. Jat-kossa tulemme myös näkemään erilaisten yh-distelmähoitojen kehittämisen, sillä esimerkiksi T-Vec-hoitosten tehoa voidaan todennäköisesti huomattavasti parantaa yhdistämällä ne im-muunijärjestelmän niin sanottuihin tarkistus-pisteen estäjiin. Biologisten hoitojen hinnan-muodostus tulee myös olemaan tärkeässä roo-lissa hoitojen laajempaa käyttöä ajatellen, sillä toistaiseksi hoidoista liikkuneet hinta-arviot ovat olleet huomattavan korkeita. T-Vec-hoi-don hinnaksi on Yhdysvalloissa arvioitu kes-kimäärin 65 000 dollaria, ja ensimmäinen Eu-

roopassa hyväksytty geenihoidon perinnölliseen lipoproteiinilipaasin puutteeseen (Glybera) maksaa noin miljoonaa euroa potilasta kohden (4). Tällä hetkellä ei ole vielä tiedossa T-Vecin hintaa Suomessa tai muualla EU:ssa. On selvää, että geenihoidosten yleistyessä hinnat tulevat laskemaan mutta toisaalta kaivataan selkeästi lääkevalmistajien, klinikoiden ja viranomais-ten yhteistyötä odotettavissa olevien hyötyjen suhteuttamisessa odotettavissa oleviin kustan-nuksiin. Potentiaalisista suurista kustannuksista huolimatta T-Vec on tärkeä päänavaus geeni-hoitosten alueella ja antaa uusia mahdollisuuksia pitkälle edenneen melanooman hoitoon. ■



Kuva: Raija Törönen

SEPPO YLÄ-HERTTUALA, LT,
akatemiaprofessori
Terveystieteiden tiedekunta ja
A.I. Virtanen -instituutti
Itä-Suomen yliopisto, Kuopio
Tiedepalvelukeskus, KYS

SIDONNAISUUDET

Apuraha (European Research Council, Sigrid Juseliuksen Säätiö, Suomen Akatemia), asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca)

KIRJALLISUUTTA

1. First oncolytic immunotherapy medicine recommended for approval: advanced therapy medicine Imlygic indicated to treat certain stages of melanoma. Press release. European Medicines Agency 23.10.2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500195988.pdf.
2. FDA approves IMLYGIC™ (talimogene laherparepvec) as first oncolytic viral therapy in the US. Amgen news 27.10.2015. <http://www.amgen.com/media/news-releases/2015/10/fda-approves-imlygic-talimogene-laherparepvec-as-first-oncolytic-viral-therapy-in-the-us/>.
3. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, ym. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780–8.
4. Ylä-Herttua S. Glybera's second act: the curtain rises on the high cost of therapy. *Mol Ther* 2015;23:217–8.