

PAULA SALMIKANGAS
Biokemian dosentti, FT
Koordinoiva erikoistutkija, Fimea

ALIPOGEEENITIPARVOVEEKKI

Glybera injektioneste, liuos 3×10^{12} genomikopiota/ml

Glybera on ensimmäinen EU:ssa markkinoille tullut geeniterapiavalmiste. Sitä käytetään familiaalisen lipoproteiinilipaasin (LPL:n) puutoksen hoitoon potilaille, joilla on ollut vaikeita tai useita haimatulehduksia ruokavalion rasvarajoituksesta huolimatta.

Glybera on uusi geeniterapiavalmiste lipoproteiinilipaasipuutoksen (LPLD) hoitoon potilaille, joilla on useita tai vaikeita haimatulehduksia ruokavalion rasvarajoituksesta huolimatta. LPLD on harvinainen lipidiaineenvaihdunnan sairaus, johon liittyy veren kohonnut lipidipitoisuus ja suurentunut haimatulehdusten riski. Lipoproteiinilipaasin puutosta tavataan vain noin 1–2 henkilöllä miljoonasta.

Lipoproteiinilipaasin puutos johtuu mutaatioista lipoproteiinilipaasia (LPL) tuottavassa geenissä. Tähän mennessä on löydetty yli 100 erilaista geenimutaatiota, jotka voivat aiheuttaa LPLD:n. Niiden havaitsemiseksi on olemassa luotettavia geenitestejä, jotka voidaan tehdä potilaan verestä tai syljestä eristetystä DNA:sta.

LPL on avainentsyymi triglyseridipitoisten lipoproteiinien metaboliassa ja vaikuttaa erityisesti triglyseridien tehokkaaseen kuljetukseen periferisiin kudoksiin, kuten sydämeen, lihaksiin ja rasvakudokseen. Paastotilanteessa LPL lähinnä pilkkoo maksaperäistä very low density lipoproteiinia (VLDL), mutta aterian jälkeen LPL poistaa

myös ateriperäistä rasvaa hajottamalla triglyseridipitoisia kylomikroneja.

LPL:n puutos johtaa potilaan elimistön alentuneeseen lipidimolekyylien pilkkomiskykyyn ja muun muassa kylomikronien pitoisuuden kohoamiseen verenkierrossa. Tiukasta ruokavaliosta huolimatta potilaiden verenkierron lipiditasapaino heittelee ja aiheuttaa usein sairaalahoitoa vaativia haimatulehduksia.

Glyberaa annetaan yhden hoitokerran aikana useina pieninä injektioina alaraajojen lihaksiin. Injektiokohtien ja injisoitavan lääkkeen määrä lasketaan potilaan painon perusteella. Glybera on hyväksytty käytettäväksi vain yhtä hoitokertaa varten. Glyberan toistuvasta antamisesta ei ole tietoja, joten Glybera-hoitoa ei saa uusia.

Immunosuppressiivista lääkitystä on käytettävä 3 päivän ajan ennen Glybera-valmisteen antamista ja 12 viikon ajan valmisteen antamisesta. Suositeltava hoito on siklosporiini ja mykofenolaattimofetiili. Glyberan tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lapsilla ja alle 18-vuotiailla.

Glybera-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 25.10.2012. Valmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä Product information.

Farmakologia

Glybera on geeniterapiavalmiste, jossa terve LPL-geeni on viety serotyypin 1 adeno-assosioituun virukseen (AAV1), jolla on luontainen kyky jakautua ja toimia lihassoluissa. Terveillä henkilöillä suurin osa LPL-proteiinista tuotetaan nimenomaan lihassoluissa, ja siksi Glyberan virusosa on erityisen sopiva LPL:n tuottoon. Injektioiden jälkeen lihassolut alkavat tuottaa LPL-proteiinia.

Teho

Glyberan tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa valmistetta on annettu yhteensä 27 LPLD-potilaalle. Yhdessä kyseisistä tutkimuksista selvitettiin aterian jälkeistä kylomikronimetaboliaa ja sen korrelaatiota hoidon tehoon. Yksi hoitokerta riitti useille potilaille pitkäkestoiseen LPL-tuottoon, joka alensi veren rasva-arvoja ja kylomikronipitoisuuksia jopa 15–52 viikkoa hoidon jälkeen sekä vähensi vakavia ja toistuvia haimatulehduksia.

Haittavaikutukset

Valmisteen siedettävyyttä on kaikissa tutkimuksissa ollut hyvä. Haittoina on esiintynyt lähinnä useista lihasinjektioista johtuvia paikallisreaktioita, kuten raajakipuja. Kliinisten tutkimusten potilasaineisto oli sairauden harvinaisuuden vuoksi pieni.

Glyberaa ei tule käyttää immuunipuutosta sairastaville potilaille eikä potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski (esim. trombosytopenia) tai jokin lihassairaus. Glyberaa ei tule antaa yhtäaikaaisesti hyytymistekijöiden

kanssa, vaan lääkkeiden annostuksessa tulisi pitää vähintään viikon väli.

Pohdinta

Glyberan myyntilupahakemuksen arvioi Euroopan lääkeviraston kehittyneiden terapioiden komitea CAT, jonka positiivisen kannan lääkevalmistekomitea CHMP vahvisti heinäkuussa 2012. Euroopan komissio myönsi myyntiluvan Glyberalle 25.10.2012 "poikkeusolosuhteissa". Tämä tarkoittaa, että myyntiluvan haltijan on toimitettava lisää tutkimustuloksia ja potilaiden seurantatietoja rekisteritutkimuksesta myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Glyberan myyntilupakäsittely oli pitkä ja monivaiheinen. Hakija jätti myyntilupahakemuksen joulukuussa 2009, ja sekä CAT:n että CHMP:n ensiarviot olivat negatiiviset. Syy tähän oli veren triglyseridipitoisuuden valinta ensivastemuuttujaksi. Triglyseridipitoisuudella ei ollut korrelaatiota valmisteen kliiniseen tehoon eli pankreatiitin vähenemiseen.

Uudelleenarviointi, hakijan toimittamat lisäselvitykset muun muassa kylomikronipitoisuuksista ja potilaiden haimatulehdusten määristä sekä tieteellisen asiantuntijaryhmän konsultaatio lopulta vakuuttivat molemmat komiteat, ja heinäkuussa 2012 ne päätyivät suosittamaan ehdollista myyntilupaa alkuperäistä rajatumpaan käyttö-aiheeseen.

Glybera tulee vain LPLD:n hoitoihin erikoistuneiden keskusten ja tähän hoitomuotoon perehtyneiden lääkäreiden käyttöön. ■