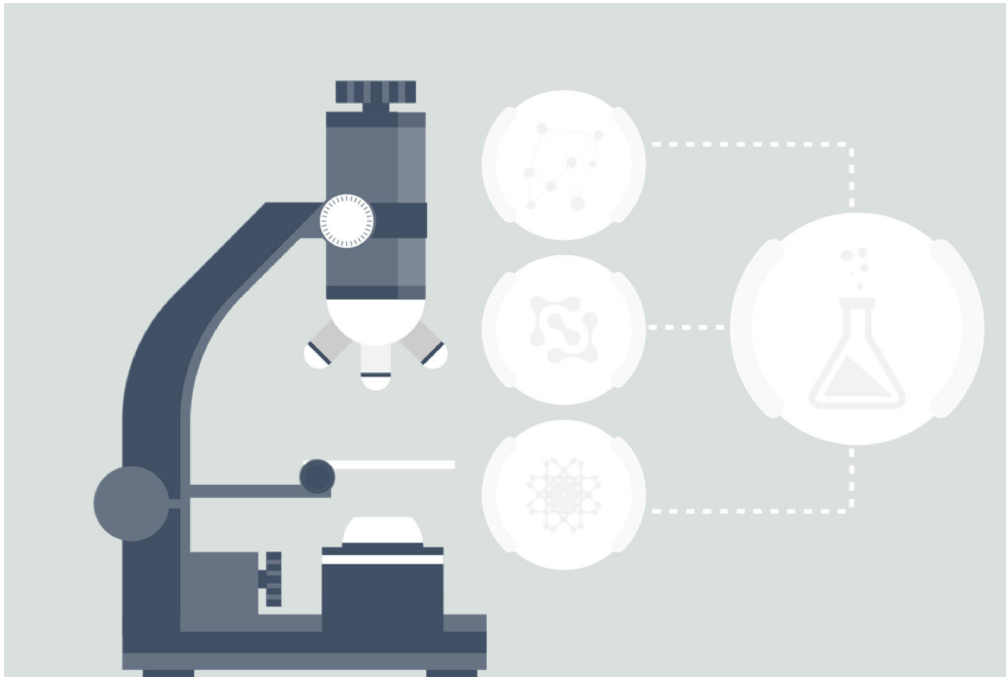


# Eläviä viruksia sisältävien lääkkeiden kehityksen haasteet Euroopassa

Robert Shaw, Seppo Ylä-Herttuala



Kahden eläviä viruksia sisältävän lääkeluokan, geeniterapian ja vektorirokotteiden, kehittämissympäristöt poikkeavat toisistaan historiallisista syistä. Geeniterapian edistymisen vaikeutta selittää omalta osaltaan ATMP-lääkkeitä koskeva lainsäädäntö. Vektorirokotteita puolestaan koskee aiemmin luotu rokotelainsäädäntö.

Eläviä viruksia sisältävien lääkkeiden kehittäminen alkoi rokotteista yli sata vuotta sitten. Vektorirokotteet ovat huomattavasti uudempi lähestymistapa. Niissä taudinaiheuttajan geneettistä materiaalia viedään ihmiselle harmittoman kuljettajaviruksen genomiin. Näin immunogeeni saadaan viedyksi vektorirokotteessa ihmiselimistöön, jossa se saa aikaan taudinaiheuttajalta suojaavan immunovasteen.

Geeniterapiaa on kehitetty kliinisesti noin 20 vuoden ajan. Edellytyksenä on ollut riittävä tietämys ihmisgenomista sekä geenimanipulaatioon käytettävien menetelmien riittävä kehitys. Geeniterapia voidaan määritellä laeasti siten, että potilaaseen siirretään nukleiinihappoja, minkä seurauksena elimistö tuottaa hoitotuloksen kannalta olennaisia proteiinia.

Geeniterapiaan kuuluu laaja joukko erilaisia lähestymistapoja ja hoidon kohteita. Toistaiseksi kehitystyö on alkuvaiheessa. Tähän mennessä on tutkittu elimistön luonnollisten prosessien valikoivaa vahvistamista geeniterapialla sekä viallisten geenien korvaamista uusilla. Jälkimmäisestä on esimerkkinä vakava kombinoitu immuunipuutos (Severe Combined Immunodeficiency, SCID).

## Lainsäädäntöön ja kehitykseen liittyy haasteita

Kummassakin edellä kuvatussa eläviä viruksia hyödyntävässä menetelmässä siirretään nukleiinihappoja potilaaseen hoitotarkoituksessa. Kummassakin käytetään viruksille ominaisia mekanismeja, jotka ovat kehittyneet mahdollistamaan virusten tunkeutumisen solujen sisään. Kummassakin lääketyypissä tarkoituksena on saada solu tuottamaan vektoriin

pakatun nukleiinihapon rakenteen määräämiä proteiineja.

On mielenkiintoista huomata, miten eri tavalla lainsäädännössä suhtaudutaan rokotteisiin ja geeniterapeuttisiin lääkevalmisteisiin. Aiempien rokotteiden käyttö ja valvonta vakiintui ennen lääkevalmisteita koskevan lainsäädännön laatimista 1960-luvulla. Sen sijaan geeniterapian kehittyminen aiheutti perustavanlaatuisen muutoksen lääkevalmisteita koskevaan lainsäädäntöön 2000-luvun vaihteessa. On merkillepantavaa, että muokattuja vektorirokotteita koskeva valvonta ei ole yhdenmukainen ATMP-valmisteiden vaatimusten kanssa erityisesti mitä tulee tuotteen puhdistamiseen.

### **Tuotannon valvonta on riskilähtöistä**

Minkä tahansa geeniterapiaan perustuvan lääkevalmisteen turvallisuuteen liittyvät riskit määräytyvät sekä genomien että valmistuksen ja puhdistuksen yhteydessä käytettyjen menetelmien tehokkuuden ja luotettavuuden perusteella.

Tämä genomiaineksen muuntelu tehdään yleensä (ja niin myös Arkissa) tutkimusyksikössä, kun taas alkuperäisen siemenviruskannan (Master Viral Seed Stock, MVSS) tasalaatuisuus todennetaan kehittämissyksikössä.

Tuotantoyksikössä siemenviruskannan monistus tehdään nopeasti ja sen tavoitteena on tuottaa tasalaatuisia ja valmistusmääriltään sopivaa tuotetta. Valmistusvaiheet, jotka vaikuttavat virusten kykyyn tartuttaa ja siirtää geeniainesta kohdesoluihin, vaikuttavat myös valmisteen tehokkuuteen. Luotettava tuotteen monistaminen ja puhdistaminen takaavat tuotteen tasalaatuisuuden. Geenivalmisteita koskeville ATMP-valmisteita koskevien määräysten tiukkuus erottaa sen nykyisestä rokotevalmistuksesta.

Riskilähtöiseen lähestymistapaan liittyvät pohdinnat siitä, miten genomien säätely ja mahdolliset muuntuneet virukset vaikuttavat tuotteen tehokkuuteen, hallitsevat tuotekehitystä ja siten hyvää valmistustapaa (Good Manufacturing Practice, GMP).

### **Akateeminen tutkimus päätty nihkeästi myyntilupaan**

Useimmat yliopistot eivät pysty hankkimaan lääketehdastoimilupaa. Siihen tarvitaan asianmukaisten tilojen lisäksi täysin toimiva laadunvalvontajärjestelmä, jotta voidaan taata kliinisissä tutkimuksissa käytettävien tuotteiden laatu ennen niiden kaupallista valmistamista. Näitä haasteita ei ole vielä voitettu. Vain muutamalla organisaatiolla on ollut riittävästi resursseja myyntilupahakemuksen jättämiselle Euroopan lääkevirastolle.

Suurin huolenaihe on se, että vuoden 2011 puoliväliin mennessä Euroopassa ei ole myönnetty myyntilupaa yhdellekään viruspohjaiselle lääkevalmisteelle, joka edustaisi geeniterapiaa tai vektorirokotteita.

## **Ark Therapeutics**

- Kehittää geeniterapiahoitoja erityisesti verisuonisairauksiin ja syöpään.
- Englantilais-suomalainen yritys, jolla on Kuopiossa tuotantolaitokset, joissa valmistetaan lääkevalmisteita elävistä viruksista.
- Kuopiossa on myös tutkimus-, kehittämis- ja prekliinistä toimintaa.
- Nykyisiä toiminta-alueita ovat muun muassa tutkimusvalmisteen toimittaminen iskeemisen sydänsairauden kliinisiin kokeisiin ja niiden sopimusvalmistaminen.

### **Robert Shaw**

Tekninen johtaja,  
Ark Therapeutics Group

**Seppo Ylä-Herttuala**

Professori,

Itä-Suomen yliopiston A.I.Virtanen -instituutti