

PAULA SALMIKANGAS

FT, dosentti

Koordinoiva erikoistutkija, Fimea

Soluterapiaa ja kudosuokkausta MAAPALLON TOISELLA PUOLEN

Kansainvälinen soluterapiajärjestö ISCT tukee soluterapia- ja kudosuokkaustuotteiden kehitystä. ISCT:n vuosikokous pidettiin tänä vuonna Uudessa-Seelannissa. Kokouksen yhteydessä järjestettiin viranomaistapaaminen, jonka aiheena oli soluterapia- ja kudosuokkaustuotteiden viranomaisvaatimusten harmonisoiminen.

Kansainvälinen soluterapiajärjestö ISCT (International Society for Cell Therapy) on perustettu 1992. Jäsenistä 64 % on USA:sta ja Kanadasta, 19 % Euroopasta, 9 % Aasian maista ja 6 % Australiasta ja Uudesta-Seelannista.

ISCT on oman määritelmänsä mukaan maailman johtava soluterapia- ja kudosuokkaustuotteiden kehitystä tukeva foorumi. Järjestön vuotuinen kokous järjestettiin tällä kertaa Aucklandissa Uudessa-Seelannissa. Osanottajia oli yli 550 eri puolilta maailmaa.

Kokouksessa esiteltiin muun muassa alan uusimpia kliinisiä tutkimustuloksia, käsiteltiin valmistus- ja laadunhallintaongelmia ja pohdittiin tuotteiden kaupallistamismahdollisuuksia. Osana kokousta oli kaksi viranomaisvalvontaa ja -vaatimuksia käsittelevää sessiota. Lisäksi kokouksen yhteydessä järjestettiin viranomaisten Regulators' Forum.

Itse edustin kokouksessa EU:ta ja CATia (Committee for Advanced Therapies, pitkälle kehittyneiden terapioiden komitea). Luennoin kokouksessa EU:n



lääkevalvonnasta, sen poikkeusluvista ATMP-alueella (advanced therapy medicinal products) sekä soluvalmisteiden laatuvaatimuksista.

Myyntiluvallisia soluvalmisteita

Uusina myyntiluvallisina tuotteina markkinoille ovat tulleet USA:ssa hyväksytyt Gintuit (2012) ja LAVIV (2011). Gintuit on valmiste, jossa ihmisen ihon fibroblasteja ja keratinosyyttejä on kasvatettu naudan kollageenimatriksiin. Sitä käytetään ikenien pehmytkudosvaurioiden hoitoon. LAVIV sisältää potilaan omia, kasvatettuja fibroblasteja liuoksessa, ja se on tarkoitettu syvien kasvojuonteiden hoitoon.

Aiemmin USA:ssa on hyväksytty muun muassa keinoiho- ja rustosoluvalmisteita. Euroopassa ensimmäinen hyväksytty soluvalmiste on ChondroCelect (2009) rustovaurioiden hoitoon. Samaan käyttöaiheeseen sai tänä vuonna myyntiluvan MACI, EU:n ensimmäinen yhdistelmävalmiste, jossa rustosolut on kasvatettu lääkinnälliseen laitteeseen, kollageenimatriksiin.

Kanadassa 2012 sai ehdollisen myyntiluvan Prochymal, joka sisältää potilaan omia mesenkymaalisia kantasoluja (mesenchymal stem cells, MSC). Se on tarkoitettu käänteishyljinnän hoitoon kantasolusiirteen saaneilla leukemiapotilailla.

Aasian maista Korealla on eniten myyntiluvallisia valmisteita (yhteensä 16); pääosin ne ovat keinoiho- ja rustosoluvalmisteita, joskin mukana on myös muutama kantasolutuote. Japanissa on hyväksytty kaksi soluvalmistetta: kondrosyyttivalmiste rustovaurioiden hoitoon ja keinoihovalmiste syvien haavaumien hoitoon. Australiassa ja Uudessa-Seelannissa myyntiluvallisia valmisteita

ei vielä ole. Singapore taas tunnustaa EU:ssa, USA:ssa ja Japanissa myönnettävät myyntiluvat.

Soluvalmisteiden kliiniset tutkimukset

USA:ssa lääkevalvontavirasto FDA (Food and Drug Administration) saa noin 100 uutta soluterapia- ja kudostuotetta koskevaa kliinistä tutkimuslupahakemusta vuosittain. EU:ssa on näillä valmisteilla viimeisten 10 vuoden aikana toteutettu yli 450 kliinistä tutkimusta (taulukko 1).

Pääosa tutkimuksista on edelleen varhaisvaiheen (vaiheen 1 tai 2) tutkimuksia. Tutkimuksissa on eniten syövän hoitoon tarkoitettuja immunoterapiavalmisteita, soluterapiatuotteita kardiovaskulaarisairauksien hoitoon sekä kudostuotetta erilaisten kudostuotteen hoitoon.

Immunoterapiatuotteista klinisiin tutkimuksiin ovat edenneet CAR (chimeric antigen receptor) -T-solut, joilla pyritään saamaan potilaan omat T-solut spesifisesti tunnistamaan syöpäsolut ja tuhoamaan ne immunologisesti. Tulokset vaiheen 2 tutkimuksista ovat olleet lupaavia, joskin hoitoihin liittyy autoimmuunivasteiden vuoksi vakavia haittavaikutuksia.

Myös mesenkymaalisten kantasolujen käyttö muun muassa erilaisten tulehduksellisten kudostuotteen ja käänteishyljinnän hoidossa on lisääntynyt, ja meneillään on jo useampia vaiheen 3 tutkimuksia.

Valmistusteknologian kehitys

Kokouksessa oli mukana useita näytteilleasettajia, jotka esittelivät muun muassa uusimpia solutuotannon kehitettyjä bioreaktoreita, analyysilaitteistoja ja reagensseja.

Taulukko 1. Soluterapia- ja kudostuotetta koskevien kliinisten tutkimusten kumulatiiviset määrät vuosina 2005–2012 EU:ssa. LÄHDE: EUDRACT DATA WAREHOUSE. LUVUISSA VOI OLLA EPÄTARKKUUTTA.

IMP	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
GTMP	9	23	35	59	75	99	119	147
sCTMP	8	47	84	123	162	239	288	353
TEP	5	12	28	48	74	80	90	109

IMP = investigational medicinal product, tutkittava lääkevalmiste
 GTMP = gene therapy medicinal product, geeniterapiavalmiste
 sCTMP = somatic cell therapy medicinal product, somaattinen soluterapiavalmiste
 TEP = tissue engineered product, kudostuotteen tuote

Soluvalmisteet voidaan tuottaa kyseisen hoitopaikan yhteydessä tai jopa tuotantoon erikoistuneissa yrityksissä, jotka toimivat erillään hoitavasta yksiköstä.

Uusinta uutta ovat bioreaktorit, joissa on suuri määrä päällekkäin pinottavia muovilevyjä solujen kasvatukseen. Tällä vältetään manuaaliset pullokasvatukset; kasvatusliuosten vaihdot sujuvat automaattisesti ja tuotantoprosessi on suljettu. Bioreaktoria ympäröi mikroskooppina toimiva kehikko, josta voi seurata solukasvustoa.

Tuotannossa käytettävät reagenssit kehittyvät, ja markkinoille on tullut paljon valmiita komposiittiliuoksia erilaisten solujen kasvatukseen. Myös kasvatuksessa tarvittavia raaka-aineita, kuten kasvutekijöitä, on jo saatavana useilta toimittajilta.

Innovaatioita nopeammin markkinoille?

USA:ssa on kehitteillä uusi viranomaisprosessi, jonka avulla markkinoille saataisiin nopeammin innovatiivisia "läpimurtotuotteita" sellaisiin sairauksiin, joihin ei ole olemassa tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja. Myyntilupa heltäisi vähemmällä kliinisellä näytöllä, jos esimerkiksi vaiheen 2 tutkimusten tulokset olisivat riittäviä tehon ja turvallisuuden näytöksi. Lisätietoja tehosta edellytetään toimitettavaksi myyntiluvan jälkeen.

Kanadassa puolestaan on käytössä niin sanottu Notice of Compliance (NOC/C) innovatiivisille tuotteille, joille on todellinen lääkinnällinen tarve. Tässäkin prosessissa lupa on mahdollista saada vähemmällä kliinisellä näytöllä.

Myös EU:ssa pohditaan nopeutetun arvioinnin mahdollisuutta innovatiivisille tuotteille, joista on todellinen puute. Kyseessä on niin sanottu adaptive licensing, jossa myyntilupa annetaan ehkä rajatumpaan käyttöaiheeseen pienemmällä kliinisellä näytöllä. Myyntiluvan jälkeen edellytetään lisätutkimuksia ja tarkkaa potilas-seurantaa. Tämä prosessi on Euroopan lääkevirastossa pilotointivaiheessa.

Myös Japani on muuttamassa lääkkeiden valvontajärjestelmäänsä ja pyrkii saamaan muun muassa kantasoluvalmisteita nopeammin markkinoille.

Kantasolutorismi

Joissakin maissa, kuten Australiassa ja Japanissa, hoitavalla lääkärillä on lupa vapauttaa solutuotteita kliiniseen käyttöön yksittäisessä hoitopaikassa. Muissa maissa näiden valmisteiden käyttö vaatii yleensä myyntiluvan tai edellyttää vähintään kliinisiä tutkimuksia. Siksi tällainen viranomaisvalvonnan ulkopuolella oleva toiminta on houkuttellut kyseisiin maihin runsaasti palveluntarjoajia sekä potilaita muista maista.

Soluvalmisteet voidaan tuottaa kyseisen hoitopaikan yhteydessä tai jopa tuotantoon erikoistuneissa yrityksissä, jotka toimivat erillään hoitavasta yksiköstä. Valmistajilla on käytössään hyvin vaihtelevasti valvotut tuotantomenetelmät, eikä soluvalmisteiden laatua yleensä varmisteta ennen niiden antoa potilaalle.

Regulators' Forum

Viranomaistapaamisen aiheena oli soluterapia- ja kudostuotteiden viranomaisvaatimusten harmonisointi. Osallistujia oli 19, pääosa Aasian maista sekä Australiasta ja Uudesta-Seelannista.

Etukäteistehtäväksi oli annettu selvittää solutuotteiden luokittelua omalla alueella ja erityisesti rajanvetoa transplantaatio- ja transfuusiotuotteisiin nähden. Kokouksessa keskustelimme minimaalisesti manipuloitujen solujen luokittelusta sekä solutuotteista, jotka annetaan eri anatomiseen kohtaan ja/tai eri käyttötarkoituksessa kuin missä ne luontaisesti ihmiskehossa ovat (ns. ei-homologinen käyttö).

Eri markkina-alueilla soluvalmisteita säädellään lähes samalla tavalla, joskin rajatapauksissa on pieniä eroja luokitteluissa. Keskeisin tekijä soluvalmisteiden valvonnan osalta on selkeästi solujen manipulaatioaste: mitä manipuloidumpi tuote, sitä tiukemmat vaatimukset kaikissa maissa.

Luokittelujen lisäksi keskustelimme foorumin jatkotavoitteista ja mahdollisuudesta laajentaa harmonisointikeskusteluja esimerkiksi kliinisten tutkimusten suuntaan. ■