

maailmanlaajuisesti kertynyt turvallisuustieto ja tieto valmisteen kulutuksesta sekä arvio valmisteen altistuneiden määrästä. Turvallisuuskatsauksessa esitetään uuden ja aiemmin kertyneen tiedon pohjalta kriittinen analyysi valmisteen hyöty-haittatasapainosta.

Turvallisuuskatsauksen toimittamisaikataulu riippuu myyntiluvan saamisen ajankohdasta ja valmisteen turvallisuusprofiilista. Esimerkiksi EU:n keskitetyn myyntiluvan saaneesta uudesta valmisteesta toimitetaan turvallisuuskatsaukset ensimmäisten kolmen vuoden aikana kuuden kuukauden välein ja sen jälkeen yhden vuoden välein seuraavat viisi vuotta, minkä jälkeen katsaukset toimitetaan yleensä kolmen vuoden välein.

Lääkevalvontaviranomaiset arvioivat, onko turvallisuuskatsauksessa tunnistettu uusia riskejä ja onko valmisteen hyöty-haittatasapaino muuttunut vai ennallaan. Arvioinnissa voidaan päätyä siihen, että tarvitaan lisätoimia, kuten esimerkiksi riskienhallintamateriaalien päivittämistä tai lisätutkimuksia. Arviointi voi käsittää vain yhden valmisteen turvallisuuskatsauksen tai kaikkien samaa vaikuttavaa ainetta tai samoja vaikuttavia aineita sisältävien valmisteiden turvallisuuskatsaukset.

Uudet terapeutiset mahdollisuudet

5.60 Proteiinilääkkeet

Heikki Ruskoaho, Jukka Hakkola

Proteiinilääkkeet

Proteiinilääkkeitä valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikan keinoin ja niitä kutsutaan myös biologisiksi lääkkeiksi. Proteiinipohjaisten lääkkeiden kehitys on ollut viime vuosina hyvin nopeaa ja niiden osuus kaikista kehitteillä olevista lääkkeistä on arvioitu olevan nykyisin yli 1/3. FDA:n myöntämistä yli 1 600:sta myyntiluvasta, myyntiluvallisia

proteiinilääkkeitä on noin 250. Näistä peptidilääkkeitä (4–100 aminohappoa) on noin 80.

Proteiinilääkkeisiin kuuluvat hormonit (insuliini ja sen analogit, kasvuhormoni), kasvutekijät (erytropoietiini, granulosityttejä stimuloiva tekijä, GM-CSF), sytokiinit ja monoklonaaliset vasta-aineet (taulukko 5.60a). Usein proteiinit ovat korvaushoitoja, joilla pyritään korvaamaan elimistön oma, puutteellisesti toimiva tai puuttuva proteiini, kuten esimerkiksi insuliini. Monoklonaalisilla vasta-aineilla voidaan pyrkiä vaikuttamaan elimistön säätelymekanismeihin esimerkiksi estämällä sytokiinin ja sen reseptorin vuorovaikutusta.

Proteiinirakenteisia lääkkeitä annostellaan suonensisäisesti laskimoon, ihon alle tai inhalaattona ja vain poikkeustapauksissa suun kautta. Jälkimmäisestä on esimerkki glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1:n) analogi semaglutidi tyypin 2 diabeteksen hoidossa.

Proteiinipohjainen lääkeaine eroaa tavanomaisesta synteettisestä pienimolekyyllisestä yhdisteestä siten, että sen aktiivinen lääkeaine saattaa olla valmistusprosessin vuoksi heterogeeninen. Proteiinilääkkeiden jotakin ominaisuutta esimerkiksi puoliintumisaikaa voidaan parantaa pienillä molekyylin rakenteellisilla muutoksilla kuten pegylaatiolla. Esimerkkejä ovat muun muassa pitkävaikutteisemmat johdokset epoetiinista, kasvuhormonista ja hyytymistekijä VIII:sta.

Proteiinipohjainen lääke on immunogeeninen, jos yksilön immuunijärjestelmä tunnistaa sen vieraaksi. Omia rakenteita kohtaan vallitsee immunologinen toleranssi, jolloin haitallista immunologista reaktiota ei synny. Proteiinilääkettä kehitettäessä pyritään valmisteesta tekemään mahdollisimman vähän immunogeeninen jäljittelemällä elimistön omia rakenteita tai poistamalla siitä immunogeenisiä rakenteita. Haitallista immunogeenisuutta ei voida aina estää, vaan hoidon teho saattaa heiketä tai voi esiintyä immunologisia haittoja, kuten yliherkkyys- ja autoimmuunireaktioita.

Monoklonaaliset vasta-ainelääkkeet

Hoidollisesti ja taloudellisesti merkittävin proteiinipohjainen lääkeryhmä on monoklonaaliset vasta-ainelääkkeet. Niitä on käytössä monien

Taulukko 5.60a. Varhaisempia esimerkkejä bioteknisesti valmistetuista lääkeaineista.

Valmiste	Käyttöesimerkkejä	Käyttöönottovuosi
Ihmisen insuliini	Diabetes	1982
Ihmisen kasvuhormoni	Kasvuhormonin puutoksesta johtuva lyhytkasvuisuus	1985
Alfainterferoni	Eräät leukemiat, maksatulehdus	1986
Alteplaasi (kudoksen plasminogeeni-aktivaattori, t-PA)	Sydän- ja keuhkoveritulpan liuotushoito	1987
Erytropoietiini	Munuaispotilaiden vaikeat anemiat	1989
Gammainterferoni	Puutteellinen immuunivaste	1990
Granulosyyttien makrofagikasvutekijä (GM-CSF)	Valkosolujen puutos, luuytimen siirrot	1991
Granulosyyttien kasvua stimuloiva tekijä (G-CSF)	Kemoterapia, luuydinsuppressio	1991
Antihemofiliatekijä	Perinnöllinen verenvuototauti	1992
Hyytymistekijä VIII	Perinnöllinen verenvuototauti	1993
Beetainterferoni	Multipeliskleroosi (MS-tauti)	1993
DNaasi (dornaasi)	Kystinen fibroosi	1993
Glukoserebrosidaasi	Gaucherin tauti	1994
Somatotropiini	Lasten kasvuhäiriöt	1994
Follitropiini	Hedelmättömyys	1996
Infliksiimabi (tuumorinekroosifaktori-alfan vasta-aine)	Nivelreuma	1999
Etanersepti (kimeerinen tuumorinekroosifaktorialfan reseptori)	Nivelreuma	2000

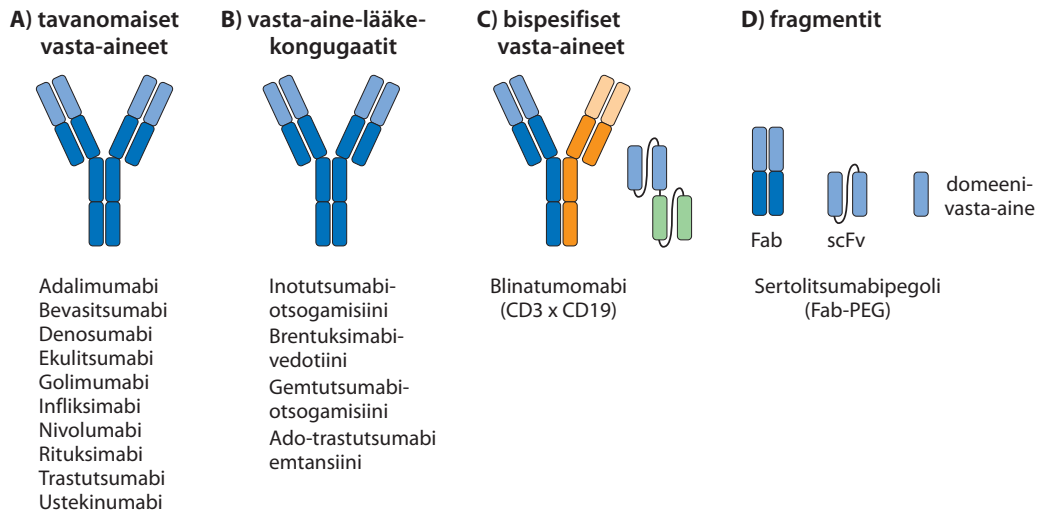
vaikeiden sairauksien kuten syövän, MS-taudin, reuman, tulehduksellisten suolistosairauksien ja psoriasiksen sekä eräiden harvinaisten sairauksien hoitoon. Markkinoilla on yli 100 monoklonaalista vasta-ainelääkettä, vuosittain myyntilupa myönnetään noin 10 uudelle monoklonaaliselle vasta-ainelääkkeelle ja kehitteillä on yli 1 000 monoklonaalista vasta-ainetta.

Tehokkaan monoklonaalisen vasta-aineen kehittäminen saattaa onnistua nopeasti, muutama kuukauden kuluessa. Ne ovat rakenteeltaan suuria, monimutkaisia molekyylejä ja koostuvat useista toiminnallisista osista (kuva 5.60), jotka vaikuttavat valmisteiden tehoon ja siedettävyyteen. Ne ovat hyvin spesifisiä, niillä on voimakas affiniteetti kohdemolekyyleihin, ja niiden vaikutus perustuu useaan eri mekanismiin.

Monoklonaalisen vasta-ainelääkkeen kohdemolekyylillä voi olla esimerkiksi solun kasvutekijän

ligandi tai reseptori, jolloin vasta-aineen sitoutuminen niihin estää solun kannalta oleellisen kasvusignaalin. Ne voivat lisätä solukalvon reseptorien internalisaatiota ja hajoamista, estää solunsisäisiä signaalitransduktiomekanismeja, sitoutua verenkierron proteiineihin tai aktivoida immuunijärjestelmän soluja syöpäsolujen tuhoamiseen.

Suurina molekyyleinä monoklonaaliset vasta-aineet voivat vaikuttaa vain solun pintarakenteisiin tai solusta ulos eritettyihin molekyyleihin. Esimerkkejä kohdemolekyyleistä ovat PD1/PDL1 (programmed death-1 reseptori ja ligandi), CD20-molekyylillä, tuumorinekroositekijä (TNF), ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (HER2), verisuonten endoteelikasvutekijä ja sen reseptori (VEGF/VEGFR), interleukiini-6 ja sen reseptori (IL-6/IL-R) sekä kalsitoniiniin liittyvä peptidi ja sen reseptori (GCRP/GCRPR).



Kuva 5.60. Vasta-aineluokkia. Suurin osa markkinoilla olevista vasta-ainelääkkeistä on immunoglobuliini G (IgG) -molekyylejä. Vasta-aineluokkia ovat muun muassa tavanomaiset (A), vasta-aine-lääkekongugaatit (B), bispesifiset vasta-aineet (C) ja fragmentit (D). Fragmentteja ovat antigeenia sitovat fragmentit (Fab), yksiketjuiset vaihtelevan alueen (scFv) konstruktit ja domeenivasta-aineet. Muita ovat radioleimatut vasta-aineet ja vasta-aineimmunotoksiinit. Vasta-aineluokkia voidaan jakaa edelleen alakategorioihin, ja yksittäisellä vasta-aineella voi myös olla ominaisuuksia useista luokista ja kategorioista. Esimerkiksi blinatumomabi luokitellaan bispesifiseksi pikemminkin kuin fragmentiksi. Vasta-aine-lääkekongugaateissa vasta-aine kohdentaa pienimolekyylisen yhdisteen vaikutuksen spesifisesti tiettyihin soluihin.

Monoklonaaliset vasta-aineet annetaan aina parenteraalisesti. Niiden jakaantumistilavuus vastaa veritilavuutta ja pääosin ne eliminoiduvat proteiinien hajoamismekanismien kautta, joten niiden eliminaatio ei ole yleensä riippuvainen munuaisten tai maksan toiminnasta. Monoklonaaliset vasta-ainelääkkeet ovat tavallisimmin humanisoituja tai humaaneja vasta-aineita ja aiheuttavat yleensä vähemmän haittavaikutuksia kuin pienimolekyyliset synteettiset yhdisteet.

Taulukossa 5.60b vertaillaan muutamien synteettisten pienimolekyylisten yhdisteiden ja proteiinilääkkeiden eräitä farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Biosimilaarit

Biosimilaari on alkuperäisen proteiinilääkkeen kopio, joka tulee markkinoille alkuperäisen lääkkeen patenttisuojan umpeuduttua. Niiden laadun (fysikokemialliset, rakenteelliset, toiminnalliset ominaisuudet) tulee täyttää samat vaatimukset kuin minkä tahansa uuden proteiinilääkkeen ja

niiden tehoa ja haittoja on verrattava keskenään yleensä useilla sadoilla potilailla. Biosimilaarin immunogeenisuus voi vasta-ainemittausten perusteella olla samanlainen tai vähäisempi kuin viitevalmisteella, mutta suurempaa immunogeenisuutta ei sallita.

Proteiinilääkkeiden kopioiminen on vaikeaa, joten viranomaiset ovat julkaisseet useita ohjeistoja edistääkseen turvallisten ja tehokkaiden biosimilaarilääkkeiden kehitystyötä. Biosimilaarien kehittäminen perustuu biosimilaarin ja sen viitevalmisteen (alkuperäisvalmiste) vertailukelpoisuuden osoittamiseen.

EU:n ensimmäinen biosimilaarivalmiste hyväksyttiin vuonna 2006 ja ensimmäinen monoklonaalinen biosimilaarivasta-aine infliksimabi vuonna 2013. Suomessa suurimpia biosimilaarien lääkeyhmiä ovat nivelreuman, psoriasiksen ja Crohnin tautiin käytetty adalimumabi, diabeteksen hoitoon tarkoitettu glarginsuliini sekä nivelreuman ja psoriasiksen hoitoon tarkoitettu tuumorenektosite-kijä alfan (TNF- α) estäjä etanersepti.

Taulukko 5.60b. Eräiden pienimolekyylisten synteettisten lääkkeiden ja proteiinilääkkeiden farmakokineettisten ominaisuuksien vertailua.

Ryhmä	Lääkeaine	Antotapa	Annostelu	T _{max}	T _{1/2}	Biologinen hyötyosuus	V _d l/kg
Pienimolekyylinen lääke	Atorvastatiini	p.o.	1/vrk	2,3	19,5 t	12 %	5,4
	Ibuprofeeni	p.o.	1–3/vrk	1,6	2 t	> 80 %	0,15
	Pantopratsoli	p.o.	1–2/vrk	2,6	1,1 t	77 %	0,17
Proteiini-lääke	Adalimumabi	s.c.	Joka toinen viikko	131 t	10–20 vrk	64 %	4,7–6,0
	Etanersepti	s.c.	1–2/ viikko	69 t	102 t	58 %	6–11
	Omalsitumabi	s.c.	1/kk	7–8 vrk	26 vrk	62 %	5,5

5.62 Nukleiinihappolääkkeet

Heikki Ruskoaho, Jukka Hakkola

Nukleiinihappolääkkeillä tarkoitetaan kaikkia nukleiinihappopohjaisia lääkkeitä, jotka vaikuttavat geenin ilmentymiseen hoitovaikutuksen aikaansaamiseksi. Ne muuntavat geenien ilmentymistä estämällä, lisäämällä, korvaamalla tai muokkaamalla DNA:ta tai RNA:ta toisin kuin pienimolekyylliset synteettiset yhdisteet ja biologiset lääkkeet, joiden vaikutukset pääsääntöisesti kohdistuvat proteiineihin (reseptorit, entsyymit, kuljetusproteiinit).

Nukleiinihappolääkkeiden kehitys on ollut viime vuosina nopeaa ja niitä on käytössä monien vaikeiden perinnöllisten harvinaissairauksien ja myös hankittujen sairauksien kuten syövän hoitoon. Esimerkiksi eksogeenisten nukleiinihappojen siirtämisellä soluihin viallisen geenin korjaamiseksi voidaan saavuttaa erittäin spesifisiä, pitkäaikaisia ja mahdollisesti myös parantavia hoitovaikutuksia perinnöllisissä sairauksissa.

Nukleiinihapot hajoavat elimistössä nopeasti nukleaasien vaikutuksesta ja niillä on joitakin epäsuotuisia kemiallisia ominaisuuksia, jotka heikentävät niiden siirtoa soluihin ja tumaan. Tämän vuoksi nukleiinihappohoitojen tehokkuus riippuu sekä kemiallisen rakenteen modifikaatioista, jotka on suunniteltu varmistamaan niiden stabiilius verenkierrossa, että kehittyneistä lääkkeen antotavoista ja järjestelmistä (ks. 3.39), joilla vaikutus kohdennetaan haluttuun kudokseen ja varmistetaan samalla tehokas siirto soluun.

RNA-lääkkeet

Uusimmat edistysaskeleet RNA:n biologian ymmärtämisessä ovat mahdollistaneet RNA-pohjaisten lääkkeiden kehittämisen. RNA-lääkkeet muodostavatkin nopeasti kasvavan lääkeryhmän, joka on muuttanut useiden sairauksien hoitoa ja mahdollistanut yksilöllistetyn lääkehoidon.

Suurin osa nukleiinihappopohjaisista lääkkeistä, jotka myyntilupaviranomaiset ovat hyväksyneet tai jotka ovat parhaillaan myöhäisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa, ovatkin RNA-lääkkeitä (taulukko 5.62). Niistä useimmat ovat kemiallisesti muunneltuja antisense-oligonukleotideja (ASO:t) tai ligandimodifioituja pieniä RNA:n hiljentäjiä (short interfering RNAs, siRNA:t) -konjugaatteja.

RNA-lääkkeiden valmistaminen on suhteellisen yksinkertaista ja ne voidaan suunnata myös aikaisemmin vaikeasti kohdennettuihin (”undruggable”) geeneihin, proteiineihin, molekyyliin ja signaalireitteihin. RNA-lääkkeet edustavat merkittävintä uutta lääkeryhmää sitten rekombinantti-proteiinien kehittämisen 1970-luvulla.

DNA-lääkkeet

DNA-lääkkeet tuottavat terapeuttisia proteiineja, kun ne kuljetetaan potilaan solujen tumaan. DNA voidaan kuljettaa plasmideina tai integroida virusvektoriin. Kaikkien DNA-pohjaisten lääkkeiden on läpäistävä kaksi kalvoa, sytoplasminen ja tumakalvo, jotta ne vaikuttavat. Koska DNA-lääkkeet pääsevät tumaan, ne saattavat aiheuttaa turvallisuusongelmia, koska ne voivat integroitua isäntägenomiin.