

Syövän lääkehoitojen kehittäminen vaatii KOKO ALAN DIALOGIA

Täsmälääkkeet ja yksilöllistäminen mullistavat vähitellen syövän lääkehoitoa. Professori Kimmo Porkan mukaan pysyvä muutos edellyttää kuitenkin keskustelua järkevistä tutkimustavoista ja kohtuullisista hinnoista.

Markkinoilla on nykyään paljon tehokkaita syöpälääkkeitä, joilla pystytään kohtuullisen hyvin hoitamaan suuria potilasjoukkoja. Silti on edelleen potilaita, joita tavanomaiset hoidot eivät auta.

– Monelle esimerkiksi akuuttia leukemiaa sairastavalle on tämän päivän syöpähoidoista melko vähän hyötyä, mutta väistämättä merkittävästi haittaa. Tähän on jo pitkään kaivattu muutosta, toteaa HYKSin hematologian klinikan ylilääkäri **Kimmo Porkka**.

Lääkärin työn lisäksi Porkka hoitaa Helsingin yliopiston klinisen hematologian professuuria. Häntä voidaan pitää yhtenä syövän yksilöllistetyn lääkehoidon suomalaisista uranuurtajista.

– Toisin kuin vielä kymmenen vuotta sitten, nyt meillä on työkaluja, joilla saattaisimme etukäteen tunnistaa hoidosta hyötyvät potilaat. Olisi tärkeää, että tutkimuksessa tapahtunut kehitys saataisiin osaksi kliinistä käytäntöä.

– Solunsalpaajia annetaan lähes kaikille syöpäpotilaille, vaikka tiedetään, että useissa sairauksissa vain alle puolet potilaista hyötyy hoidosta merkittävästi. Tämä on vain ollut pakko hyväksyä, sillä parempaakaan vaihtoehtoa ei ole ollut.

Täsmälääke vaikuttaa vain sairaisiin soluihin

Tulevaisuudessa hakuammunnan toivotaan vähenevän, sillä syövän hoidossa tutkitaan yhä enemmän täsmälääkkeitä. Kun ymmärretään paremmin, miten tauti syntyy ja kehittyy, syöpäsoluihin voidaan vaikuttaa kohdennetusti molekyylitasolla.

– Täsmähoito edellyttää, että tunnetaan taudin keskeiset syntymekanismit. Perustutkimuksessa etsitään syöväälle spesifisiä poikkeavuuksia, onko- ja kasvainrajoteegeenejä sekä epigeneettisen säätelyn poikkeavuuksia. On tärkeää löytää ero terveen ja sairaan kohteen välillä, Porkka kertoo.

KUVA: KAI WIDELL



Syöpälääkkeet



KUVA: KAI WIDELL

Täsmälääkkeiden vaikutus kohdistuu tiettyihin syöpäsolujen ominaisuuksiin eikä juurikaan ulotu terveisiin soluihin ja kudoksiin. Siksi täsmälääkkeet aiheuttavat yleensä lievempiä haittavaikutuksia kuin esimerkiksi solunsalpaajat.

Vielä täsmälääkehoito on kuitenkin harvinaista. Vuosituhannen alusta lähtien sitä on ollut saatavilla krooniseen myelooiseen leukemiaan. Myöhemmin on löydetty täsmälääke myös muutamien kiinteiden syöpien molekyylipoikkeavuuksiin, kuten melanooman BRAF-mutaatioon, ei-pienisoluisen keuhkosyövän ALK-mutaatioon ja gastrointestinaalisen stroomakasvaimen KIT-mutaatioon.

– Ei silti ole yhtäkään sellaista lääkettä, joka vaikuttaisi vain yhteen kohteeseen, Porkka huomauttaa.

Joissakin tilanteissa voi Porkan mukaan olla hyväkin, ettei vaikutuskirjo ole turhan kapea. Esimerkiksi veren kolesterolipitoisuutta alentavilla statiineilla on havaittu olevan useita vaikutusmekanismeja, vaikka myös niitä pidettiin alun perin eräänlaisina täsmälääkkeinä. Parhailaan statiinien käyttöä tutkitaan juuri syövän ehkäisyssä.

Yksilöllistetty hoito huomioi erilaiset potilaat

Askeleen täsmähoitoa pidemmälle menee yksilöllistetty hoito, johon toki saattaa kuulua myös täsmälääkkeitä. Siinä missä täsmälääkkeet kuitenkin sopivat usein kokonaisuudelle potilasryhmälle, yksilöllistetty lääkahoito on nimensä mukaisesti räätälöity yksittäisen potilaan tarpeisiin.

– Erytisesti kiinteissä kasvaimissa ja edenneissä verisyövissä vaihtelevuus on potilaiden välillä hyvin suurta. Syöpää ajavia mutaatioita on leukemioissa keskimäärin 3–5, kiinteissä kasvaimissa usein enemmän. Monesti ne ovat silti samaakin syöpää sairastavilla eri geneeissä, Porkka kertoo.

Mutaatioista näkee harvoin suoraan, mitä lääkettä potilaalle kannattaisi antaa. Porkan tutkimusryhmä onkin kokeillut uudenlaista lähestymistapaa yhteistyössä Suomen molekyyli lääketieteen instituutin (Institute for Molecular Medicine Finland, FIMM) kanssa.

– Otamme potilaista syöpäsoluja ja testaamme viljelymaljalla yli 400 lääkkeen toimivuutta. Kun tulee hyvä

Siinä missä täsmälääkkeet sopivat usein kokonaiselle potilasryhmälle, yksilöllistetty lääkehoito on nimensä mukaisesti räätälöity yksittäisen potilaan tarpeisiin.

lääkevaste, voimme alkaa selvittää, mistä se johtuu. Se on usein nopeampaa kuin ensin selvitetä geenejä ja päätellä sitten, mikä olisi oikea lääke.

Usein kaikkein tehokkaimmilla vaikuttavilla lääkkeillä ei kuitenkaan ole vielä saatavissa. Valtaosa testattavista lääkkeistä on vasta tutkimusvaiheessa, ja vaikka oikea annostus olisi jo määritelty, lääkkeitä ei voi käyttää potilaille ennen myyntiluvan myöntämistä.

Tällä erää tietoa siis oikeastaan lisää tuskaa. Aikaisemmin potilaita menetettiin, koska ei löydetty tehokkaita hoitoja – nyt tiedetään sellaisia olevan, mutta niitä ei voida käyttää.

Valmisteyhteenvedon vastaisen käytön tulee olla poikkeus

Toistaiseksi yksilöllistettyä lääkehoitoa on tarjolla vain yksittäisille potilaille lääketutkimusten yhteydessä. Tutkimusmenetelmät ja erityisesti hoidot ovat kalliita, sillä jo yksinään hintavia lääkkeitä pyritään antamaan yhdistelmänä.

Hoidon kustannuksiin vaikuttaa lisäksi se, etteivät käytetyt valmisteet aina ole Kelan korvattavia. Yksilöllistetyille hoidolle on tyypillistä, että lääkkeitä käytetään niin sanotusti off label, muuhun kuin valmisteyhteenvedossa mainittuun käyttötarkoitukseen.

– Yhdessä tutkimuksessa huomasimme, että on olemassa munuaissyöpälääke, joka yllättäen tehoaa erään leukemiapotilasryhmän geneettiseen resistenssiin. Meillä munuaissyöpälääkettä voidaan huolellisen arvion jälkeen antaa leukemiaa sairastavalle. Kaikissa Euroopan maissa se ei olisi mahdollista, Porkka kertoo.

– Tällä tavalla on nyt viiden vuoden aikana hoidettu viitisentoista potilasta, ja asetelmasta on käynnistymässä kansainvälinen vaiheen II tutkimus.

– On kuitenkin selvää, ettei off label -käyttö saa olla mikään sääntö. Sen täytyy ehdottomasti olla poikkeus.

Kansainvälinen yhteistyö vie kehitystä eteenpäin

Kun vain muutaman potilaan syövässä on samanlainen ominaisuus, yksilöllistetyn hoidon tehoa on vaikea osoittaa laajoilla tutkimuksilla. Selkeimpiä tuloksia saavutetaan tutkimalla potilasryhmää, jonka ennuste on huono ja jolle ei ole tarjolla vakiintunutta lääkehoitoa.

– Suomalais-amerikkalaisen tutkijayhteisömme mielenkiinnon kohteena on ollut uusiutunut akuutti leukemia, jonka ennuste on todella huono. Potilaat ovat harvinaisia, mutta kansainvälisen yhteistyön avulla saadaan tutkittua suurempi joukko, Porkka kertoo.

Tutkijaryhmä toivoo saavansa mukaan myös muutamien ison lääkeyrityksen, jolloin potilaille pystyttäisiin antamaan varhaisen kehitysvaiheen molekyylejä. Sopivin hoito voitaisiin valita testaamalla koeputkessa, miten eri lääkkeet tehoavat potilaan syöpäsoluihin.

– Se on nähdäkseni ainoa tapa, jolla yksilöllistä lääkkeitä voitaisiin testata: tutkitaan, millä molekyyleillä saataisiin tuloksia sellaisessa potilasjoukossa, jolle ei käytännössä ole olemassa tehokasta hoitoa.

Hyviä lääkkeitä hukataan huonosti soveltuvilla tutkimuksilla

Porkka kehottaa lääkeyrityksiä ja -viranomaisia yhdessä pohtimaan, mikä voisi olla riittävä tutkimusnäyttö yksilöllistetyn hoidon tehosta. Miten lääkkeitä tulisi ylipäänsä kehittää syövän lääkehoidon muuttuessa? Uusia, luovia lähestymistapoja ja joustavuutta kaivataan niin tutkijoilta kuin viranomaisiltakin.

– Edelleen osin odotetaan sellaista ihmettä, että

Miten lääkkeitä tulisi ylipäänsä kehittää syövän lääkehoidon muuttuessa? Uusia, luovia lähestymistapoja ja joustavuutta kaivataan niin tutkijoilta kuin viranomaisiltakin.

löytyisi lääke, joka tehoaisi jossakin potilasryhmässä kaikille. Se on epärealistinen ajatus.

– Riittäisikö, että saadaan hoidettua kaksi potilasta – tai edes yksi? Eräällekin hyvin harvinaiselle potilasryhmälle meillä olisi tiedossa aivan spesifinen, tarkka lääke. Ei ole kuitenkaan toivoakaan, että saisimme koottua näytöksi esimerkiksi 50 potilaan sarjan. Tai ehkä saamekin, 50 vuodessa.

Porkan mielestä lääkkeiden nykyistä kehitystapaa täytyisi tarkastella kriittisesti. Monesti lupaavan lääkkeen kehittäminen saatetaan lopettaa kesken, mikäli siitä näyttää olevan hyötyä vain pienelle osalle potilaista. Juuri heille kyseessä voisi kuitenkin olla poikkeuksellisen tehokas lääke.

– Monia hyviä lääkkeitä hukataan, kun tehdään tutkimuksia perinteisellä kaavalla.

Tutkimuksissa ei kannattaisi käyttää rajoittamatonta potilasaineistoa, vaan sopivat henkilöt tulisi määrittää biomarkerien avulla. Tähän suuntaan kehitys on Porkan mukaan jo etenemässä.

– Vähintään yhtä tärkeää kuin itse aineen tutkiminen on tutkia sitä, minkä biologisten tekijöiden ansiosta se tehoaa, hän sanoo.

Kehittämisen varaa olisi myös yhdistelmähoitojen testaamisessa, sillä käytännössä useimpien syöpäpotilaiden hoitamiseen ei riitä yksi valmiste.

– Yhdelläkään yrityksellä ei tietenkään ole valikoimassaan kaikkia lääkkeitä, ja silloin potilaalle pitää antaa useamman eri firman valmisteita. Tutkimusasetelmissa se on toistaiseksi ollut harvinaista.

– Kyllä lääkeyritysten täytyy alkaa tehdä yhteistyötä myös varhaisvaiheen lääkekehityksessä, jotta kombinaatiohoitoja saadaan testattua ajoissa. Tutkimuksen täytyy lähteä ideasta ja tarpeesta, ei lääkeyrityksen portfoliosta, Porkka painottaa.

Saako lääke maksaa mitä tahansa?

Kimmo Porkka kannustaa lääkeyrityksiä, tutkijoita ja lääkeviranomaisia vuoropuheluun. Yhdessä voitaisiin löytää toimintatapoja, joiden avulla uudet, toimivat lääkkeet saataisiin mahdollisimman nopeasti niitä tarvitseville.

Myös hinnoista täytyisi Porkan mielestä puhua enemmän ja avoimemmin.

– Saatetaan tarvita julkistakin keskustelua siitä, voivatko lääkkeet maksaa mitä vain. On ymmärrettävää, että firmat pyrkivät maksimoimaan voittoa. Ehkä se kuitenkin jossain vaiheessa menee kipurajan yli, tietyillä lääkkeillä on oikeastaan jo mennyt.

Porkan mukaan yrityksiä arveluttaa kehittää lääkkeitä pienille kohderyhmille, koska pelätään tulojen romahdamista.

– Jollakin tavalla kaikki syöpäpotilaat täytyy kuitenkin hoitaa. Kyllä ne samat tulot sieltä joka tapauksessa tulisivat, vain paljon pienemmistä muruksista, hän sanoo.

Kallein hoito on hyödytön hoito

Pahimmillaan liian kallis lääke voi johtaa siihen, ettei osaa potilaista pystytä hoitamaan ollenkaan. Tällöin hinnasta tulee eettinen ongelma. Väestön ikääntymisen takia Suomi saattaa olla ensimmäisiä Euroopan maita, joissa joudutaan pohtimaan, kenelle mitäkin syöpälääkettä on varaa antaa.

– Tällä Länsi-Euroopassa olemme tavallaan etuoikeutetussa asemassa, koska tarjolla on useita syöpähoitoja ja voimme ylipäänsä käydä tällaista keskustelua. Asetelmat ovat niin erilaisia Euroopan sisälläkin, Porkka huomauttaa.

Mallia kustannusten hillitsemiseen voisi ottaa esimerkiksi Tanskasta.



KUVA: KAI WIDELL

Kimmo Porkka

- s. 1962
- LL 1989, LT 1991, sisätautiopin dosentti 1995, sisätautien erikoislääkäri 1997, kliinisen hematologian erikoislääkäri 1999
- Toimii nykyisin HYKSin hematologian klinikan ylilääkärinä ja Helsingin yliopiston kliinisen hematologian professorina. On myös Suomen Hematologiyhdistys ry:n puheenjohtaja.
- Keskeisiä tutkimusalueita ovat syövän perustutkimus sekä pahanlaatuisten veritautien kohdennettu ja yksilöllistetty hoito.

Pahimmillaan liian kallis lääke voi johtaa siihen, ettei osaa potilaista pystytä hoitamaan ollenkaan. Väestön ikääntymisen takia Suomi saattaa olla ensimmäisiä Euroopan maita, joissa joudutaan pohtimaan, kenelle mitäkin syöpälääkettä on varaa antaa.

– Siellä tietyistä syöpälääkkeistä maksavat vasta ne potilaat, jotka niistä hyötyvät. Lääkettä täytyy silloin käyttää vähintään vuosi.

– Voisi olla jotakin sellaistaakin, että lääkefirma alkaisi laskuttaa lääkkeestä vasta sitten, kun on hoidettu Euroopan laajuisesti esimerkiksi 20 potilasta ja nähdään, keillä kaikilla se toimii.

Suuren haasteen tuovat mukanaan uudet syövän hoitoon tarkoitetut immunoterapiat, joiden Porkka ennustaa olevan poikkeuksellisen kalliita. Immunoterapioita odotetaan paljon, sillä ne toimisivat syövän yksilöllis-

tä ominaisuuksista riippumatta. Universaalista tehosta ei kuitenkaan vielä ole vahvaa näyttöä.

– Olisihan se ihanteellista, jos saataisiin laajemmalle ryhmälle sopiva lääke. Se helpottaisi todella montaa asiaa.

Porkkan mielestä on joka tapauksessa tärkeää, että uudet syöpälääkkeet osataan suunnata täsmällisesti niille potilaille, joita ne eniten hyödyttävät. Kalleinta on lopulta sellainen hoito, joka ei toimi: vaikka lääke ei auttaisikaan, se silti maksaa. ■

TERMIT HALTUUN

Täsmälääke

Lääke, joka vaikuttaa elimistössä tarkasti halutulla tavalla ja halutussa paikassa.

Yksilöllistetty (yksilöllinen) lääkehoito

Pyrkii siihen, että oikea lääkehoito saadaan oikealle potilaalle oikeaan aikaan ja oikealla annostuksella.

Biomarkkeri

Tekijä tai ominaisuus, joka ilmentää ympäristön tai eliön biologisen tilan muutosta.

(LÄHTEET: TIETEEN TERMIPANKKI, HELSINGIN YLIOPISTO)