

TAINA METHUEN  
LL  
Ylilääkäri, Fimea

TIINA PALOMÄKI  
FT  
Erikoistutkija, Fimea

# ENSIMMÄINEN KANTASOLUVALMISTE sai myyntiluvan EU:ssa

Holoclar 79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup> kudostavastine,  
elävä, Chiesi Farmaceutici SPA

Holoclar-valmiste on tarkoitettu silmän palovammasta aiheutuneen sarveiskalvon reunan keskivaikean tai vaikean kantasolupuutoksen hoitoon. Se on läpinäkyvä liuska, joka sisältää potilaan omia, laboratorioissa kasvatettuja sarveiskalvon epiteelisoluja.

Sarveiskalvon reunan eli limbuksen kantasolut uudistavat sarveiskalvon uloimpia soluja niiden vaurioituessa tai ikääntyessä. Silmän palovamma voi aiheuttaa sarveiskalvon limbukseen kantasolupuutoksen (limbal stem cell deficiency, LSCD). Keskivaikea tai vaikea kantasolupuutos on vakava tila, joka voi hoitamattomana johtaa näkökyvyn heikkenemiseen tai jopa sokeutumiseen.

Holoclar on ensimmäinen myyntiluvan saanut lääkevalmiste palovammoista johtuvaan limbuksen kantasolupuutukseen. Näitä potilaita on vain vähän, joten Holoclar on nimetty harvinaislääkkeeksi.

Holoclar on yhdistelmävalmisteliuskka, joka koostuu fibriinialustaan kiinnittyneistä soluista. Liuska on pyö-

reä ja läpinäkyvä, ja se sisältää autologisia ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja. Soluista keskimäärin 3,5 % on limbuksen kantasoluja, kantasoluperäisiä väliaikaisesti jakautuvia ja lopullisesti erikoistuneita soluja. Holoclar-valmistetta saa käyttää vain sairaalassa silmäkirurgiaan perehtynyt erikoislääkäri, ja se on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.

## Holoclar valmistetaan laboratorioissa potilaan omista soluista

Hoidon alussa potilaalta otetaan sairaalassa tervettä limbuksen kudosta (1–2 mm<sup>2</sup>), joka lähetetään valmistajalle samana päivänä. Kudoksen soluja kasvatetaan laboratorioissa, ja valmiit solut jäädytetään. Sulatettu-

*Kliinisissä tutkimuksissa Holoclarin katsottiin olevan tehokas palauttamaan sarveiskalvon terve pinta potilaille, joilla on palovammojen aiheuttama keskivaikea tai vaikea limbuksen kantasolupuutos. Lisäksi sen katsottiin lievittävän potilaiden oireita ja parantavan heidän näkökykyään.*

ja soluja kasvatetaan fibriinitukirakenteessa. Lopullinen Holoclar-yhdistelmävalmiste lähetetään takaisin sairaalaan, jossa kirurgi implantoi sen välittömästi potilaan silmään.

Jokainen Holoclar-liuska sisältää yksilöllisen hoitoannoksen, jossa on riittävästi siirrettäviä soluja peittämään sarveiskalvo kokonaan. Holoclarin suositeltu annos on 79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup>, jolloin 1 cm<sup>2</sup>:n vaurioaluetta kohti on 1 cm<sup>2</sup> valmistetta. Jokainen Holoclar-liuska on tarkoitettu vain yhtä hoitoa varten. Implantoinnin jälkeen annetaan asianmukainen paikallinen ja systeeminen tulehdusta ehkäisevä hoito sekä profylaktinen antibioottihoito. Holoclar-hoito voidaan uusia lääkärin harkinnan mukaan.

### **Kliininen teho**

Holoclarin tehoa on arvioitu monikeskus- ja tapaus-sarjatutkimuksena toteutetussa kontrolloimattomassa, retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa. Potilailla oli keskivaikea tai vaikea limbuksen kantasolupuutos, eli heillä oli pinnallista uudissuonimuodostusta vähintään kahteen sarveiskalvon pinnan neljännekseen. Tehon ensisijaiseen analyysiin otettiin mukaan kaikkiaan 104 potilasta, jotka olivat iältään 13–79-vuotiaita (keskiarvo 46,8 vuotta). Silmävaurioon johtaneesta vammasta oli kulunut keskimäärin 18 vuotta (mediaani 10 vuotta),

99 %:lla oli samentumaa sarveiskalvossa ja 90 %:lla näkö oli heikentynyt vaikea-asteisesti.

Toimenpiteen onnistumista arvioitiin 12 kuukauden kuluttua toimenpiteestä. Onnistuminen tarkoitti ehjän sarveiskalvon epiteelin olemassaoloa ilman huomattavaa uudissuonimuodostuksen uusiutumista. Jälkimmäinen oli määritelty siten, että uudissuonia sai olla enintään yhdessä neljänneksessä eikä sarveiskalvon keskiosassa. Kaikkiaan 75 hoidon (72,1 %) ilmoitettiin onnistuneen. Nämä tulokset vahvistettiin herkkyysanalyysissä.

Muita kliinisesti olennaisia muuttujia arvioitiin tehon toissijaisissa analyyseissä. Kipu-, kirvely- tai valonarkuusoireista kärsivien potilaiden osuus väheni merkitsevästi hoitoa edeltävästä ajasta. Alussa 40 potilaalla (38,5 %) oli vähintään yksi oire, 12 kuukauden kuluttua 12 potilaalla (11,5 %). Yhteensä 51 potilaan (49,0 %) näöntarkkuus parani vähintään yhden kokonaisen rivin verran Snellenin taululla mitattuna (tai vaikea-asteisesti näkövammaisilla yhden luokan). Näöntarkkuus parani useammin niillä potilailla, joilla ei ollut sarveiskalvon runkokerroksen arpeutumista (15 potilasta 18:sta, 83,3 %), kuin niillä, joilla arpeutumista oli (36 potilasta 81:stä, 4,4 %). Kun näöntarkkuuden arvot muunnettiin LogMAR-asteikolle (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution), 47 %:n näkö parani vähintään kolmen rivin verran Snellenin taululla mitattuna.

## Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa vakavimmat haittavaikutukset olivat sarveiskalvon perforaatio ja haavainen sarveiskalvotulehdus, joita esiintyi 3 kuukauden aikana Holoclarin implantoinnin jälkeen, sekä silmäkivusta johtuva vasogaalinen synkopee ensimmäisenä toimenpiteen jälkeisenä päivänä. Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuivat silmiin. Yleisin kirurgiseen toimenpiteeseen liittyvä haittavaikutus oli hoitoa vaatimaton sidekalvon verenvuoto (5 %), jota esiintyi lähinnä ensimmäisenä toimenpiteen jälkeisenä päivänä. Yleisimmät kirurgiseen toimenpiteeseen liittymättömät haittavaikutukset olivat luomitulehdus (10,5 %) ja sarveiskalvon epiteelin vaurio (3,5 %).

## Pohdinta

Holoclar on ensimmäinen myyntiluvallinen lääkevalmiste LSCD:n hoitoon ja ensimmäinen EU:ssa myyntiluvan saanut kantasoluvalmiste. Kliinisissä tutkimuksissa sen katsottiin olevan tehokas palauttamaan sarveiskalvon terve pinta potilaille, joilla on palovammojen aiheuttama keskivaikea tai vaikea limbuksen kantasolupuutos. Lisäksi

sen katsottiin lievittävän potilaiden oireita ja parantavan heidän näkökykyään. Valmisteen haittavaikutukset ovat myös yleensä hallittavissa.

Holoclar on saanut niin sanotun ehdollisen myyntiluvan. Tämän myyntiluvan hyöty-riskisuhdetta koskeva päätelmä perustuu kahden retrospektiivisen tutkimuksen tuloksiin. Näiden tulosten lisäksi myyntiluvan haltijan on toimitettava jatkossa prospektiivisesta kliinisestä tutkimuksesta saatavaa lisätietoa Holoclarin hyödyistä ja haitoista. Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency, EMA) arvioi nämä uudet tiedot vähintään kerran vuodessa ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Holoclar-lääkevalmisteen kohdistuu myös lisäseuranta, koska tieto siitä on toistaiseksi rajallista. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta, turvallisuutta koskevaa tietoa. ■

## Kirjallisuutta

Vesaluoma M, ym. *Uusia hoitomenetelmiä sarveiskalvokirurgiassa. Duodecim 2007; 123: 2603–12.*

Holoclar-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 17. helmikuuta 2015. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.