

Klinikai vizsgálatok Európában és Magyarországon a Covid-19-járvány idején

Jelenleg 500 felett van a Covid-19 betegség gyógyszeres kezelését célzó klinikai vizsgálatok száma a világban. Sok olyan, más betegségekre használt gyógyszert vizsgálnak, amelyek hatékonyak lehetnek az új koronavírus ellen is. A vizsgálatok legnagyobb része kutatói kezdeményezésű, azaz nem nagy gyógyszercégek, hanem egyetemek és kutatóintézetek szervezik és szponzorálják a vizsgálatokat. Ezek támogatására jött létre a European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) elnevezésű nemzetközi szervezet, amelynek Magyarország is tagja. Az mta.hu a magyar tagszervezet vezetőjét, Kovács L. Gábor akadémikust kérte fel az alábbi összefoglaló megírására.

A klinikai vizsgálatok célja és fázisai

A klinikai vizsgálat olyan, emberen végzett orvostudományi kutatás, amelynek célja egy gyógyításra szánt hatóanyag (gyógyszer, vakcina) vagy orvosi eszköz tulajdonságainak, hatásainak, illetve az általa kiváltott nem kívánatos mellékhatásoknak a feltárása. A hatóanyag emberen történő alkalmazására természetesen csak szigorú előírások szerint lefolytatott laboratóriumi és állatkísérletek (preklinikai vizsgálatok) után kerülhet sor. A klinikai vizsgálatok célja a gyógyszeres terápia fejlődése, egyre hatásosabb és biztonságosabb gyógyszerek kifejlesztése.

A klinikai vizsgálatok több fázisra oszthatók. Az I. fázisban általában egészséges önkénteseken vizsgálják a készítmény tűrhetőségét és relatív ártalmatlanságát. Ezt követően, a II. fázisban kapja meg először a vizsgálati készítményt egy adott betegségben szenvedő, nagyon gondosan kiválasztott, szűk betegcsoport: ebben a szakaszban a vizsgálat célja a megfelelő adagolás meghatározása. A III. fázisban nagyobb számú betegen vizsgálják a készítmény biztonságos alkalmazhatóságát, és gyakran összehasonlító vizsgálatokat végeznek

az adott betegségben már a mindennapi kezelésben alkalmazott, gyógyszertárban kapható gyógyszerekkel. A IV. fázisban tovább vizsgálják a már forgalomba került gyógyszert a kockázat/haszon arányának és az adagolásnak a pontosítása, illetve a ritkábban előforduló mellékhatások felderítése céljából.

A klinikai vizsgálatok költsége tetemes, a hatóanyag felfedezésétől a gyógyszer engedélyezéséig akár eurómilliókba is kerülhet, és ez csak a szorosan vett klinikai vizsgálat, nem a teljes gyógyszerfejlesztés költsége. Hozzá kell tenni, hogy a klinikai kipróbálásig eljutott hatóanyagok alig 10%-ából lesz forgalomba hozható gyógyszer, a többi elbukik a hatékonysági vagy a biztonságossági teszteken. A klinikai vizsgálatokat kizárólag előzetes etikai és hatósági engedélyek birtokában lehet megkezdeni, Magyarországon az Egészségügyi Tudományos Tanács és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezéstudományi Intézet játszik kulcsszerepet az engedélyezésben és az ellenőrzésben.

Típusos esetben a gyógyszeripar kezdeményezi valamely hatóanyag klinikai vizsgálatát, cégei lesznek a vizsgálat finanszírozásának és megszervezésének felelősei (szponzorai). A nagy gyógyszergyárak kiválóan felkészült szakemberekkel és anyagi eszközökkel rendelkeznek ahhoz, hogy a vizsgálati tervet elkészítsék, engedélyeztessék, és a vizsgálatot végző szakembereket folyamatosan ellenőrizzék. Egyetemeinken, kórházainkban nagyon sok ilyen, a gyógyszeripar által szponzorált kutatás zajlik, lebonyolításukra professzionális klinikai vizsgálóhelyek alakultak ki.

Kutatói kezdeményezésű klinikai vizsgálatok Európában és Magyarországon

Az elmúlt másfél évtizedben azt tapasztaljuk a világban (elsősorban a legfejlettebb országokban), hogy a gyógyszeripar által szponzorált vizsgálatok mellett egyre nagyobb számban jelennek meg az ún. kutatói kezdeményezésű (*investigator-initiated*) vizsgálatok. Ezek esetében a szponzor maga a

kutató vagy a kutató egyeteme, intézete, kutatóhelye, esetleg az állam (lásd lejjebb, az aktuális Covid-vizsgálatoknál). Ilyenkor általában az innovatív ötlettől a klinikai vizsgálatig mindent a kutatónak – illetve befogadó intézményének – kell szponzorálnia, valamennyi dokumentumot neki kell elkészítenie, a szükséges engedélyeket beszereznie, ami hatalmas többletmunka. A szponzorációra – ha az ötlet tényleg kiemelkedően innovatív – nagy nemzetközi pályázatok állnak rendelkezésre (pl. H2020, FP7), „csak” meg kell őket nyerni (aminek az esélye kb. 1:100-hoz).

Németországban vagy Franciaországban ma már a klinikai vizsgálatok 30–35%-a kutatói kezdeményezésű (nálunk ez az arány alig 1%), amiben a legnehezebb a vizsgálat multicentrikussá vagy multinacionálissá tétele. Ennek a folyamatnak a támogatására jött létre a párizsi székhelyű, European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) elnevezésű nemzetközi szervezet, nemzetközi kutatási infrastruktúra. Az ECRIN a multicentrikus klinikai vizsgálatok elősegítése érdekében összekapcsolja a tudományos partnereket és a kutatási hálózatokat Európában. A nemzeti klinikai kutatási hálózatok segítségével nyújt támogatást magas minőségű, akadémiai kezdeményezésű (nem gyógyszergyárak által finanszírozott), nemzetközi vizsgálatok kivitelezéséhez, kihasználva az Európai Unió népességének méretéből adódó előnyöket. A szervezet saját maga nem szponzorál, nem finanszíroz, a működéshez szükséges forrást az Európai Unió keretprogramjai biztosítják. Az ECRIN a klinikai vizsgálatok lebonyolításához szükséges szolgáltatások (módszertani támogatás, farmakovigilancia, statisztika, adatkezelés, teljes projektmenedzsment, monitoring és adminisztráció) elérhetővé tételével segíti a résztvevő országokat.

Az ECRIN magyarországi tagszervezete a Hungarian Clinical Research Infrastructure Network, a HECRIN Konzorcium (lásd keretes írásunkat). A szervezet etikai felügyeletét az Egészségügyi Tudományos Tanács látja el.

Jelenleg zajló klinikai vizsgálatok a Covid-19 betegség ellen

Az ECRIN 2020 áprilisában létrehozott egy publikus felületet (Clinical Research Metadata Repository), amelynek segítségével naprakészen tájékozódhatunk arról, mely országokban milyen klinikai vizsgálatokat engedélyeztek a Covid-19-járvány leküzdésére. Jelenleg 500 felett van a

regisztrált klinikai vizsgálatok száma a világban, ami jelzi, hogy kétségbeesett küzdelem folyik a járvány gyógyszeres megfékezésére. E vizsgálatok legnagyobb része kutatói kezdeményezésű. További jelentős, publikus nemzetközi adatbázisok is elérhetők:

- [WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#)
- [ClinicalTrials.Gov](#)
- [EU Clinical Trials Registry](#)
- [Cochrane Central Register of Controlled Trials \(CENTRAL\)](#)
- [The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies \(EU PAS Register\)](#)

A klinikai vizsgálatok során a vizsgálók előre meghatározzák az elsődleges és a másodlagos végcélakat. Covid-19-fertőzés esetében például elsődleges cél lehet a garat vírusmentessége olyan betegeknél, akik korábban vírushordozók voltak. A másodlagos végcélak közt a klinikai tünetek enyhülése, a kórházi tartózkodás időtartamának rövidülése, a lélegeztetést igénylő betegek számának vagy a halálozás arányának csökkenése jelenhet meg. Az eddigi tapasztalatok több gyógyszer esetében is pozitívak, azonban szinte minden vizsgált gyógyszernél írtak le mellékhatásokat.

A klinikai vizsgálatok kisebb része a megelőzést célozza (pl. interferontartalmú orrcseppek), nagyobb része pedig a kórokozó elpusztítását és/vagy a megbetegedett szervezet gyógyítását. A vizsgált gyógyszerek nagy csoportját adják a korábbi járványokban hatékonynak talált készítmények, így például az Ebola-járvány elleni küzdelemben kipróbált Remdesivir, amely a korábbi SARS- és MERS-járványokban is hasznosnak bizonyult. Ilyen az influenza esetében alkalmazott favipiravir, illetve a malária és a sokizületi gyulladás esetében hatásosnak talált szerek egyike-másika (klorokin vagy hidroxiklorokin). Számos egyéb gyógyszert, például a HIV, a SARS- és MERS-vírus elleni szereket (Lopinavir/Ritonavir), régebb óta ismert antibiotikumokat (azitromicin), gyulladáscsökkentő szereket (tocilizumab, szteroidok), illetve a szklerózis multiplexben kipróbált interferon béta-1a-t is kipróbálták Covid-19-fertőzött betegeken. Ez a gyógyszerkutatói megközelítés, ami hasonló betegségekben már hatékonynak talált gyógyszerek újbóli hasznosítását jelenti (ún. „repurposing” vagy „repositioning”) azért vált rendkívül gyakorivá, mert ezeken a gyógyszereken a preklinikai vizsgálatokat és a klinikai vizsgálatok sok időt (és pénzt) felemészítő korai fázisait mások már korábban elvégezték,

dokumentálták, így a gyógyszer – megfelelő hatékonyság esetén – sokkal hamarabb forgalomba kerülhet. A járvány mostani (első) fázisában esélye sincs olyan gyógyszer tömeges alkalmazásának, amelynek a preklinikai vagy klinikai vizsgálatát most kellene az elejétől elkezdni.

Az Egészségügyi Világszervezet több földrészre (Solidarity Trial), az Európai Unió pedig több országra (Discovery Trial) kiterjedő, átfogó klinikai vizsgálatokat indított a fent említettek közül 4 gyógyszer együttes alkalmazásával (Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, interferon-béta-1-a, hidroklorokin). A Solidarity vizsgálatot 2020. március 18-án hirdették meg, és egy hónap alatt 100 ország csatlakozott hozzá. Hazánkban is megtörtént a kapcsolatfelvétel a Solidarity vizsgálat szervezőivel. Ezek az átfogó vizsgálatokon kívül szinte minden ország elindította saját, nemzeti vizsgálatait is.

Jelenleg 500-féle klinikai vizsgálat zajlik, és ez a szám napról napra nő. A sok egymástól különböző szakmai törekvés is jelzi: valószínűleg nincs még a kezünkben a Covid-19 vírus elleni végső, hatékony, specifikus gyógyszer. Mindenesetre a fent említett gyógyszereket és különféle kombinációikat említik a leggyakrabban az eddig elvégzett (vagy csak részlegesen elvégzett és már a részeredményeket is közlő), reményt keltő klinikai vizsgálatok szakmai beszámolóiban. (Írásunkban nem térünk ki a vakcinációval nyert klinikai tapasztalatokra, mivel azok külön feldolgozást igényelnek.) A megelőzés és a gyógyszerelés speciális, a korlátozá-

sok feloldásából adódó kérdéseivel vagy a vírusfertőzés második hullámával a nemzetközi klinikai vizsgálatok egyelőre nem foglalkoznak.

Magyarországi vizsgálatok

Az elmúlt napokban a HECRIN Konzorcium két nagy klinikai vizsgálat megszervezésére és lebonyolítására kapott jelentős anyagi forrásokat az Innovációs és Technológiai Minisztériumtól. Az egyikben egy vírusellenes szer hazai gyártását követően 20 kórházban a magyar készítmény kipróbálását tervezzük Covid-19-ben szenvedő betegeken. A készítményt iparjogvédelmi okokból nem kívánjuk e helyen megnevezni, de a vizsgálatok előrehaladásáról a közvéleményt is tájékoztatni fogjuk. A másikban a Szegedi Tudományegyetem és a Pécsi Tudományegyetem kutatói a HECRIN Konzorcium szervezésében genetikai elemzéseket végeznek Covid-19-fertőzöttek betegségének kórlefolyása és egyes genetikai jellemzőik között. Ezáltal talán jobban megérthetjük a betegek közötti egyéni vagy korhoz és egyéb betegségekhez kötődő különbségeket (természetesen több magyar vizsgálatot engedélyeztek a HECRIN Konzorciumon kívül is).

Forrás: https://mta.hu/tudomany_hirei/klinikai-vizsgalatok-europaban-es-magyarorszagon-a-covid-19-jarvany-idejen-110632

Válogatta: Fonyó Istvánné