

Tízezer vegyülettől a hatékony gyógyszerig

BITTER ISTVÁN

A gyógyszerjelöltek kiválasztása óriási munka: egy piacra kerülő gyógyszer kifejlesztése körülbelül 10 ezer vegyületből kezdődik, ebből alig néhány száz jut el a laboratóriumi kísérletekig, az állatkísérletekig még kevesebb, és csak szó szerint egy kezünkön megszámolható addig, hogy emberek is kaphassák. A tudomany.hu összefoglalója a gyógyszerfejlesztés lépései mellett a kutatás biztonsági szabályozására és a placebohatásra is kitér.

Gyakran tűnik úgy, hogy a tudományos kutatók a mindennapi életünk szempontjából kevésbé fontos témákkal foglalkoznak, melyek jelentőségét csupán egy szűk kör érti meg, és néha még ők is csak évek, évtizedek múltán.

A gyógyszerfejlesztéseket gyakran olyan sikeres, a gyógyszerekkel közvetlenül akár nem is összefüggő felfedező kutatások előzik meg, amelyeknek későbbi hasznát a kutatás során esetleg nem is látjuk.

15 évvel ezelőtt például egy olyan alapkutatásra fordítottak dollármilliókat, amelynek keretében rágszálókon tanulmányozták az immunrendszer gátló folyamatait. *James P. Allison* és *Tasuku Honjo* e téma kutatásában elért eredményeiért kapott orvosi Nobel-díjat 2018-ban, felfedezéseik a daganatos betegségek új kezelési lehetőségének kidolgozásához járulnak hozzá.

Az alábbi rövid összefoglalót öt videó is kiegészíti, amelyekben a gyógyszerkutatásban, a klinikai vizsgálatok engedélyeztetésében, tervezésében és kivitelezésében részt vevő szakemberek világítják meg a gyógyszerkutatással kapcsolatos legfontosabb kérdéseket

Preklinikai kutatások – mielőtt emberen alkalmaznák a gyógyszerjelölt vizsgálati szert

A hatékony gyógyszerek felfedezését és fejlesztését nagymértékben felgyorsítja, ha tudjuk, hogy mit szeretnénk az emberi szervezetben egy új gyógyszerrel befolyásolni. A gyógyszerjelöltek kiválasztása óriási munka: egy piacra kerülő gyógyszer kiválasztása kb. 10 ezer vegyületből kezdődik, ebből alig néhány száz jut el a laboratóriumi kísérletekig, az állatkísérletekig még kevesebb, és csak szó szerint egy kezünkön megszámolható addig, hogy emberek is kaphassák.

A gyógyszerek feltalálása és fejlesztése előtt hosszú kutatói munka áll. Lássunk egy hazai példát. Az Eötvös Loránd Tudományegyetem Biokémiai Tanszékének munkatársai az izomfehérjéket kutatják hosszú évek óta (Málnási-Csizmadia–Kovács, 2010). Ezek az alapkutatások elvezettek oda, hogy jelenleg pl. a stroke (szélütés) elleni gyógyszerjelölt molekulák hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálják állatokon (Rauscher et al., 2018) – ez kötelező része minden gyógyszerjelölt preklinikai vizsgálatának, mielőtt először ember kaphatná az adott vizsgálati szert. A kutatócsoport jó példája annak az átalakulásnak is, amely a gyógyszerek felfedezésében és fejlesztésében világszerte zajlik: egyetemi és akadémiai kutatók a felfedezés, majd a fejlesztés előrehaladtával vállalkozásokon/cégekben keresztül valósítják meg kutatási eredményeik hasznosítását.

Az izgalmas kutatáson kívül a gyógyszerkutatásban történt változásokról és a hazai helyzetről is beszél **dr. Málnási-Csizmadia András**, az ELTE TTK Biokémia Tanszékének professzora a következő videóban:

<https://tudomany.hu/cikkek/tizezer-vegyulettol-a-hatekony-gyogyszerig-az-alapkutatastol-a-klinikai-vizsgalatokig-109461>

A preklinikai vizsgálatok után és a klinikai vizsgálatok előtt

Ha a preklinikai vizsgálatok sikeresen igazolták egy szer hatékonyságát és biztonságosságát, a fejlesztést végző cég vagy kutatóintézet (pl. egyetem) kérvényezheti a klinikai vizsgálatok megkezdését. Az engedélyt világszerte állami szakmai hatóságok adják ki, szigorú szabályok alapján, melyeket törvények és nemzetközi egyezmények is rögzítenek. Ezek az állami hivatalok adják ki minden egyes további vizsgálat engedélyét is a korábbi vizsgálat(ok) eredményeitől függően. A mellékhatásokat a vizsgálatok alatt is jelenteni kell a hatóságnak, a súlyos eseményeket igen rövid határidőn belül. A klinikai vizsgálatok sikeres befejezése után elemzik a vizsgálati szer hatékonyságát és biztonságosságát, s annak alapján hozzák meg a döntést a forgalomba hozatali engedély kiadásáról. Az Európai Unióban ez a hatóság az European Medicines Agency (EMA), Magyarországon a gyógyszerügyekben eljáró hatóság az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI).

Az alábbi videóban **Tamásné dr. Németh Ágnes**, az OGYÉI Klinikai Kutatások Főosztályának a vezetője beszél az OGYÉI klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos feladatairól:

<https://tudomany.hu/cikkek/tizezer-vegylettol-a-hatekony-gyogyszerig-az-alapkutatastol-a-klinikai-vizsgalatokig-109461>

A vizsgálatok engedélyezése a vizsgálati szer hatékonyságának és biztonságosságának elemzésén túl az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottságának (ETT KFEB) pozitív véleményét is megköveteli. Az ETT KFEB az OGYÉI-nek benyújtott klinikai vizsgálati kérelem teljes dokumentációját megkapja. A bizottság szakmailag és etikailag is véleményezi a benyújtott vizsgálati tervet, beleértve a vizsgálóhelyek és a vizsgálók alkalmasságát.

Magyarországon csak azok végezhetnek klinikai vizsgálatot, akik 5 éven belül sikeresen elvégezték a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos speciális tanfolyamot

(*Helyes Klinikai Gyakorlat*, 2019). Az OGYÉI engedélyének a másolatát megkapják a vizsgálóhelyek helyi/regionális etikai bizottságai is, amelyeknek az állami hatóságok (pl. OGYÉI), valamint a vizsgálatot kérelmező cég/intézet mellett ellenőrzési jogosítványaik is vannak.

A klinikai vizsgálati kérelmek szakmai-etikai véleményezését **dr. Fürst Zsuzsanna**, klinikai farmakológus szakorvos, a Semmelweis Egyetem professzora, az ETT KFEB elnöke foglalja össze a következő videóban:

<https://tudomany.hu/cikkek/tizezer-vegylettol-a-hatekony-gyogyszerig-az-alapkutatastol-a-klinikai-vizsgalatokig-109461>

E rövid összefoglalás alapján is látható, hogy a gyógyszerjelölt vizsgálati szerek klinikai vizsgálata rendkívül szigorúan szabályozva van, és szoros ellenőrzés alatt folyik. Mielőtt először emberen alkalmaznának egy új gyógyszerjelölt szert, akár évek is eltelhetnek.

Klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatok fázisai

A klinikai vizsgálatok egyes fázisai egymásra épülnek. Ezek a fázisok nincsenek köbe vésve, pl. összevonhatóak, az új szerek tulajdonságainak és a vizsgálatban részt vevők érdekeinek figyelembevételével az egyes fázisok határai változhatnak. Hagyományosan a következő fázisok különíthetők el a gyógyszerjelöltek vizsgálata során (az alábbi fázisokat megelőzheti egy „0. fázis”, melyben a vizsgálati szer eloszlását és kiürülését vizsgálják embereknél igen alacsony dózisok alkalmazásával – ez segítheti azt a döntést, hogy átvigyék-e az adott szert a preklinikai vizsgálatokból a klinikai vizsgálatokba):

- 1. fázis:** Először kapja ember az új vizsgálati szert. Attól függően, hogy milyen betegsége fejleszti a szert, kaphatják egészséges önkéntesek vagy valamely betegségben szenvedők (pl. daganatos betegségek elleni szerek esetében). A vizsgálati szert lehet hasonlítani placebohoz (hatóanyagot nem tartalmazó, egyebekben a vizsgálati szerhez mindenben hasonló kiegészítő anyag) vagy már az adott betegség kezelésére forgalomban levő, ismert hatású gyógyszerhez („aktív kontroll”). Nem alkalmazható placebo, ha a kezelés elmaradása a vizsgálatban részt vevő beteg egészségének károsodását okozhatja. Az 1. fázis feladata az új vizsgálati szer tolerálható adagjának a meghatározása. A vizsgálat kis adaggal kezdődik, az adag növelése kis lépésekben történik.
- 2. fázis:** A szer 1. fázisban megállapított hatékony adagjának vagy adagjainak a vizsgálata azzal az elsődleges céllal, hogy a szer

hatékony-e betegeknek. Természetesen a biztonságosságot és a tolerálhatóságot minden fázisban kötelező vizsgálni, legyen bármi is a vizsgálat elsődleges célja.

- 3. fázis:** A szer hatékonyságának/hatásosságának, biztonságosságának és tolerálhatóságának a vizsgálata betegek nagyobb csoportjában. A 3. fázis sikeres lezárása után kérvényezhető a hatóságoktól a vizsgálati szer gyógyszerként való forgalomba hozatala.
- 4. fázis:** A már piaci forgalomban levő gyógyszerek hatásainak és mellékhatásainak a követése.

A vizsgálatokban való részvétel feltétele a részletes, megbeszélést is lehetővé tevő tájékoztatás után adott önkéntes beleegyező nyilatkozat. A vizsgálatban való részvétel nem jelent költséget az abban résztvevőknek. Amennyiben a vizsgálatban nem vesz részt a beteg kezelőorvosa, őt – természetesen a beteg beleegyezésével – értesíteni kell/lehet.

A klinikai vizsgálatok tervezése és lebonyolítása az ipar oldaláról

Egy új gyógyszerjelölt vizsgálati szer klinikai vizsgálatait egymásra építve kell megtervezni. A vizsgálatokat kezdeményező gyártónak (a vizsgálatok szponzorának) számos döntést előre meg kell hoznia, melyeket minden egyes vizsgálat során és azok eredményeitől függően újra kell értékelnie. Pl. azt, hogy mely betegségek kezelésére kívánja sikeres vizsgálatok esetén forgalomba hozni az új gyógyszert, ugyanis aszerint kell a vizsgálatokat megtervezni és az illetékes hatóságnak (vagy hatóságoknak) a forgalomba hozatal iránti kérvényt az azt alátámasztó adatokkal együtt benyújtani. Ezekben a döntésekben a tudományos és gazdasági szempontok is fontosak, pl. Milyen kezelések érhetőek el jelenleg az adott betegségre?; Ezeknél jobb-e az új szer?; illetve: Milyen gyakori a betegség, amely az új szerrel gyógyítható? Nem mindegy, hogy egy ritka betegségről van-e szó, mely a lakosság 0,05%-ában vagy ennél is ritkábban fordul elő, vagy egy népbetegségnek számítóról, mint pl. a lakosság több mint egyharmadát érintő magas vérnyomás. Azt is el kell döntenie, hogy milyen kiszerezésben (pl. tabletták, injekció) kívánják forgalmazni, mivel ugyanannak a szernek a különböző kiszerezési formáit is vizsgálni kell. A leggyakoribb, hogy a gyártó egy új gyógyszert egy kiszerezési formában hoz forgalomba, s a szer „életciklusa” során bővíti újabb kiszerezési formákkal. Egy új

gyógyszer piacra viteléig a költségek jelenleg dollármilliárdokra rúghatnak – az Amerikai Egyesült Államokban a költségek az elmúlt 15 évben átlagosan kb. évi 10%-kal emelkedtek (Mullin, 2014), és elérték a 2,5 milliárd dollárt.

Lássunk ismét egy hazai példát. A kariprazin Magyarországon felfedezett, ún. antipszichotikum (Citrome, 2013), melyet a szkizofrénia (Európában és az USA-ban) és a bipoláris zavarok (az USA-ban) kezelésében lehet alkalmazni. A szer forgalomba hozatalát az Amerikai Egyesült Államokban engedélyezte a Food and Drug Administration (FDA), az Európai Unióban pedig az EMA.

A kariprazin klinikai fejlesztéséről **dr. Németh György**, a Gedeon Richter Nyrt. orvostudományi igazgatója, a Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság elnöke beszél a következő videóban: <https://tudomany.hu/cikkek/tizezer-vegylettol-a-hatekony-gyogyszerig-az-alapkutatastol-a-klinikai-vizsgalatokig-109461>

A klinikai vizsgálatok az vizsgálatot vezető orvosok oldaláról

A szponzorok nagy gondossággal, gyakran ún. szerződéses kutatási szervezet (*Contract Research Organisation*, CRO) igénybevitelével választják ki az alkalmas vizsgálatvezetőket és vizsgálóhelyeket. A vizsgálatvezetőknek komoly felelősségük van a vizsgálatok lebonyolításában: annak a vizsgálati terv szerint kell zajlania, azonban a résztvevők biztonsága mindent felülír. A betegek érdekében kisebb-nagyobb, jól dokumentált eltérések lehetségesek (ezeket a hatóságok értékelik az engedélyek kiadásakor), de ha a kockázat mértéke nagyobb, mint az elvárható, akkor a vizsgálatvezető az adott személynél a vizsgálat befejezése mellett dönt. Vannak a vizsgálati tervben előre meghatározott biztonságossági paraméterek, amelyek ha nem teljesülnek (pl. a beteg egy laborértéke meghaladja az előre meghatározott küszöböt), akkor az illető nem vehet részt tovább a vizsgálatban.

Fontos, hogy a résztvevők bármikor indoklás nélkül is kiléphetnek a vizsgálatokból, amelyekbe – tájékoztatás után – korábban már beleegyeztek.

Az, hogy egy orvos elvállal-e egy már előírt hatósági és etikai engedéllyel rendelkező vizsgálatot, nem mindig könnyű döntés – mérlegelnie kell a várható előnyöket és kockázatokat.

A klinikai vizsgálatokról az orvos és a betegek szempontjából **dr. Masszi Tamás**, a Semmelweis Egyetem belgyógyászprofesszora beszél a következő videóban

<https://tudomany.hu/cikkek/tizezer-vegylettol-a-hatekony-gyogyszerig-az-alapkutatastol-a-klinikai-vizsgalatokig-109461>

Placebo a klinikai vizsgálatokban

Gyakori kérdés, hogy miért van, vagy miért nincs placebo egy adott vizsgálatban. A vizsgáló orvosokkal, szakdolgozókkal való beszélgetések, vizsgálatok maguk is placeboként hatnak. Egy gyógyszerjelölt klinikai vizsgálata során a vizitek hosszabbak szoktak lenni, mint a rutin orvos-beteg találkozások, néha több órát is tartanak. Rendszerint a vizitekre is gyakrabban kerül sor, mint a rutinkezelések során. Ennek a megkülönböztetett figyelemnek lehet pozitív hatása, különösen olyan tünetek esetében, mint a fájdalom vagy a szorongás. Ezért fontos, hogy a gyógyszerjelölt hatását egy hatástalan, azonos kizserelésű másik szerhez hasonlítsuk, ami a placebo – különben hatástalan, „csak” placebohatással bíró anyagok jelenhetnek meg a gyógyszertárakban sorakozó dobozokban. A placebo hatása néha olyan jelentős lehet, hogy megközelíti vagy eléri a vizsgált szer hatékonyságát. Az egyes vizsgálóhelyek között jelentős lehet a különbség a placebo hatásának a mértékében. Megértő, törődő, a betegekkel sokat foglalkozó vizsgálók esetében rendszerint nagyobb a placebohatás. Azt mondhatjuk: ha betegek vagyunk, olyan helyen kezeljessük magunkat, ahol nagy a placebohatás... De hangsúlyozzuk, hogy nem lehet placebo a vizsgálati szer összehasonlító szere, ha a betegség természete olyan, hogy a valódi kezelés elmaradása a betegek állapotának a romlását okozná, pl. daganatos betegségek esetében.

A klinikai vizsgálatok helyzete Magyarországon

Magyarországon a teljes kutatási és fejlesztési tevékenység kb. egyötödét a gyógyszeripar adja, ami hasonló a fejlett országokban. Az ETT KFEB 2016-ban 353, 2017-ben 314 klinikai vizsgálat kérelmét fogadta el. Az EMA és az FDA által jóváhagyott új gyógyszerek száma 2018-ban nőtt, s az előrejelzések szerint a gyógyszerkutatásokra köl-

tött pénz az elkövetkező néhány évben az elmúlt 10 évhez hasonló tempóban fog nőni. Sajnálatosan alacsony Magyarországon a vizsgálatok száma – e kérdéssel az illetékes minisztériumok, egyetemek és az Egészségügyi Tudományos Tanács is foglalkozott.

A klinikai vizsgálatokban új gyógyszerjelöltek vizsgálata folyik, korszerű vizsgálati módszereket alkalmaznak, ami egyszerre szolgálja a betegek érdekeit és az orvosok továbbképzését. Minden vizsgálat reményt jelent, hogy egy eddig nem gyógyítható betegséget meg tudunk gyógyítani, vagy ha már volt gyógyszer egy betegségre, annál hatékonyabbat és/vagy kevesebb mellékhatással rendelkezőt sikerül feltalálni, fejleszteni. Az új remények mellett a kockázatokkal is számolni kell – ezeket a kutatók, a vizsgálatok és a hatóságot képviselő szakemberek képzésével és a vizsgálatok folyamatos és gondos ellenőrzésével lehet csökkenteni.

Források

Citrome, L. (2013): Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 9(2), 193–206.

[Helyes Klinikai Gyakorlat.](#) (Letöltés ideje: 2019. január 18.)

Málnási-Csizmadia, A. – Kovács, M. (2010): Emerging complex pathways of the actomyosin powerstroke. *Trends in biochemical sciences*, 35(12), 684–690.

[Mullin, R. \(2014\): Cost to Develop New Pharmaceutical Drug Now Exceeds \\$2.5B. Chemical & Engineering News. November 24.](#) (Letöltés ideje: 2019. január 18.)

Rauscher, A. Á. – Gyimesi, M. – Kovács, M. – Málnási-Csizmadia, A. (2018): Targeting myosin by blebbistatin derivatives: Optimization and pharmacological potential. *Trends in biochemical sciences*, 43(9), 700–713.

[Az amerikai Kongresszusi Könyvtár klinikai vizsgálatokra vonatkozó adatbázisa](#)

Forrás: <https://tudomany.hu/cikkek/tizezer-vegylettol-a-hatekony-gyogyszerig-az-alapkutatastol-a-klinikai-vizsgalatokig-109461>

Válogatta: Fonyó Istvánné