

Badania kliniczne w warunkach pandemii

Do niedawna badania kliniczne, których światowy dzień jest obchodzony 20 maja, interesowały przede wszystkim przedstawicieli środowisk medycznych. Epidemia COVID-19 sprawiła, że przykuwają one uwagę całego świata.

Od czasu pierwszych udokumentowanych badań klinicznych, które odbyły się ponad dwa stulecia temu, stopniowo doskonalono ich proces. Dzięki kolejnym, coraz bardziej precyzyjnym wytycznym, stały się one niezbędnym elementem rozwoju nowych metod terapii i profilaktyki. W czasie pandemii znaczenie badań klinicznych jest jeszcze bardziej dostrzegane nie tylko dla środowiska medycznego, ale również dla laików, są one bowiem kluczem do uzyskania bezpiecznego i skutecznego remedium na rozlewającą się po świecie chorobę COVID-19. Presja czasu zaś sprawia, że utrwalone standardy ich przeprowadzania podlegają znaczącym modyfikacjom.

Etapy i oszczędzanie czasu

Niezależnie od pośpiechu wymuszonego rozwojem pandemii próby kliniczne nadal składają się z czterech etapów poprzedzonych badaniami przedklinicznymi, służącymi ocenie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania nowej substancji. Nie zmieniły się także ich warunki techniczne — wykonywane są testy na tkankach żywych, a później na zwierzętach. Gdy substancja nie wykaże niepożądanych działań i hamuje rozwój zakażenia, można rozpocząć badania kliniczne, podzielone na fazy, które warto krótko przypomnieć.

Faza pierwsza służy ocenie bezpieczeństwa substancji z udziałem kilkudziesięciu zdrowych ochotników. W jej trakcie określane są minimalne działające i maksymalne dawki leku, które nie będą stanowiły zagrożenia dla ludzkiego zdrowia.

Faza druga to etap, na którym ocenie podlega efekt terapeutyczny leku w grupie kilkuset pacjentów. Badana jest zależność między podaną dawką leku a jego skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania u ludzi cierpiących na daną chorobę. Jeśli nie ma przeszkód etycznych, badania tej fazy są randomizowane — pacjentów dzieli się na dwie grupy, z których jedna otrzymuje lek badany, a pozostałe terapię standardową lub placebo (jeśli jest to dopuszczalne). Stosuje się tzw. metodę podwójnie ślepej próby — ani pacjenci, ani badacze oceniający przebieg terapii w czasie jej trwania nie wiedzą, do której grupy został przydzielony dany pacjent.

Faza trzecia pozwala ocenić krótko- i długoterwale bezpieczeństwo i skuteczność stosowania terapii nowym lekiem. Badania na tym etapie mogą trwać od roku do trzech lat, a bierze w nich udział nawet kilka tysięcy pacjentów. I właśnie ta faza ulegnie prawdopodobnie najistotniejszemu skróceniu w warunkach pandemii. Po jej pozytywnym zakończeniu lek może zostać zarejestrowany i wprowadzony do obrotu.

Faza czwarta dotyczy leków już zarejestrowanych i pozwala dodatkowo zweryfikować ich skuteczność i bezpieczeństwo we wszystkich wskazaniach i u każdej grupy chorych. Na tym etapie sprawdzane są ponadto nowe wskazania, w których lek mógłby zostać zastosowany.



W TROSCE O DOSTĘPNOŚĆ Mimo że badacze z uniwersytetu w Oksfordzie spodziewają się zatwierdzenia swojej szczepionki i produkcji pierwszej partii w ciągu kilkunastu miesięcy, warto się zastanowić, jak zapewnić do niej szeroki dostęp. Jednym z możliwych, choć ryzykownych rozwiązań, byłoby rozpoczęcie jej produkcji na dużą skalę, zanim przejdzie ona ostatnią fazę badań klinicznych.

Normy kontra COVID-19

Jak podkreśla prof. Anna Boroń-Kaczmarek, specjalistka chorób zakaźnych i zdrowia publicznego, każdy etap badań jest obwarowany wieloma zapisami prawnymi i ubezpieczeniowymi. Dobór pacjentów jest starannie doprecyzowany przez firmy farmaceutyczne, które organizują i sponsorują konkretne badania, a każdy uczestnik jest niezwykle starannie badany. Każdy chory musi też wyrazić świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu klinicznym. Dla pacjentów z przewlekłymi lub — tak jak w przypadku COVID-19 — nieznanymi do niedawna chorobami jest to możliwość otrzymania i oceny preparatu, który będzie maksymalnie skuteczny.

W czasie pandemii badania kliniczne wzbudzają szczególnie duże zainteresowanie.

„Międzynarodowe agencje sprawujące nadzór nad farmaceutykami tworzą wytyczne, aby ułatwić i przyspieszyć badania nad COVID-19 i oferują firmom zainteresowanym rozpoczęciem takiego badania darmowe konsultacje. Liczba badań klinicznych związanych z COVID-19 wzrosła w ciągu miesiąca z ponad 300 do aż 1300. Większość dotyczy leczenia choroby COVID-19 — zapalenia płuc oraz powikłań, jak ostra niewydolność oddechowa. Mniejsza liczba badań stawia za cel poszukiwania szczepionki i metod zapobiegania chorobie” — mówi dr n. med. Wojciech Maselbas, specjalista farmakologii klinicznej.

Przegląd leków

„Wśród istniejących już leków wskazanie do stosowania w przypadku zarażenia koronawirusem uzyskała chlorochina. W wielu ośrodkach trwają badania nad wykorzystaniem remdesiwiru — leku zsyntetyzowanego w czasie epidemii wirusa Ebola” — mówi prof. Boroń-Kaczmarek.

Wykazuje on skuteczność w przebiegu najcięższej postaci klinicznej COVID-19. Co istotne, remdesivir ma potencjał przeciwwirusowy, w związku z czym oddziałuje na czynnik sprawczy cho-

roby. Lek, który działa podobnie jak chlorochina czy hydroksychlorochina, czyli mają potencjał immunosupresyjny i hamują niektóre intensywne reakcje organizmu, są zalecane w leczeniu najcięższych postaci klinicznych COVID-19. Do takich substancji zaliczają się tocilizumab, a także dopuszczony do obrotu w Chinach favilavir.

Kolejną możliwością leczenia stwarza stosowanie osocza ozdrowieńców, które powinno być bogate w przeciwciała.

„Spośród ponad 300 leków badanych pod kątem leczenia i profilaktyki COVID-19 około 280 znajduje się w fazie przedklinicznej, cztery weszły w fazę pierwszą, 16 — w drugą, a cztery leki są już w trzeciej fazie badań klinicznych. Najwięcej badań prowadzonych jest w tej chwili w Stanach Zjednoczonych, a spośród krajów europejskich — w Wielkiej Brytanii” — mówi dr Wojciech Maselbas.

W prace nad lekiem na COVID-19 zaangażowane są również polskie ośrodki naukowe. Prof. dr hab. nauk chemicznych Marcin Drag z Politechniki Wrocławskiej prowadzi badania nad enzymem odpowiadającym za dojrzewanie wirusa. Jego hamowanie mogłoby, jego zdaniem, stanowić bardzo dobry mechanizm działania nowego leku.

Bieg po szczepionkę

Ogromne zainteresowanie mediów wzbudza temat szczepionki. Wirusolog dr hab. n. med. Tomasz Dzieciatkowski informuje, że wszystkie badane obecnie szczepionki skierowane przeciwko SARS-CoV-2 znajdują się w najlepszym przypadku w pierwszej fazie badań klinicznych, a zatem wciąż badany jest profil ich bezpieczeństwa. Różne zespoły prowadzą obecnie 115 projektów badawczych, poświęconych temu tematowi. Z tego 78 jest w realizacji, 55 w fazie planowania, 18 w badaniach przedklinicznych i 5 w badaniach klinicznych pierwszej fazy. Liczba tych projektów zwiększa się jednak z każdym dniem.

Warto przypomnieć, że szczepionki dzielą się na różne rodzaje. Mogą zawierać

żywe, pozbawione zjadliwości (atenuowane) wirusy — takie szczepionki wykazują najlepsze właściwości immunogenne, są jednak najtrudniejsze do opracowania. Łatwiej jest uzyskać tzw. szczepionkę z nieczynnym wirusem, zawierającą drobnoustroje poddane wcześniej działaniu środków chemicznych, promieniowania bądź temperatury, lub szczepionkę podjednostkową, czyli zawierającą fragmenty wirusa, takie jak białka powierzchniowe.

Spośród szczepionek znajdujących się w pierwszej fazie badań klinicznych możemy wyróżnić amerykański preparat firmy Moderna, będący szczepionką RNA, a także preparaty firm Gilead Sciences i Inovio Pharmaceuticals (szczepionki rekombinowane podjednostkowe białkowe), niemiecki CureVac (szczepionka podjednostkowa), chiński Clover Biopharmaceuticals (szczepionki w wektorze adenowirusowym) i brytyjską szczepionkę podjednostkową, powstającą w kooperacji z Sanofi Pasteur.

„Wytyczne zmienione w związku z pandemią COVID-19 dopuszczają równoczesne prowadzenie badań przedklinicznych i pierwszej fazy. Mogą one potrwać co najmniej sześć do dziewięciu miesięcy. Tyle samo mogą zająć badania faz drugiej i trzeciej, które również, ze względu na panującą epidemię, mogą być teraz prowadzone jednocześnie. Dlatego najczęściej szacuje się, że czas potrzebny na stworzenie szczepionki to 18 miesięcy, podczas gdy w normalnych warunkach poszczególne fazy badań mogą trwać nawet po kilka lat” — informuje dr Tomasz Dzieciatkowski.

Zaznacza on również, że tak duża liczba badań prowadzonych w jednym momencie nie oznacza, że za kilkanaście miesięcy gotowych będzie wiele nowych szczepionek przeciwko SARS-CoV-2. Należy pamiętać o tym, jak niewielki procent badanych preparatów przechodzi pozytywnie wszystkie fazy badań.

Dr hab. Maciej Niewada, prezes Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, dodaje, że w normalnych warunkach średnio tylko jedna z dziesięciu molekuł trafiających do badań klinicznych jest zatwierdzana i rejestrowana. W przypadku preparatów opracowywanych w tak dużym pośpiechu jak obecnie szanse, że jeden z nich zostanie ostatecznie zatwierdzony, są zaś trudne do określenia.

Firmy farmaceutyczne prowadzące prace badawcze zmierzające do stworzenia leków i szczepionki na COVID-19 zdają sobie sprawę, jak ważna jest jej szybkość dostępność. Dlatego w razie jej opracowania i potwierdzenia jej skuteczności, bezpieczeństwa w badaniach klinicznych oraz zarejestrowania, dopuszczają możliwość wzajemnej współpracy i udostępniania zasobów badawczych, żeby jak najszybciej dostarczyć jak największą liczbę szczepionek.

Aktywizacja branży i nauki

Bieżący kryzys zdrowotny to lekcja innowacyjności i czas pełnej mobilizacji międzynarodowych firm farmaceutycznych oraz środowisk naukowych, które poszukują leków i szczepionek przeciw-

ko koronawirusowi. To również czas współpracy podmiotów, które dotychczas ze sobą konkurowały. Aktualna mobilizacja to tylko jeden z przykładów, w jaki sposób firmy prowadzą badania, które mają na celu ratowanie zdrowia i życia ludzi.

W okresie pandemii branża farmaceutyczna nie zaprzestaje badań prowadzonych w innych obszarach terapeutycznych — od onkologii, przez kardiologię, neurologię itd. Wielu chorych może więc wciąż liczyć na dostęp do coraz skuteczniejszych leków.

Jeśli zaś chodzi o walkę z koronawirusem, to dr Maselbas przypominia, że poza pracami prowadzonymi przez innowacyjne firmy farmaceutyczne, wiele projektów niekomercyjnych realizowanych jest przez jednostki naukowe.

Największy z nich, zainicjowany przez WHO, nosi nazwę Solidarity i docelowo ma łączyć zespoły badawcze z 45 krajów. Zainteresowanie projektem wyraziły m.in.: Francja, Kanada, Norwegia i Szwajcaria. W tych krajach rozpoczęły się już prace, a Norwegia w marcu zaczęła nawet testy na pierwszym pacjencie. Również polskie ośrodki badawcze zgłosiły zainteresowanie swoim udziałem, a polscy pacjenci otrzymają dostęp do ratujących życie choć w części eksperymentalnych terapii.

Idea Solidarity zakłada włączenie pacjentów do jednego randomizowanego badania, dzięki czemu porównanie niezbadanych dotąd metod leczenia będzie możliwe na skalę światową. Testowanymi lekami będą: remdesivir, lopinawir/ritonavir oraz chlorochina lub hydroksychlorochina. W najbliższych dniach ma się również rozpocząć program WHO Solidarity II, mający na celu ustalenie liczby zarażonych na świecie.

Zdaniem dr. Macieja Niewady inwestycje w leki oraz szczepionki powinny być realizowane równolegle z zachowaniem obecnie stosowanych środków ochrony. Jeśli mamy widoki na powstanie szczepionki w stosunkowo niedługim czasie, tym bardziej powinniśmy przestrzegać zasad dystansu społecznego i restrykcyjnych środków izolacji. Mając w realnej perspektywie szczepionkę i skuteczne leki, będziemy musieli wytrzymać restrykcje przez relatywnie krótki czas, aby potem — przy użyciu sprawdzonego preparatu — wyrobić w społeczeństwie grupową odporność.

Katarzyna Kowalczyk

PIONIERSKIE PRACE

Historia badań klinicznych sięga roku 1747, kiedy na pokładzie brytyjskiej fregaty HMS „Salisbury” szkocki chirurg James Lind przeprowadził eksperyment medyczny na grupie marynarzy cierpiących na skorbut. Jego doświadczenia przyczyniły się do poprawy stanu zdrowia brytyjskich marynarzy i przeszły do historii jako pierwsze udokumentowane badanie kliniczne, którego rocznica obchodzona jest 20 maja jako Światowy Dzień Badań Klinicznych.