

ÚJRAPOZÍCIONÁLT GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEI COVID-19 FERTŐZÉSBEN

Keserű György Miklós

***Természettudományi Kutatóközpont, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport
Magyar Koronavírus Kutatási Akciócsoport***

A kínai Wuhanból induló Covid-19 járványt okozó SARS-CoV-2 koronavírus terjedésében meghatározó szerepet játszott a cseppfertőzéssel történő terjedés, a hosszú lappangási idő és a vírus hosszú életképessége. A gyors terjedés egyidejűleg jelentős terhelést okozott az egészségügyi ellátó rendszeren, és számos olyan intézkedést tett szükségessé, amely egyrészt a terjedés, a kibontakozás és az érintettség hatásainak mérséklésére irányult. Ilyenek voltak az utazási korlátozások, a védőeszközök használata, a fertőtlenítés előírása, a szociális távolságtartás stratégiája, az ellátó rendszer technikai felkészítése, valamint a különböző terápiás protokollok kidolgozása, illetve a meginduló vakcina fejlesztés. E lehetőségek mellett már a járvány korai szakaszában többféle terápiás lehetőség merült fel, amelyek alkalmazásához legalább öt különböző stratégia állhat rendelkezésre. Megpróbálkozhatunk új gyógyszer kifejlesztésével, amelyet kezelésre vagy megelőzésre használhatunk, de elindultak az új vakcina kifejlesztésére irányuló kísérletek is, sőt egy korábban már bevált stratégiaként jött szóba a fertőzöttek plazmájának alkalmazása. Mindezek mellett megpróbálkozhatunk meglévő gyógyszerek indikáción kívüli, úgynevezett „off-label” alkalmazásával, valamint meglévő gyógyszerek indikáció kiterjesztésével is.

A gyakorlatilag az egész világon elterjedt és egyre inkább kibontakozó Covid-19 járvány szinte minden lehetőséget megmozgatott. Így nem meglepő, hogy május végére mintegy 1260 különböző gyógyszerészeti megoldás klinikai vizsgálata volt folyamatban. Figyelembe véve az új gyógyszerek és vakcinák kifejlesztéséhez szükséges időt és erőforrásokat, a fokozatosan felfutó klinikai vizsgálatok jelentős része meglévő gyógyszerek Covid-19 fertőzésben történő alkalmazására irányult. A gyors reagálás szükségessége és igénye a klinikai vizsgálatok szabályozási környezetét is érintette, és egyaránt vonatkozott az indikáción kívüli használatra és az indikáció kiterjesztésére is. Az indikáción kívüli használat alapesetben Magyarországon engedélyköteles, azonban az európai és amerikai gyakorlattal összhangban az Országos Gyógyszerészeti és Élelmszeregségügyi Intézet (OGYÉI) 2020. március 27-én ezen jelentősen könnyített. Az engedély előzetes kérelmezésének felfüggesztése lehetővé tette,

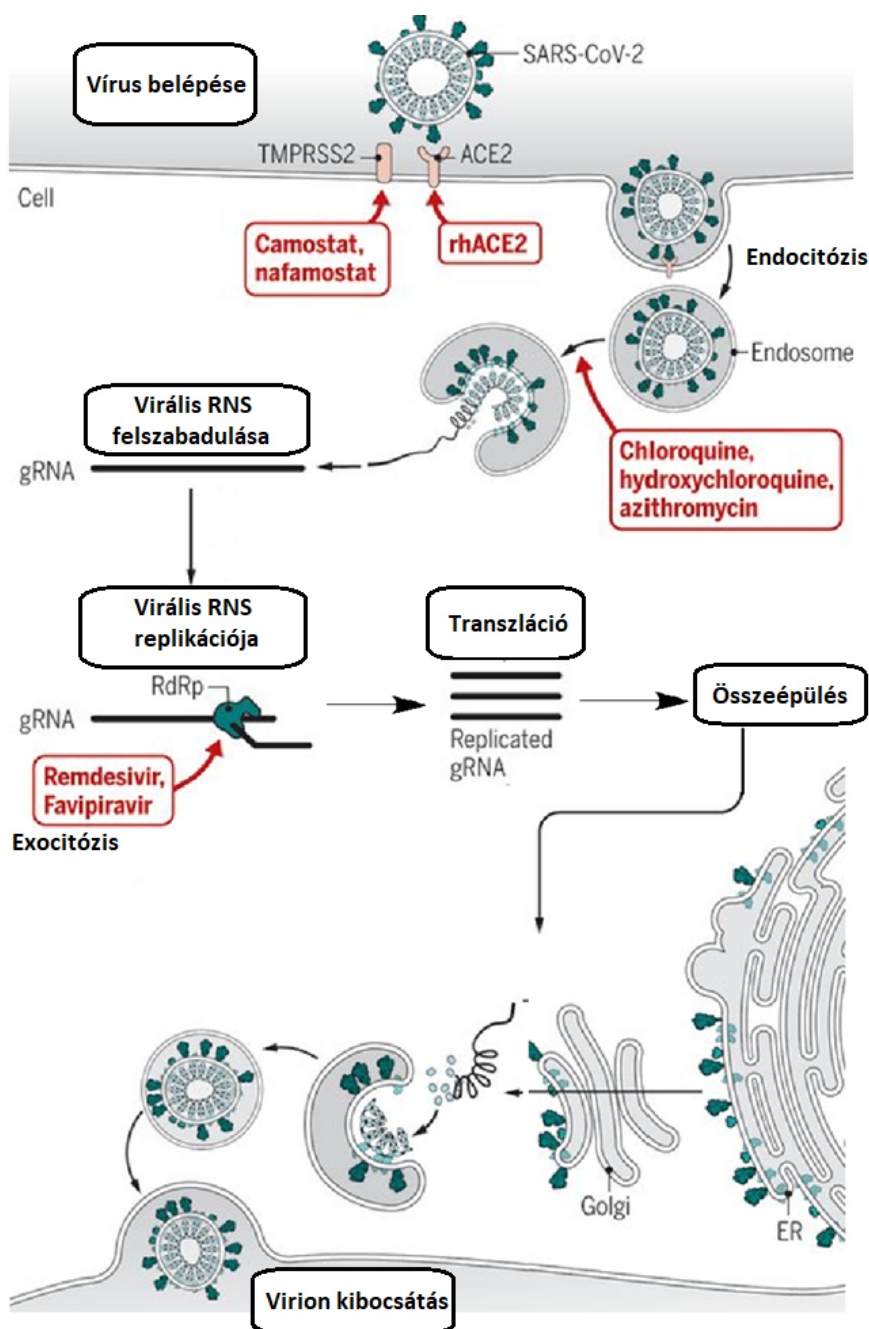
hogy olyan alapvető és a koronavírus terápiában felmerült gyógyszerkészítmények, mint a hidroxiklorokin, klorokin, remdesivir, lopinavir, ritonavir, ruxolitinib, azitromicin, oseltamivir, tocilizumab és a favipiravir, valamint további 9 szer használatához az ellátóhelyeknek nem kellett előzetes engedélyt kérni az OGYI-től. A már bevezetett gyógyszerek Covid-19 fertőzésben történő használatának másik lehetséges módja az indikáció kiterjesztése, amelyet újrapozicionálásnak nevezünk. Ez a fajta indikáció kiterjesztés azonban tudományosan megalapozott klinikai vizsgálatokhoz kötött. Ezeknek a vizsgálatoknak a lényege, hogy a korábban már igazolt indikáció mellett további indikációban, vagy indikációkban bizonyítsuk az adott gyógyszer hatékonyságát és biztonságosságát. A koronavírus-járvány hatására ebben is lépett az OGYÉI, és engedélyezte minden olyan fejlesztés alatt lévő gyógyszer indikációjának Covid-19 irányú kiterjesztését, amelyre legalább egy Fázis 1 klinikai vizsgálatot már lefolytattak, vagy ilyen vizsgálat már folyamatban van.

Az indikáció kiterjesztés lehetőségének feltérképezésére tudásalapú, tesztelés alapú vagy tervezés alapú megközelítéseket használhatunk. A tudásalapú megközelítés során a hasonló indikáció vagy a betegség hasonló patomechanizmusa, a hasonló klinikai tünetek, vagy a gyógyszer hasonló működési mechanizmusa alapján lehet már ismert gyógyszert javasolni egy adott betegségben. A tesztelés alapú megközelítés során nem ezt a hasonlóságot, hanem az adott indikációhoz rendelhető in vitro és/vagy in vivo betegségmodellekben tapasztalt hasonló hatékonyságot használják fel az újrapozicionálás lehetőségének felfedezéséhez. Végezetül alkalmazható tervezés alapú megközelítés is, amikor kiindulhatunk a betegséggel összefüggésbe hozható biomolekula, azaz a terápiás célpont szerkezetéből. Ekkor kereshetünk olyan gyógyszereket, amelyek hasonló szerkezetű és funkciójú célpontokon hatékonyak bizonyultak. Szintén felmerülhet az úgynevezett ligandum alapú megközelítés alkalmazása is, amelynek során az adott betegségben, vagy az adott tünetek kezelésében alkalmazott gyógyszer szerkezetéhez hasonló szerkezetű gyógyszert kísérrelhetünk meg újra pozicionálni.

Az újrapozicionálás során nagyon fontos a felfedezett lehetőségek validálása, amit elméleti módszerekkel, in vitro és in vivo modellekkel, illetve klinikai vizsgálatokkal tehetünk meg. Az elméleti módszerekkel történő validálásban használhatunk már rendelkezésre álló, az új indikáció szempontjából releváns adatkészleteket retrospektív validálásra, meta-análízisre vagy adatelemzésre. A biológiai validálás történhet sejtes tesztek vagy állatmodellek alkalmazásával.

Azonban az újrapozicionálás valódi próbái minden esetben azok a klinikai vizsgálatok, amelynek során a korábban már használt gyógyszer hatékonyságát az új indikációban, vagyis az új, gyógyítani kívánt betegségben szenvedő betegek kezelése során bizonyítjuk be.

Az újrapozicionálás lehetőségeit a Covid-19 fertőzéssel összefüggésben a vírus életciklusából kiindulva érdemes áttekinteni (1. ábra).



1. ábra. Újrapozicionálási lehetőségek a SARS-Cov-2 koronavírus életciklusában (DOI: 10.1126/science.abb9332 alapján).

A vírus endocitózissal jut be a gazdasejtbe, amit például az angiotenzin konvertáló enzim 2 (ACE2) fehérje, illetve a sejtmembránban található transzmembrán szerin proteáz 2 (TMPRSS2) fehérje gátlásával lehet megakadályozni. Amikor a vírus már bejutott a gazdasejtbe, a következő lépés a virális RNS replikációja és átírása. Ebben a folyamatban helikázok és RNS-függő RNS polimerázok vesznek részt, amelyek szintén szóba jöhetnek lehetséges célpontként. Az életciklus következő lépése a transzláció és a megfelelő virális fehérjék létrehozása, amelyet leginkább proteázgátló vegyületekkel gátolhatunk. Végezetül elvi lehetőség kínálkozik a virion összerendezésének, illetve az új vírusok kibocsátásának a gátlására is.

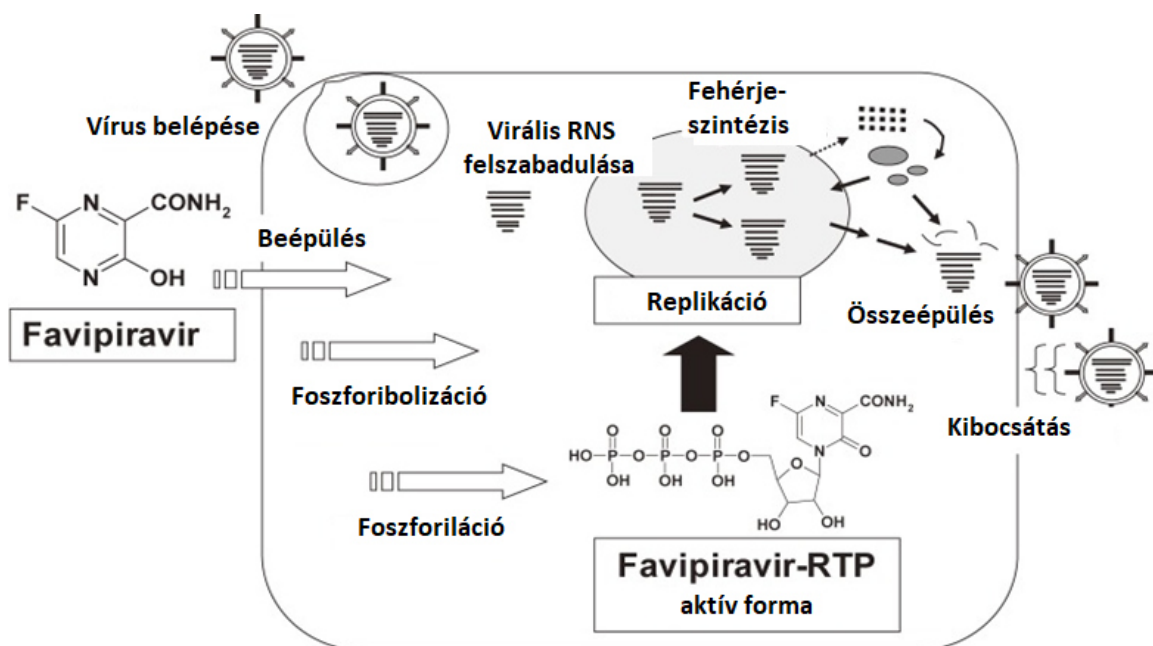
A vírus gazdaszervezetbe történő bejutását alapvetően szerin proteáz inhibitorok segítségével kísérleték meg gátolni, amelyek közül a camostat-ot, illetve a nafamostat-ot érdemes megemlíteni. A Camostat 1985-ben Japánban került törzskönyvezésre, eredetileg hasnyálmirigygyulladás indikációban. Alkalmazása szerin proteáz gátló hatásának köszönhetően merült fel Covid-19-el fertőzöttek kezelésére. Hasonló hatásmechanizmussal rendelkezik a nafamostat, amelyet 1999-ben, szintén Japánban törzskönyvezték. A virális RNS endoszomából történő kijutásában tulajdonítottak szerepet a klorokinnak, illetve a hidroxiklorokinnak. A klorokin egy 1934-ben Németországban felfedezett maláriaellenes gyógyszer, amelyet profilaxisban is használnak, míg hidroxiklorokint 1955-ben az Egyesült Államokban regisztrálták autoimmun gyulladások, illetve reumatoid arthritis kezelésére. E vegyületek esetében azonban többféle hatásmechanizmus is felmerült: elképzelhetőnek tartották például, hogy a virális RNS kijutásának gátlása az endo/lizoszóma pH változtatásával, vagy a közvetlen RNS kötődés miatt gátolt transzláció, vagy általánosabban a vírusfertőzés következményeképpen kialakuló gyulladásra hatva fejtik ki hatásukat. Bár a korai in vitro és in vivo vizsgálatok reményt keltőek voltak, a klinikai vizsgálatok e gyógyszerek hatékonyságát Covid-19 fertőzésben nem igazolták. A klorokin és a hidroxiklorokin ezért jó példa arra, hogy az újrapozicionálás sikerességét egyedül tudományos igényű klinikai vizsgálatokban lehet bizonyítani.

Az antivirális szerek egyik legfontosabb támadáspontja az RNS-függő RNS polimeráz, amelyre korábban több specifikus gátlószert is kifejlesztettek. Tekintettel arra, hogy a Covid-19 fertőzést okozó SARS-CoV-2 vírus az RNS vírusok családjába tartozik, a Covid-19 járványban leginkább ezeket a gyógyszereket, elsősorban a remdesivirt és a favipiravirt próbálták ki. A remdesivirt

2009-ben az Egyesült Államokban fejlesztették ki, alapvetően hepatitis C vírus, Marburg vírus, illetve ebola vírus okozta fertőzések ellen. A favipiravirt 2014-ben, az influenza A és B típusának kezelésére vezették be Japánban, azonban a vegyület alkalmasnak bizonyult a Nyugat-nílusi vírus és az ebola fertőzés kezelésénél is. Az antivirális terápia alkalmazása során tekintettel kell lenni a Covid-19 fertőzés két alapvető szakaszára, a virális, illetve a gyulladásos szakaszra. Az antivirális készítmények elsősorban a betegség első, vírusfertőzés által meghatározott szakaszában alkalmazhatók sikerrel, a középsúlyos stádiumig. A gyulladásos szakaszban az antivirális terápia önmagában általában már nem elegendő.

A Covid-19 járvány hazai terjedésével kutatócsoportunk a favipiravir antivirális készítmény fejlesztésével és vizsgálatával kezdett foglalkozni. A favipiravir egy széles spektrumú antivirális gyógyszer, amely számos RNS vírus ellen alkalmazható sikerrel. Ide tartoznak a sárgaláz vírus, a Dengue vírus, a Nyugat nílusi vírus, a korábbi SARS és MERS vírusok, az influenza vírusok, a Lassa láz, különböző hanta vírusok, az ebola, illetve a Sudan vírusok is.

A favipiravir valójában egy hamis nukleotid, hatásmechanizmusa alapján (2. ábra) a sejtbe jutva először foszforibolizálódik, majd foszforizálódik, így favipiravir ribotrifoszfát (RTP) képződik, amely a favipiravir aktív formája. Ez az aktív molekula azután a virális RNS-be beépülve ott egy hamis kódot okoz, amely ezáltal megakadályozza a vírus szaporodását.



2. ábra. A favipiravir hatásmechanizmusa.

Favipiravirral eddig két befejezett kínai klinikai vizsgálat történt. Az egyik esetben multicentrumos randomizált klinikai vizsgálat során kontrollként egy másik antivirális készítményt, arbidolt használtak. 116 beteget kezeltek favipiravirral, míg a kontroll csoportban 120 beteg volt. A vizsgálatok a betegség lefolyásának megfelelően a virális első szakaszra koncentráltak, súlyos esetek bevonására nem került sor. Mivel a vírusellenes szerek többségére (pl. influenza ellenes szerek, hepatitis C ellenes szerek) jellemző lehet a magzatkárosítást okozó mellékhatás, a vizsgálatokban és a favipiravir további alkalmazásaiban a terhesség kizáró ok. Fontos azonban megjegyezni, hogy az érintett népesség nem is tartozik a Covid-19 fertőzés elsőrendű kockázati csoportjai közé. Végpontként a klinikai felépülést, valamint a lázat és köhögést, ezeknek a változását határozták meg, és a vizsgálat eredményeképpen azt tapasztalták, hogy a favipiravirral kezelt csoportban a betegek mintegy 70%-a gyorsabb klinikai felépülést mutatott, és a tünetek is jelentősen enyhültek szemben a kontrollcsoporttal, ahol mintegy 55%-os volt a klinikai javulás. A favipiravir kezelés szignifikánsan csökkentette a láz és a köhögés idejét, lényeges mellékhatásokat nem okozott, a gasztrointesztinális tünetek mellett szérumsavemelkedést figyeltek meg, amely a betegek mintegy 13%-át érintette. A másik klinikai vizsgálat egy nehezebben értékelhető, nem randomizált, egy centrumos vizsgálat volt lényegesen kevesebb beteg bevonásával. Ebben az esetben a favipiravirral kezelt karba 45 beteg, a lopinavirral és ritonavirral kezelt kontroll karba kezelt 35 beteget vontak be. A vizsgálat elsődleges végpontja a vírusterhelés csökkenése volt, emellett egy szigorúan értékelt CT vizsgálattal nézték a tüdőgyulladás előrehaladását. Azt tapasztalták, hogy a vírus kiürüléséig eltelt napok száma a favipiravirral kezelt csoportban 4 nap, míg a kontrollcsoportban átlagosan 11 nap volt. A favipiravir kezelés hatására a mellkasi CT a betegek 92%-nak esetében szignifikánsan javult, míg a kontroll csoportban ez 62%-os volt. Hasonlóan az első vizsgálatához, itt sem tapasztaltak lényeges mellékhatásokat. A húgysav szint emelkedése ebben az esetben is megfigyelhető volt a betegek mintegy 11%-ában.

Az eddig nyilvánosságra hozott adatok ugyan biztatóak, de a favipiravir hatékonyságát és biztonságosságát a Covid-19 fertőzésben tudományos igényű klinikai vizsgálattal eddig még nem erősítették meg. Ezek a vizsgálatok alapvetően vészhelyzeti forgatókönyv alapján, „off label” alkalmazásra épülő vizsgálatok voltak, ráadásul az egyik esetben a randomizálás is elmaradt. Ezek alapján joggal merül fel, hogy a favipiravir hatékonyságát szigorúan kontrollált klinikai vizsgálatban kell bizonyítani. Ennek érdekében indult meg az Innovációs

és Technológiai Minisztérium támogatásával a magyar favipiravir fejlesztés, amelynek alapvetően három célja volt. Az első cél egy független hazai gyártás biztosítása a magyar Covid-19 betegek számára, második célja a már említett tudományos igényű klinikai vizsgálat, amellyel a hatékonyságot és a biztonságosságot tudjuk igazolni Covid-19 fertőzésben és egyben megalapozza a favipiravir újrapozicionálását influenza indikációból Covid-19 fertőzés kezelésére. Ennek érdekében két klinikai vizsgálatot készítettünk elő. Az első egy multicentrumos, placebo kontrollált, adaptív Fázis 2/Fázis 3 vizsgálat az általunk fejlesztett magyar favipiravir készítménnyel. A másik egy „open label” Fázis 3 referenciavizsgálat a japán Avigan készítménnyel, amelyet a japán kormány biztosított számunkra. Egy harmadik lehetséges cél lehet, hogy amennyiben a favipiravir hatékonysága és biztonságossága a Covid-19 fertőzésben igazolódik, akkor a gyártás felfuttatásával a favipiravir lehetséges exportcikk is lehet Magyarország számára.

Március végével összesen 3 projektet indítottunk el a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal finanszírozásában. Az első projekt a favipiravir gyártóeljárásának fejlesztését és a klinikai készítmény előállítását célozza, a konzorcium vezetője a Természettudományi Kutatóközpont. A második és harmadik projekt pedig a két klinikai vizsgálat megvalósítására irányul. A HUN-FAVI a magyar készítmény klinikai vizsgálatát célozza, a HUN-AVI pedig a japán Avigan készítmény vizsgálatához kapcsolódik. A klinikai programok a Pécsi Tudományegyetem konzorcium vezetésével valósulnak meg.

A magyar favipiravir fejlesztéssel kapcsolatos projektben elsődleges célunk egy klinikai vizsgálatra alkalmas gyógyszerkészítmény létrehozása. Az ehhez szükséges laboratóriumi eljárás kidolgozását a Természettudományi Kutatóközpont végezte. A méretnövelés az Első Indusztria Zrt.-nél történik. A félüzemi gyártóeljárás kidolgozását a Richter Gedeon Nyrt. vállalta, míg a gyógyszerkészítmény fejlesztését a Meritot Kft. végzi. A projekt sikeres megvalósításával rendelkezésre álló magyar favipiravir gyógyszerkészítmény, valamint a Japánból származó Avigan gyógyszerkészítmény klinikai vizsgálatát a klinikai vizsgálatok szervezésére és lebonyolítására létrejött HECRIN konzorcium végzi. A klinikai vizsgálóhelyek magukban foglalják a négy orvostudományi egyetem klinikai centrumait, valamint a Dél-Pesti Centrumkórház Országos Haematológiai és Infektológiai Intézetet, illetve az Országos Korányi Immunológiai Intézetet.

Egy hatóanyag előállítására szolgáló, a hatósági előírásoknak megfelelő félüzemi

gyártóeljárás kidolgozása normális körülmények között legalább egy évet vesz igénybe. Esetünkben a laboratóriumi eljárás kidolgozása 2020. április elején, míg a méretnövelés egy hónappal később indult el. Június első napjaiban pedig már a félüzemi gyártást is el tudtuk kezdeni. Mindehhez úrrá kellett lenni a szintetikus kémiai nehézségeken és a Covid-19 járvány okozta logisztikai problémákon. Mindezek miatt a favipiravir előállítására alkalmas eljárás kidolgozása viszonylag sok kihívással járt. Jól lehet a favipiravir szerkezete alapján viszonylag egyszerű molekula, szintézisének mégis sokféle stratégiával lehet nekiállni, így újabb kihívást jelent, hogy a lehető legrövidebb idő alatt a lehető legjobb szintézist kell megtalálni. Nehezítette a fejlesztést, hogy a nagy kereslet miatt szinte minden alapanyag hiánycikknek számított, ezért az alapanyagok beszerzésében jelentős segítséget kaptunk a kínai magyar külképviseletektől és a Külgazdasági és Külügyminisztérium által működtetett Covid Logisztikától. További kihívást okozott, hogy az eljárásfejlesztéssel párhuzamosan kellett megoldani a minőségbiztosításhoz elengedhetetlen analitikai módszerek kidolgozását is, amit a Természettudományi Kutatóközpont Műszercentruma végzett. Az itt kidolgozott analitikai módszerek nem csak a fejlesztési projekt szereplőit segítették, de hozzájárultak a Magyarországra érkezett favipiravir hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítmények OGYÉI általi minőségbiztosításához.

Jelenleg a méretnövelés már a végéhez közelít, sőt az is elmondható, hogy a Richter Gedeon Nyrt. már megkezdte a hatóanyag félüzemi gyártását és a Meditop Kft. is felkészült a hatóanyagból történő készítményfejlesztésre. A klinikai vizsgálatok tekintetében a magyar készítmény várhatóan már a nyár folyamán rendelkezésre fog állni, és célunk, hogy a magyar gyógyszer-készítmény vizsgálatára szervezendő klinikai vizsgálat protokollját szintén még a nyár folyamán engedélyeztetni tudjuk. A japán Avigan gyógyszerkészítmény klinikai vizsgálatához szükséges protokollt a japán féllel folyamatosan egyeztetjük és még a nyár folyamán engedélyeztetjük. Minkét klinikai vizsgálat esetében az a célunk, hogy a gyógyszerkészítményeket a magyar betegek számára elérhetővé tegyük, ha a Covid-19 fertőzés esetleges második hulláma eléri Magyarországot. Amennyiben ezek a vizsgálatok sikeresen zárulnak, úgy a projektek nemcsak a magyar betegek gyógyulásához járulnak hozzá, hanem a nemzetközi közösség Covid-19 ellenes erőfeszítéseihöz is. A magyar klinikai vizsgálatok mellett ugyanis még mintegy 20 különböző klinikai vizsgálat folyik, részben az Európai Unióban, az Egyesült Államokban, valamint Ázsia országaiban. A magyar vizsgálat része azoknak a nemzetközi erőfeszítésnek, amelyek célja,

hogy a favipiravir újrapozicionálásával egy új hatékony terápiás lehetőség álljon rendelkezésre a Covid betegek kezeléséhez.



Keserű György Miklós a PhD fokozat megszerzését követően kutatómunkáját előbb a Sanofi CHINOIN-ban, majd 1999-től a Richter Gedeon Nyrt.-ben folytatta. 2007-től 2012-ig a Richter originális kémiai kutatásáért felelős vezetője volt. 2013 és 2015 között az MTA Természettudományi Kutatóközpontjának volt főigazgatója, 2015-től a BME egyetemi tanára és a TTK Gyógyszerkémiai kutatócsoportjának vezetője. Összesen 11, emberi kipróbálásra került vegyület azonosításában vett részt, 21 szabadalomban szerepel feltalálóként. Hozzájárult az anti-pszichotikus hatású Cariprazine felfedezéséhez, amelyet az Európai Unióban és az Egyesült Államokban is engedélyeztek. A gyógyszerkémiaiában elért eredményeiért 2014-ben Overton-Meyer díjjal tüntették ki. 2016-ban a Royal Society of Chemistry 'Fellow' tagja lett. 2019-ben az MTA levelező tagjának választották.