

Hogy látjuk mi a vizsgálók oldaláról a klinikai gyógyszervizsgálatok fejlődését?

Bitter István, Bolyós Csilla, Nagy Mónika, Réthelyi János, Czobor Pál

393

Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

Összefoglalás: Ez a vitaindító közlemény a klinikai pszichofarmakológiai vizsgálatokról szól. Más okok mellett az új szerek felfedezésének és fejlesztésének csökkenése és a klinikai vizsgálatok technológiai fejlődése és összetettségének növekedése – ide értve egyes vizsgálati elemek kiszervezését és a kockázaton alapuló monitorozást is – csökkentette a fiatal kutatók számát ezen a fontos területen. A gyógyszeriparon belül történt változásoknak – beleértve a digitalizációt – hatással kellene lenni a klinikai farmakológiai kutatások szerkezetére és folyamataira, valamint a klinikai kutatásban részt vevők képzésére is. Az esketamine orrspray engedélyezése – az FDA által terápiareszistens depresszió kezelésére – és a pszichedelikus szerekkel folytatott vizsgálatok eredményei arra hívják fel figyelmünket, hogy több oktatásra van szükség ezen a területen.

Kulcsszavak: klinikai farmakológia; pszichiátria; klinikai pszichofarmakológia; klinikai vizsgálatok

Summary: This is a discussion paper on research in clinical pharmacology in the field of psychiatry. In addition to other factors the decline in discovery and development of new drugs in the field of psychiatry and the developments and growing complexity in the field of clinical trial technology, including outsourcing and risk based monitoring, reduced the number of young clinical researchers interested in this important field. The challenges posed by the restructuring within the pharmacological industry – including digitalization – should induce changes in the structure and in the processes of clinical pharmacology research and in the training of clinical research staff members. The approval of esketamine nasal spray for treatment resistant depression by the FDA and the results of research with psychedelics call for more education and training in this specific field.

Keywords: clinical pharmacology; psychiatry; clinical psychopharmacology; clinical trials

A klinikai vizsgálatok célja változatlan: hatékony és biztonságos gyógyszerek és eszközök minél előbbi eljuttatása a betegekhez. A vizsgálatok felépítése, lebonyolítása és azok megítélése azonban rendkívül sokat változott az elmúlt évtizedekben és ezek a változások felgyorsultak az elmúlt években. Ezekkel a kérdésekkel számos szakmai és szakmapolitikai fórum és politikai döntéshozó foglalkozik világszerte, és azok hazai fontosságát mutatja, hogy a magyar kormányzati szervek figyelmét sem kerülte el: született pl. a Magyarország klinikai vizsgálatokban való részvételét támogató, versenyképességét növelő intézkedésekről szóló 1751/2017. (X. 27.) Kormányhatározat (1).

A klinikai vizsgálatok megítélése is változott világszerte, így hazánkban is: több a jogos kritika és az áltudományos vélemény vagy az egye-

nesen téves információkon alapuló vélemény, mint akár 5–10 éve. A Magyar Tudományos Akadémia által támogatott Tudomány.hu weboldal főszerkesztője, *Fábián István* professzor is fontosnak tartotta, hogy az érdeklődő, nem szakmai közönség magyar nyelven is tudjon tájékozódni a gyógyszerkutatásokkal kapcsolatos kérdésekben, melynek eredménye egy informatív weboldal a gyógyszerkutatásról, beleértve a klinikai vizsgálatokat is (2).

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján sok évtizedes hagyománya van a klinikai vizsgálatoknak. *Tringer* professzor maga is tagja volt a korábbi, államilag finanszírozott klinikai farmakológiai hálózatnak. A *Psychiatria Hungarica Tringer László* 80. születésnapja alkalmából összeállított lapszámában helye lehet egy, a lap „Fórum” hagyományai

A Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Pszichofarmakológiai Munkacsoportja

1990-ben, 3 éves tanulmányút/munkavállalás után a New York University és a N.S. Kline Institute for Psychiatric Research *Jan Volavka professzor* által vezetett pszichofarmakológiai kutatásokra fókuszáló csoportjából hazatérve e közlemény első szerzője úgy látta, hogy amerikai tapasztalatai és a Semmelweis Egyetem működése között akkora a szakadék, hogy annak áthidalásához külső segítséget kellene igénybe venni. *Berner professzor*, a bécsi Pszichiátriai Klinika akkori igazgatója, akivel még *Juhász Pál professzor* idejéből volt a Klinikának igen jó kapcsolata, segített abban, hogy *Bitter István* a bécsi klinika pszichofarmakológiai kutatócsoportjának a munkájával megismerkedhessen. *Dr. Christian Simhandl* (később rövid ideig az E. Lilly cég bécsi regionális központjában a központi idegrendszeri kutatások részlegének a vezetője, jelenleg a Sigmund Freud Egyetem Pszichiátriai Tanszékének az igazgató professzora) mutatta be a csoport munkáját. A bécsi Klinika klinikai farmakológia kutatásait akkor *Dr. Simhandl* koordinálta, egy asszisztens segített neki, a kor akkori kor igen magas szintjének megfelelő irodai felszereltséggel (fénymásoló, fax stb.). A vizsgálatok megvalósíthatóságának a felmérése, a klinikai munkatársak tájékoztatása és bevonása, a vizsgálatok menetének a monitorozása és támogatása központosított volt Bécsben. Ezt a modellt adaptáltuk, amikor *Magyar István professzor* kinevezte *Bitter Istvánt* az akkor alakuló klinikai Pszichofarmakológiai Munkacsoportjának élére. Az egyes vizsgálatokhoz különböző vizsgálok csatlakozhattak és egy vizsgálok több projektben is részt vehetett. A Klinikán folyó vizsgálatok koordinációját hárman látták el: egy teljes állású kutatónővér (*Fekete Ida* volt az úttörő, akit a csoportban az ott több

mint 20 éve dolgozó *Nagy Mónika* váltott fel), egy orvos (*dr. Perjés Yvette* volt az úttörő, akit *dr. Cseh Ágnes*, majd *dr. Bolyós Csilla* váltott fel, aki szintén több mint 20 éve tagja a csoportnak), és a csoport és a vizsgálatok vezetője, *dr. Bitter István*. A munkát nagyban segítette, hogy a csoporthoz került a Leponex Service Központ működtetése 1994-ben. A központról 2016-ban a következő rövid feljegyzés készült: „A Leponex Service Központot a Semmelweis Egyetem és a Sandoz Pharma Ltd. alapította az Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján 1994-ben. 1997-től – a Sandoz Pharma Kft. és a CIBA Hungaria Kft. egyesülésével a NOVARTIS Hungaria Kft. lett a Klinika partnere. A központ célja a Leponex biztonságos alkalmazásának az elősegítése volt Magyarországon. A Novartis a Centrum támogatását folyamatosan csökkentette, majd 2008-ra teljesen megszüntette. A Leponex Service Központ jogutód nélkül szűnt meg.” A központot a clozapine kezelést szigorú vérkép monitorozáshoz kötő amerikai intézkedések hatására hozta létre a gyártó cég. Mivel a gyógyszerrel Magyarországon már jelentős tapasztalat állt rendelkezésre, az akkori OGYI vezetése nem tartotta indokoltnak, hogy az USA-ban meghonosított rendszer lépjen életbe nálunk is (ahol a gyógyszertár csak akkor adhatja ki a gyógyszert, ha a vérképleletet jelentették neki), azonban egy információs-konzultációs egyetemi központ létrehozását támogatta. Ennek ismertetése nem célja összefoglalónknak, azonban fontos, hogy e Központ révén a Pszichofarmakológiai Munkacsoport technikai-kommunikációs felszereltsége olyan szintűvé vált, hogy az nem volt többé akadály a vizsgálatokba való bekerülésnek és vizsgálatok zökkenőmentes lebonyolításának. Ez ma már mosolyt fakaszthat: ez akkor önálló telefonvonalat, jól működő faxot és fénymásológépet jelentett. Fontos, hogy önálló helyiséggel rendelkezett a csoport, ami a vizsgálatok koordinálását nagyban segítette és az egyre növekvő számú és időtartamú monitori vizitek és a ritka, de annál hosszabb auditok zökkenőmentes lebonyolítását is lehetővé tette. Komoly előnyt jelentett az is, hogy a Semmelweis Egyetem már a 1990-es évek elején, azaz nemzetközileg is igen korán,

biztosította az email kapcsolatot és az elektronikus könyvtár elérhetőségét. A Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika a pszichofarmakológiai kutatócsoportok nemzetközi élvonalába került: gyakorlatilag minden jelentős vizsgálatban részt tudtunk – kapacitásunk függvényében – venni,

pl. végig tudtuk követni a kvetiapint a korai II. fázisú vizsgálatoktól a regisztrációig. A teljessé igénye nélkül mutatja az 1. táblázat a csoport által végzett vizsgálatokat. A csoport vezetője részt vett több korai és/vagy nagy vizsgálat tervezésében, nemzetközi koordinálásában (pl. 3–5).

1. táblázat

Klinikai vizsgálatok, melyekben a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Pszichofarmakológiai Munkacsoportja részt vett

Szponzor	A kutatás címe	Futamidő
ADIR/Servier Phase II	Antidepressive efficacy and acceptability of TIANEPTIN (37.5 mg/day p.o.) in comparison with PAROXETINE (20 mg/day p.o.) in 300 depressed patients treated for 42 days, with a special focus on the anxious component of depression /double-blind, controlled, multicenter study parallel droup design/ (Protocol No.: CL3-01574-227-HUN)	1994–1995
Zeneca Phase III	A multicentre, double-blind, randomized comparison of Seroquel and Haloperidol in the treatment of subjects with acute exacerbation of subchronic or chronic schizophrénia (Protocol No.: 5077IL/0014)	1994–1998
Zeneca	(Protocol No.: 5077IL/0052) PRIZE (Partial Responders InternationalschiZophrénia Evaluation)	1996–1998
Zeneca Phase IIIb	Open label extension of treatment with Seroquel for patients who have participated in the phase IIIb clinical trial programme (Protocol No.: 5077IL/0051) OLE	1996–2000
Sanofi-Synthelabo Phase III	A double-blind 6 month maintenance study of Befloxtone (2.5 mg OD) versus Fluoxetine (20 mg OD) in major depressive disorders (Protocol No.: 2180 96 HU002) – BEFMAIN	1998–1999
OTSUKA Phase III	A Multicentre, randomised, double-blind, active-controlled study to compare to long-term maintenance effects and safety of Aripiprazole and Haloperidol following acute relapse in schizophrénic patients (Protocol No.: 31-97-301)	1998–2000
OTSUKA Phase III	An Open-Label follow-on study of the long-term safety of Aripiprazole in patients with chronic schizophrénia (Protocol No.: 31-97-303)	1998–2005
Sanofi-Synthelabo Phase III	A controlled trial of the efficacy and safety of Amisulpirid versus Risperidone in chronic schizophrénic patients (Protocol No.: AMIRIS 2444)	1999–2000
Mitsubishi Phase IIb	A Phase IIB, placebo-controlled, randomized, double-blind study, assessing the efficacy, safety and tolerability of MKC-242 in patients with major depressive disorder (Protocol No.: MKC-242-E04)	1999–2000
ICON Phase II	A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, placebo and haloperidol controlled, parallel-group, fixed-flexible-dose ranging study to evaluate the efficacy and safety of LU111995 in acutely ill schizophrénic patients (Protocol No.: LU111995 DF025)	1999–2001
ICON Phase II	A multicentre, parallel-group, optional long term extension of study LU111995 DF025 in schizophrénia (Protocol No.: LU111995 DF025X)	1999–2001
Synthelabo Phase IIb	A double-blind, placebo controlled study evaluating the preliminary efficacy and safety of two doses /5 MG and 20 Md/D of SR31742A in schizophrénic patients/ (Protocol No.: DFI3715)	1999–2001
Sanofi-Synthelabo Phase III	Randomised double-blind dose ranging study of Tiapride (50 mg, 100 mg, 300 mg/day) versus placebo in agitation and aggressiveness of patients with multiple cognitive deficits (Protocol No.: TIADR 2793)	2000–2002
Novartis/Quintiles Phase II	A randomized, double-blind, placebo- and risperidone-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two nonoverlapping dose ranges of iloperidones given b.i.d. for 42 days to schizophrénic patients followed by a long-term treatment phase with iloperidone given q.d. (Protocol No.: ILP3005)	2000–2002 PI: Prof. Tringer László/Prof. Bitter István

Közlemények és köszöntések

Szponzor	A kutatás címe	Futamidő
Sanofi-Synthelabo Phase III	A double-blind, multicentre study evaluating the efficacy and safety of two fixed doses of SR58611A (300 and 600 mg/day) versus paroxetine (20 mg/day) in- or out-patients with recurrent major depression with melancholia, not responding to current antidepressant therapy (Protocol No.: DFI4531)	2001–2003 PI: Prof. Tringer László
Eli-Lilly Phase IIb	LY354740 Compared with placebo: a Lorazepam-controlled study in GAD subjects (Protocol No.: B3LMC-LWAY)	2001–2002 PI: Prof. Tringer László/Prof. Bitter István
Eli-Lilly Phase IIb	Duloxetine versus placebo and Paroxetine in the treatment of Major Depression (Protocol No.: F1J-MC-HMAY)	2001–2002 PI: Prof. Tringer László/Prof. Bitter István
Eli-Lilly Phase II	An open-label safety study of LY354740 for subjects completing previous GAD or Panic Studies (Protocol No.: B3L-MC-LWBB)	2001–2003
Orion Pharma Phase III	SAIPH-Deramcyclane 30 mg in the maintenance treatment of GAD – multicentre study with 8 week open label treatment period followed by 24 week randomized double blind placebo controlled period (Protocol No.: 3013032)	2002–2003 PI: Prof. Tringer László
ACRAF/ZAK-Pharma Phase III	Comparison between trazodone and paroxetine for the treatment of Major Depressive Disorder (Protocol No.: 039SC01085)	2003–2004
LUNDBECK Phase IV	Sertindole versus risperidone safety outcome study: A randomised, partially-blinded, parallel-group, active-controlled, post marketing study (Protocol No.: 99824)	2003–2005
PFIZER Phase IV	12 week open label, multicentre, non-comparative switch study evaluating efficacy, tolerability and safety oral ziprasidone in treatment of patients suffering from schizophrenia who have already been treated with another antipsychotic (Protocol No.: A1281122)	2003–2005
Lundbeck Phase III	A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre relapse prevention trial with 20 MG Escitalopram in patients with generalized anxiety disorder (Protocol No.: 99769)	2003–2004
ACRAF Phase III	Comparison between trazodone and sertraline for the treatment of Major Depressive Disorder (Protocol No.: 039SC00136)	2004–2005
AXONYX Phase III	A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of two different doses phenserine-tartrate in patients with probable mild to moderate Alzheimer's disease (Protocol No.: AX-CL-09)	2004–2005
BRISTOL-MEYERS Phase IIIb	A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between Aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients (Protocol No.: CN138152)	2004–2006
NEURO3D Phase IIA	Multicentre, double-blind, rising dose parallel group study of the efficacy and tolerability of ocaperidone versus olanzapine in schizophrenic patients (Protocol No.: N3D/FOR-OCA-06)	2004–2005
LUNDBECK Phase III	A randomised, double-blind fixed doses study evaluating the efficacy and safety of 12-week treatment with bifeprunox or olanzapine in patients with schizophrenia (Protocol No.: 10207) A pharmaco-economic study conducted in parallel with clinical trial 10207, a randomised, double-blind fixed doses study evaluating the efficacy and safety of 12-week treatment with bifeprunox or olanzapine in patients with schizophrenia (Protocol No.: 10227) A 40 week open, flexible dose, extension study of bifeprunox in patients with schizophrenia (Protocol No.: 10206) A pharmaco-economic study conducted in parallel with clinical trial 10206, A 40 week open, flexible dose, extension study of bifeprunox in patients with schizophrenia (Protocol No.: 10226)	2004–2006

Szponzor	A kutatás címe	Futamidő
LILLY Phase III	A double-blind randomized study comparing intramuscular Olanzapine Depot to oral Olanzapine and low-dose intramuscular Olanzapine Depot in the maintenance therapy of patients with schizophrenia (Protocol No.: F1D-MC-HGKA)	2004–2005
ASTRA-ZENECA Phase IV	A 24-Week, International, Multi-Centre, Open-Label, Flexible-Dose, Randomised, Parallel-Group, Phase IV Study to Compare the Effect on Glucose Metabolism of Quetiapine, Olanzapine and Risperidone in the Treatment of Patients with schizophrenia (Protocol No.: D1441C00125)	2004–2005
ASTRA-ZENECA Phase III	A Multicentre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Phase III Comparison of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate (oral tablets 400mg to 800mg daily in divided doses) to Placebo When Used as Adjunct to Mood Stabilizers (Lithium or Valproate) in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder in Adult Patients (Protocol No.: D1447C00126)	2004–2005
Janssen-Cilag Phase III	CONSTATRE: Risperdal Consta trial of relapse prevention and effectiveness (Protocol No.: RISH-SCH-3001)	2004–2007
Forenap Pharma Phase II/a	Multicentre, double-blind, rising dose parallel group study of the efficacy and tolerability of Ocapiperidone versus Olanzapine in schizophrenic patients (Protocol No.: N3D/FOR-OCA-06)	2004–2005
BMS Phase III/B	Efficacy of Aripiprazole in combination with Valproate or Lithium in the treatment of mania in patients with bipolar I. disorder partially nonresponsive to Valproate or Lithium monotherapy (Protocol No.: CN138-134)	2005–2007
Servier Phase II/a pilot	Safety and efficacy of S331308 versus Risperidone in schizophrenic patients with predominant positive symptoms: a pilot phase II/a international, multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, controlled study (Protocol No.: CL2-33138-007)	2005–2006
Janssen-Cilag Phase III	A randomised, double-blind, parallel-group, comparative study of flexibly dosed Paliperidone palmitate administered every 4 weeks and flexibly dosed Risperdal Consta administered every 2 week in subjects with schizophrenia (Protocol No.: R092670-PSY-3002)	2005–2007
AstraZeneca Phase III	A 6 week international, multicentre, double-blind, randomized, parallel-group, phase III study to evaluate the feasibility of switching from immediate-release Quetiapine Fumarate to sustained-release Quetiapine Fumarate (400 to 800 mg/day) in outpatients with schizophrenia (Protocol No.: D1444C00146)	2005–2006
AstraZeneca Phase III	A 12 week international, multicentre, open label, non-comparative study to evaluate the feasibility of switching any antipsychotic treatment to sustained-release Quetiapine Fumarate in patients with schizophrenia (Protocol No.: D1444C00147)	2005–2006
Eli-Lilly Phase III/b	An Open-label Study of Intramuscular Olanzapine Depot in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder (Protocol No.: F1D-MC-HGKB)	2005–2008
AstraZeneca Phase II/a	A double-blind, randomised, parallel-group, placebo controlled, multicentre, phase II/a study to assess the safety tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ascending multiple oral doses of AZD3480 in schizophrenic patients on stable antipsychotic monotherapy with Quetiapine, Risperidone or Olanzapine (Protocol No.: D3690C00007)	2006–2007
Sanofi-Synthelabo-Aventis Phase III	A double-blind, 6-month, multicentre study evaluating the maintenance of efficacy and the safety of SR58611A versus placebo in patients with general anxiety disorder improved after 12 weeks of open treatment with SR58611A (Protocol No.: LTE5894)	2007–2008
AstraZeneca Phase III	A Multicentre, Double-blind, Randomised-Withdrawal, Parallel-group, Placebo-controlled Phase III Study of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate Sustained Release (seroquel SR) as Monotherapy in the Maintenance Treatment of Patients with Generalised Anxiety Disorder Following an Open-Label Stabilisation Period (Platinum Study) (Protocol No.: D1448C00012)	2007–2008

Közlemények és köszöntések

Szponzor	A kutatás címe	Futamidő
Sepracor Inc. Phase III	A 31-week, efficacy, safety and tolerability study of Eszopiclone 3 mg Co-administered with Venlafaxine in subjects Major Depressive Disorder (MDD) and Co-existing Insomnia (Protocol No.: AVERT 190-062)	2007–2009
Servier Phase III	Az agomelatine hosszú távú hatásossága és biztonságossága generalizált szorongásos zavarban szenvedő, nem depressziós járóbetegeknél. 16 hét nyílt kezelési periódust követő 26 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, párhuzamos csoportú vizsgálat agomelatine-nal (25 mg/nap, vak módon 50 mg/nap dózisra való emelés lehetőségével (Protocol No.: CL3-20098-050)	2007–2009
Janssen-Cilag Phase III	A randomized, double-blind, parallel-group, comparative study of Paliperidone Palmitate (50 mg-Eq) and Risperidone Long-Acting Intramuscular Injection (25 mg) in subjects with Schizophrenia (Protocol No.: R092670-PSY-3006)	2007–2009
Pfizer Phase III	An 8-Week, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of Pregabalin (150-600 mg/day) in the adjuvant treatment of patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD) who have not optimally responded to existing therapies (Protocol No.: A0081103)	2007–2008
Roche Phase II	Randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of the safety and efficacy of RO4917838 in outpatients on olanzapine, quetiapine, risperidone or paliperidone with prominent negative or disorganized thought symptoms (Protocol No.: NN20372)	2008–2010
Lundbeck (IIT) Phase IV	Sertindole, olanzapine és risperidone hatékonyságának összehasonlítása figyelem előtti és figyelemmel kísért neuropszichológiai működések vonatkozásában krónikus szkizofrén betegeken. Kognitív és funkcionális MRI vizsgálat.	2008–2010
Sanofi-Synthelabo-Aventis Phase IV	Comparative efficacy of Amisulpride vs. Risperidone on Cognitive functions in patients with chronic schizophrenia – Phase IV, randomized, open-label, multicentric, comparator controlled study (Protocol No.: AMISU_L_01008)	2008–2009
Eli-Lilly Phase III	Comparison of Two Different Treatment Strategies in Patients with Major Depressive Disorder not exhibiting improvement on Escitalopram treatment: early vs. delayed intervention strategy (Protocol No.: F1J-EW-HMGD)	2009–2010
BMS	A 12-Week, Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study To Mania in Bipolar I Disorder Patients Treated with Valproate or Lithium and in Need of Further Clinical Improvement (Protocol No.: 138-502)	2010–2011
Anxiokit/Accelsiors	Keskenylevelű kasvirág gyökér száraz kivonatának II. fázisú, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú, több vizsgálóhelyes, placebo kontrollált fix dózisú vizsgálata 24 generalizált szorongásos járóbetegben (Protocol No.: ANX001-01)	2010–2012
Lilly/ICON	Post-Injection Syndrome in Patients with Schizophrenia Receiving Olanzapine Long-acting Injection (Protocol No.: F1D-MC-B034)	2010–2016
Forest/ICON	Initiation of agomelatine after antidepressant treatment by SSRI or SNRI in outpatients suffering Major Depressive Disorder. A 3-week, randomised, double then single-blind, controlled, parallel groups, international, multicentre safety study with a 5-week open extension period (Protocol No.: RGH-MD-36)	2010–2012
Janssen	6-month, open label, prospective, multicentre, international, exploratory study of a transition to flexibly dosed paliperidone palmitate in patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral or long-acting injectable antipsychotics (Protocol No.: R092670SCH3010)	2010–2014
Servier	Initiation of agomelatine after antidepressant treatment by SSRI or SNRI in outpatients suffering Major Depressive Disorder. A 3-week, randomised, double then single-blind, controlled, parallel groups, international, multicentre safety study with a 5-week open extension period (Protocol No.: CL3-20098-073)	2010–2012

Szponzor	A kutatás címe	Futamidő
Lilly/ICON	A placebo-controlled, double-blind study of LY2216684 12 mg to 18 mg flexible-dose once daily and LY2216684 6 mg fixed dose once daily as adjunctive treatment for patients with Major Depressive Disorder who are partial responders to selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment (Protocol No.: H9P-MC-LNBQ)	2012–2014
Roche/ Quintiles	Phase III, multi-center, randomized, 12 week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of R04917838 in patients with sub-optimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics followed by a 40 week double-blind, parallel-group, placebo-controlled treatment period (Protocol No.: NN25307)	2011–2014
Roche/ Quintiles	A phase III, multicentre, randomized, 24 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate efficacy and safety of RO4917838 in stable patients with persistent, predominant negative symptoms of schizophrenia related with antipsychotics followed by a 28 week, double-blind treatment period (Protocol No.: NN25310)	2011–2014
Worldwide Clinical Trials Limited	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Parallel Group Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of TC-5619 as Augmentation Therapy to Improve Negative Symptoms and Cognition in Outpatients with Schizophrenia (Protocol No.: TC-5619-23-CRD-003)	2012–2014
Shire (ICON)	The SPD489-323 Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Flexible Dose Titration, Efficacy and Safety Study of SPD489 in Combination with an Antidepressant in the Treatment of Adults with Major Depressive Disorder with Inadequate Response to Prospective Treatment with an Antidepressant (Protocol No.: SPD489-323)	2012–2014
Shire (ICON)	A Phase 3, Open-label, Multicentre, 12-month Extension Safety and Tolerability Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder With Residual Symptoms or Inadequate Response Following Treatment With an Antidepressant (Protocol No.: SPD489-329)	2013–2014
Richter	A randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the efficacy, safety and tolerability of Cariprazine in patients with predominant negative symptoms of Schizophrenia (Protocol No.: RGH-188-005)	2013–2015
ADIR (Servier)	Efficacy and safety of agomelatine (25 mg/day with potential adjustment to 50 mg/day) versus escitalopram (10 mg/day with potential adjustment to 20 mg/day) given orally for 12 weeks in non-depressed out-patients with severe Generalized Anxiety Disorder. A 12-week randomised, double-blind, versus Escitalopram, 2-arm parallel groups, international multicentre study with a 9-month extension period. (Protocol No.: CL3-20098-089)	2013–2015
Merck (MSD)	A randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Double-blind Efficacy and Safety Trial of MK-8931 with a Long Term Double-blind Extension in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease (Protocol No.: MK-89-31-017)	2014–2016
Pierre Fabre	Effects of F17464 in acute exacerbation of schizophrenia (Protocol No.: F17464 GE 201)	2014–2016
Otsuka (INC)	A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of the Safety and Efficacy of Fixed-dose Brexpiprazole (OPC-34712) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults with Major Depressive Disorder With and Without Anxious Distress (Protocol No.: 332-13-214)	2014–2016
ADIR (Servier)	Efficacy and safety of S47445 versus placebo as adjunctive treatment of Major Depressive Disorder in patients with an inadequate response to antidepressant therapy (Protocol No.: CL2-47445-014)	2015–2017
EGRIS	European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial EULAST (ABR49490)	2015–

Szponzor	A kutatás címe	Futamidő
JANSSEN	A randomized, Double-blind, Multicentre, active-controlled Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Treatment-resistant Depression (Protocol No.: ESKETINTRD 3003)	2016–
JANSSEN	An Open-label Long-term Extension Safety Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression (Protocol No.: ESKETINTRD 3008)	2017–
JANSSEN	A Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in the Rapid Reduction of Symptoms of Major Depressive Disorder, in Adult at Imminent Risk for Suicide (Aspire I, Protocol No.: 54135419SUI3001)	2017–2019
ACADIA Phase III	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Pimavanserin for the Treatment of Schizophrenia (Protocol No.: ACP-103-034)	2017–
ACADIA Phase II	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pimavanserin as Adjunctive Treatment for the Negative Symptoms of Schizophrenia (Protocol No.: ACP-103-038)	2017–
ACADIA	A 52-Week, Open-Label, Extension Study of Pimavanserin for the Adjunctive Treatment of Schizophrenia (Protocol No.: ACP-103-035)	2018–

400

Tringer professzor vezette a munkacsoportot 2000 őszétől három évig; ezen idő alatt *Bitter István* a *Simhandl professzor* kapcsán fent említett regionális központi idegrendszeri kutatórészleget vezette, ami lehetőséget teremtett arra, hogy tapasztalatokat szerezzen egy nagy gyógyszercegnél a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban. *Czobor Pál* tanár úr 2005-ben tért vissza a Klinikára, ő 17 évnyi USA-ban szerzett tapasztalattal gazdagította a Klinikát: a New York University és a N.S. Kline Institute for Psychiatric Research kutatója volt, valamint éveket dolgozott a gyógyszeriparban, ahol egy biostatistikai részleget is vezetett. Ebben az időszakban már jelentősen csökkent a pszichiátriában az új gyógyszerjelölt szerek száma; a cégek sorban zárták be központi idegrendszeri kutatási részlegeiket és feltűnő lett a fiatalok érdeklődésének a csökkenése is a pszichofarmakológia iránt a Klinikán (de sajnos máshol is). Az érdeklődés csökkenését sok tényező alakította: az innováció csökkenése ezen a területen; a klinikai oktatási és gyógyítási terhelés növekedése; a „középgeneráció” távozása külföldre, az iparba és a magánpraxisokba; a korszerű technikák (pl. fMRI, PET, farmakogenetika) elérhetőségének a hiánya az Egyetemen a klinikai vizsgálatok számára, a korábban elérhető plazmaszint meghatározások elvesztése az OPAI bezárásakor (2018-tól újra széles körben elérhetővé váltak a

gyógyszerszint meghatározások a Semmelweis Egyetemen); a kutatók által kezdeményezett klinikai gyógyszervizsgálatok körüli hazai nehézségek; s itt megemlítendő, hogy a magánpraxisok nyújtotta kereseti lehetőség sok esetben meghaladja az ipar által szponzorált klinikai vizsgálatokkal töltendő idő honoráriumát.

Az érdeklődés csökkenését egy olyan folyamat is elősegítette, melynek nem vagyunk a végén. Röviden: a gyógyszerek felfedezői és preklinikai és klinikai fejlesztői, akik az iparban dolgoznak, egyre távolabb kerülnek a vizsgálóktól. A cégek („szponzorok”) és a klinikai vizsgálók között a „Contract Research Organization” (CRO)-o/k, a szerződéses kutatási szervezetek tartják a kapcsolatot. E szervezetek egyes munkatársainak semmilyen kapcsolata nincsen a klinikai kutatással, elektronikus csatornákon tartják a kapcsolatot a vizsgálókkal, sokukkal még telefonon sem beszélünk.

A negyed évszázaddal ezelőtti modell történelem: amikor volt egy „monitora” egy vizsgálóhelynek, aki a helyszínen rendszeresen ellenőrizte a dokumentációt, tanácsokkal segítette a vizsgálókat és bármilyen problémával hozzá lehetett/kellett fordulnunk és ő segített annak megoldásában. A vizsgálatokat továbbra is alapvetően a CRO-k koordinálják, azonban számos további vállalkozás is részt vesz a vizsgálat előkészítésében, lebonyolításában és ellenőrzésében.

ben – ezek száma a mi vizsgálatainkban jelenleg 4–7 közötti. Pl. a diagnózis megerősítését és/vagy a bevonási kritériumok ellenőrzését, továbbá az egyes viziteken a pszichometriai skálák (pl. depressziót mérő skálák) kitöltését erre szakosodott cégek által szerződött pszichológusok vagy pszichiáterek végzik telefonon vagy biztonságos internet kapcsolattal működő videocsatornán keresztül. Egyes adatokat a betegek az otthonukban rögzítenek mobil eszközökre, melyek azokat továbbítják. Ezekre a változásokra a betegeket nem mindig könnyű felkészíteni, azonban a nemzetközi tapasztalatok szerint komoly kihívást jelent, hogy az orvosok együttműködjenek az új technológiák által nyújtott lehetőségekkel (pl. 7). A laborleletek ellenőrzését is végezheti egy erre szakosodott cég (egy-egy lelet megbeszélése gyakran több órás levelezést, esetleg telefonbeszélgetést igényel egy pl. Indiában vagy Kaliforniában dolgozó szakemberrel). A vizsgálatokhoz szükséges képzések is egyre kevésbé történnek személyesen – interneten keresztül képződünk, vizsgázunk. Az általunk felvett klinikai adatokat elektronikus adatbázisokba kell bevinnünk már jó ideje, melyeket azonnal ellenőrizni tudnak – ez természetesen nem teszi feleslegessé (sőt!) a vizsgálatokban részt vevő betegek dokumentációjának a pontos vezetését. A monitorozás már nem teljeskörű, ami megteremtette a fokozott belső ellenőrzés igényét: pl. automatikusan is ellenőrizhetővé váltak a vizsgálati dokumentációk („technically assisted pre-analysis of electronic Case Record Forms [eCRF]”) vagy a monitorozás szelektív válnásával a nagyobb kockázatú folyamatok válogatott ellenőrzésére szorítkozik csak a monitorozás („risk-based Source Data Verification (SDV)”). A „risk based monitoring” természetesen nem csökkenti, hanem növeli a vizsgálók felelősségét és munkaterhelését. Ezeket és az ehhez hasonló változásokat az tette szükségessé, hogy az új gyógyszerek fejlesztésének klinikai fázisai túl sok időt vettek igénybe és a költségük sokkal gyorsabban nőtt, mint a gyógyszer fejlesztő cégek bevételei az új gyógyszerekből. Az ipar által bevezetett változások több terhet rónak a vizsgálókra, azonban eredményesek: kevesebb vizsgálatot ugyan-

annyi vagy több gyógyszert regisztrált tavaly mind az európai (EMA 2018: 42 új gyógyszer, 84 pozitív vélemény), mind az amerikai (FDA 2018: 59 új gyógyszer) gyógyszerhatóság. Kialakulóban vannak a booking.com-hoz hasonlítható cégek a klinikai vizsgálatok területén is: az egyes vizsgálatokba potenciálisan bevonható betegeket az erre szakosodott cég elektronikusan detektálja az egészségügyi ellátók adatbázisában és közvetíti az érdeklődő cégeknek. Ennek természetes hozadéka, hogy nagy adatbázisok jönnek létre, melyek versenytársaivá válnak a jelenleg monopolhelyzetben levő nagy biztosítói/állami/országos adatbázisoknak.

A 2000-es évektől a dupla vak, randomizált, kontrollált vizsgálatok mellé felzárkóztak először a nagy, beavatkozással nem járó vizsgálatok („observational studies”), majd az adatbázisok segítségével készült, „valódi betegek” adatain alapuló „real world study”-k. Ezek a vizsgálatok egyre inkább befolyásolják az irányelveket és a döntéshozókat is. Szerencsére mi mindkét területen (beavatkozással nem járó és „real world” vizsgálatok) tartottuk a lépést (pl. 8–10). *Czobor és mtsai* hivatkozott *European Psychopharmacology*-ban 2015-ben megjelent közleménye szerepelt a 2016-os ECNP-nek azon a szimpóziumán, mely szakterületünk előző évi 4 legjelentősebb közleményével foglalkozott. A jelenlegi orvosegyetemi képzés elégtelen arra, hogy a nagy adatbázisok elemzésével kapcsolatos együttműködésekben a fiatal orvosok részt, vagy elemeiben részt tudjanak venni. Ez a terület együttműködést kíván, pl. a nagy adatbázisok kezelésében járatos szakemberek, biostatistikusok, farmakológusok, epidemiológusok, klinikusok között, és komoly kihívást jelent az egyetemi informatikai infrastruktúrát fejlesztő és működtető döntéshozók számára is.

Több kérdés tárgyalása is ide kívánkozna még, azonban már csak kettőről írunk. Az esketamine orrspray klinikai vizsgálata több új kérdést vetett fel. Az egyik az, hogy eddig minden vizsgálatban kizárási kritérium volt az öngyilkossági veszély, most pedig erre terveztek vizsgálatot az esketamine orrspray-vel; a másik az, hogy bár a ketamin szerepel a WHO „Model List of Essential Medicines” listáján, mint a világ egy

jelentős részén nélkülözhetetlen anesztétikum (11), többször is fenyegette a betiltás. Az FDA 2019 márciusában engedélyezte az esketamine orrspray forgalmazását – licenc-szel rendelkező orvosi praxisokban és klinikákon – terápia-rezisztens depresszió indikációval. Ezzel egy pszichedelikus szerrel bővült a pszichiátriai farmakoterápia, ugyanakkor ezeket a szereket nem oktatjuk az egyetemen, és a pszichedelikus szerekekkel kapcsolatos korszerű kutatási eredmények is csak szűk körben ismertek. A kérdés aktualitását mutatja, hogy a 2020-as madridi EPA kongresszus programjában szerepel egy szimpózium a pszichedelikus szerekről, melyet az EPA két szekciója – a Pszichofarmakológiai és az Addiktív Viselkedések szekció – közösen szervezett, és az ECNP 2020-as bécsi kongresszusának tervei között is szerepel egy kurzus a pszichedelikus szerekről. A mi csoportunk ezt

is „meglépte”: mind a terápia-rezisztens depresszió (12), mind az akut szuicid rizikó kezelése terén, mely utóbbinak *Réthelyi János* volt a vizsgálatvezetője. A szakmánknak fel kell készülnie arra, hogy az esketamine-t adekvátan tudjuk alkalmazni és arra is, hogy további pszichedelikus szerekek jelenhetnek meg a terápiai palettán.

A diéta szerepe az agy működésében és a „bél-agy” tengely vizsgálati adatai olyan tényekkel szembesítettek minket, melyek nem ignorálhatóak. Ugyanakkor a pszichiátriai betegségek kezelésében való szerepükről rendkívül keveset tudunk. A klinikai vizsgálatokat végző csoportok alkalmasak arra, hogy megfelelő vizsgálatokkal (pl. dupla vak, kontrollált, randomizált) ellenőrizzünk a gyenge evidenciával rendelkező, de biztató leleteket, vagy kiderítsük, hogy hatásos vagy hatástalan, sőt esetleg káros egy-egy diéta alkalmazása a betegeinknél.

Irodalom

- 1751/2017. (X. 27.) Korm. Határozat. Magyarország klinikai vizsgálatokban való részvételét támogató, versenyképességét növelő intézkedésekről. https://net.jogtar.hu/getpdf?docid=A17H1751.KOR&targetdate=fffff4&printTitle=1751/2017.+%28X.+27.%29+Korm.+hat%C3%A1rozat&referer=http%3A//net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi%3Fdocid%3D00000001.TXT utolsó megtekintés: 2019.07.16.
- BITTER I (szerk.): Tízezer vegyülettől a hatékony gyógyszerig – az alaputatástól a klinikai vizsgálatokig. <https://tudomany.hu/cikkek/tizezer-vegyulet-tol-a-hatekony-gyogyszerig-az-alaputatastol-a-klinikai-vizsgalatokig-109461> utolsó megtekintés: 2019.07.16
- LEPINE JP, ALTAMUR AC, ANSSEAU M, GUTIERREZ JL A, BITTER I, LADER M, WAINTRAUB L: Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study. *Hum Psychopharm Clin*, 16(3), 2001;219–227.
- MELTZER HY, ALPHS L, GREEN AI, ALTAMURA AC, ANAND R, BERTOLDI A ET AL (2003): Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiat*, 60(1), 2003;82–91.
- Randomized, double-blind, placebo-controlled study of F17464, a preferential D3 antagonist, in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia.
- BITTER I, LIEBERMAN JA GAUDOUX F, SOKOLOFF P, GROG M, CHAVDA R ET AL: Neuropsychopharmacology. 2019 Mar 1. doi: 10.1038/s41386-019-0355-2. [Epub ahead of print]
- SPANIEL F, NOVAK T, BANKOVSKA MOTLOVA L, CAPKOVA J, SLOVAKOVA A, TRANCIK P ET AL: Psychiatrist's adherence: a new factor in relapse prevention of schizophrenia. A randomized controlled study on relapse control through telemedicine system. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 22(10), 2015;811–820.
- BITTER I TREUER, T, DYACHKOVA Y, MARTENYI F, MCBRIDE M, UNGVARI G S: Antipsychotic prescription patterns in outpatient settings: 24-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(3), 2008;170–180.
- CZOBOR P, VAN DORN RA, CITROME L, KAHN RS, FLEISCHHACKER WW, VOLAVKA J: Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(8), 2015;1158–1166.
- BITTER I, CZOBOR P, BORSI A, FEHÉR L, NAGY BZ, BACSKAI M ET AL: Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. *Eur Psychiat*, 45, 2017;97–103.
- WorldHealth Organization: 20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?ua=1> utolsó megtekintés: 2019.07.16.
- DALY EJ, TRIVEDI MH, JANIK A, LI H, ZHANG Y, LI X, LANE R, LIM P, DUCA AR, HOUGH D, ZAJECKA J, WINOKUR A, DIVACKA I, FAGIOLINI A, CUBALA WJ, BITTER I, BLIER P, SHELTON RC, MOLERO P, MANJI H, DREVETS WC, SINGH JB, THASE ME: Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 2019 Jun 5. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189. [Epub ahead of print]