



# A favipiravir-ügyirat

**R**émhírterjesztés büntettének gyanúja miatt feljelentést tett az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) arra hivatkozva, hogy különböző internetes médiумokban félrevezető állításokat tartalmazó cikkek jelentek meg a favipiravir hatóanyagú gyógyszerekről.

„A cikkekben közölt állítások a favipiravir hatóanyagú gyógyszerek hatásosságát kérdőjelelik meg, melynek következtében a koronavírus-járvány elleni védekezés eredményességét is akadályozhatják, és alkalmasak lehetnek arra, hogy a betegek bizalma a gyógyszerekben és a gyógyszer által kiváltott gyógyhatásban megrendüljön” – fogalmaztak a közleményben.

A rémhírterjesztés súlyos vád. Mivel az ügy jogi vonatkozásaihoz nem értünk, azzal nem foglalkoznánk, hogy ez a vád vajon megalapozott-e. Sokkal érdekesebb kérdés, hogy mi a helyzet a favipiravir hatásosságával.

## Favipiravir: beugró főszereplő

A favipiravir közel egy éve része a Covid-19 terápiájának hazánkban. 2021 márciusában, amikor forgalomba került, nem volt más, igazán hatásos, a beteg otthonában is alkalmazható kezelése a vírushatásnak. A favipiravir volt az első szer, amelyet nem a súlyos betegek kezelésére használtak, hanem már a fertőzés kezdetén, a fertőzés kimutatását vagy a tünetek megjelenését követően.

A favipiravir az influenza kezelésére kifejlesztett gyógyszerhatóanyag, amely hatását az RNS-dependens RNS-polimeráz enzim gátlásával fejt ki. Ez az enzim szükséges a koronavírus szaporodásához, az emberi szervezet sejtjeinek működéséhez azonban nem. Amikor forgalomba került, az akkor rendelkezésre álló néhány klinikai vizsgálat arra utalt, hogy a favipiravir a koronavírus-fertőzés kezelésére is alkalmas lehet. Ugyan a vizsgálatok elemzése alapján a hatásosság nem volt kiemelkedő, egyéb, céltartan koronavírus-ellenes hatóanyag híján mégis a betegek kezelésének értékes eszközeként tekintettek a favipiravirra. Az Emberi Erőforrások Minisztériumát (EMMI) vezető miniszter 2021 márciusában jelentette be, hogy a favipiravir a frissen diagnosztizált betegek korai kezelésére alkalmazható. Az EMMI akkori közleménye szerint a favipiravir felírásán emberéletet menthetnek, amiben volt is igazság: viszonylag kis víruskoncentráció esetén (kezdődő fertőzésben) a szervezet favipiravirral jobb eséllyel „veheti fel a harcot” a fertőzés ellen.

## Színre lép a Paxlovid

Az azóta eltelt időben történt egy s más. A friss fertőzöttek kezelésére például az Európai Unióban is forgalomba került a Paxlovid nevű kombinációs Covid-gyógyszer, amely a favipiravirhoz hasonlóan szintén szájon át szedhető és alkalmazása nem igényel kórházi kezelést. A Paxlovid egy kombinációs készítmény, amely két összetevőt tartalmaz: egyik komponente a PF-07321332 kódjelű vegyület, amelyet úgy tervez-



tek, hogy gátolja a SARS-CoV-2-3CL proteáz aktivitását; a koronavírusnak szüksége van erre az enzimre a szaporodáshoz. A szer másik összetevője a ritonavir nevű, AIDS-terápiában használt gyógyszerhatóanyag, amely nem elsősorban vírusellenes hatása miatt része a szernek, hanem azért, mert lassítja a PF-07321332 lebomlását. Így a fő hatóanyag hosszabb ideig, magasabb koncentrációban marad aktív a szervezetben, vírusellenes hatása jelentősebb.

tek, hogy gátolja a SARS-CoV-2-3CL proteáz aktivitását; a koronavírusnak szüksége van erre az enzimre a szaporodáshoz. A szer másik összetevője a ritonavir nevű, AIDS-terápiában használt gyógyszerhatóanyag, amely nem elsősorban vírusellenes hatása miatt része a szernek, hanem azért, mert lassítja a PF-07321332 lebomlását. Így a fő hatóanyag hosszabb ideig, magasabb koncentrációban marad aktív a szervezetben, vírusellenes hatása jelentősebb.

## Komoly kihívó

A Paxlovid hatásosságának vizsgálata során megállapították, a Covid-19-hez kapcsolódó kórházi kezelés vagy bármilyen okból bekövetkező halálozás kockázata 89%-kal csökkent a kezelték körében a placebohoz képest. A Paxlovidot kapott betegek 0,8%-a került kórházba vagy halt meg a vizsgálat megkezdését követő 28. napig, szemben a placebót kapott betegek 6,3%-ával. Ezeket az eredményeket azoknál mutatták ki, akiknél a kezelést korán, a tünetek megjelenését követő öt napon belül kezdték alkalmazni. Laboratóriumi vizsgálatok alapján az európai gyógyszerhatóság azt feltételezi, hogy az omikron vírusvariáns ellen is hatásos lehet.

Ha a Paxlovid hosszú távon is ilyen hatékonyak bizonyul, és biztonságosságával kapcsolatban sem merülnek fel kételyek, nehéz lesz labdába rúgni mellette. Jelenleg a Paxlovid számít a korai Covid-19 referenciakezelésnek: ha egy új szer sikerrel szeretne piacra lépni, hatásosságban és biztonságosságban meg kell közelíteni vagy haladnia ezt a gyógyszert. A nagy reményekkel indult molnupiravir épp ezért kerülhet nehéz helyzetbe: a hatásosságát tanulmányozó vizsgálat eredményei szerint a kórházi kezelésre nem szoruló, enyhe vagy közepes tünetekkel járó Covid-19-ben szenvedő felnőtt betegek körében a szer mintegy 50%-kal csökkentette a kórházi kezelés vagy halálozás kockázatát, ami elmarad a Paxlovid hatásosságától. Az USA gyógyszerhatósága ráadásul jelezte, hogy a gyógyszer (hatásmechanizmusával összefüggő) potenciális csont-, porc-, embrió- és magzatkárosító hatásával kapcsolatos aggályokat tisztázni kell. A molnupiravir engedélyezési beadványa az Európai Gyógyszerügynökség asztalán fekszik, de végleges döntés még nem született.

## Szükség van még favipiravirra?

Ezeknek a fejleményeknek a fényében kérdés: mit ér ma a favipiravir? Mennyivel tudunk többet a hatásosságáról, mint egy éve? Megüti-e azt a szintet, ami alapján ma is helye van a gyógyászatban?

A kérdés megvitatásához a nyilvánosan elérhető klinikai adatokat tudjuk felhasználni. Tudni való, hogy a gyógyszerek engedélyezésénél nem csak a nyilvánosan elérhető, tudományos cikkben közzétett vizsgálatok eredményei használhatóak fel. Előfordul, hogy a gyártók a végrehajtott vizsgálatok egy részét nem publikálják, viszont a gyógyszer-engedélyezési dokumentáció részeként a hatóság rendelkezésére bocsátják, amely ezeket is számításba veszi a döntésnél. Épp ezért a nyilvánosan elérhető adatok alapján alkotható kép nem teljes – ugyanakkor az is igaz, hogy ha egy szerről csak pozitív vagy csak negatív kimenetelű



vizsgálatok vannak, az összképen a nyilvánosságra nem hozott adatok vajmi keveset módosítanak.

## A metaanalízisek szerepe az értékelésben

Gyakori, hogy egy gyógyszerrel kapcsolatban pozitív és negatív kimenetelű vizsgálati eredmények egyaránt rendelkezésre állnak. Mi a helyzet akkor, ha három vizsgálat szerint hatásos, de másik három szerint nem? És mi van akkor, ha három szerint hatásos, kettő szerint hatástalan, de utóbbi kettőben több beteg vett részt? Az ilyen jellegű kérdések tisztázására alkalmasak (többek között) a metaanalízisek. A metaanalízisekben már elvégzett klinikai vizsgálatok adatait egyesítik és elemzik újra egységes szempontok alapján arra törekedve, hogy kiküszöböljék az eredeti vizsgálatok gyengeségeiből adódó torzítást. A cél: minél nagyobb adattömeg alapján minél objektívebb képet alkossunk a hatásságról. A metaanalízisek további jellemzője, hogy a gyengeségek elkendőzése helyett éppen arra mutatnak rá, hogy mik a következtetések hiányosságai.

## Mérlegen a favipiravir

A favipiravirral az elmúlt egy évben elég sok vizsgálatot végeztek, ezek egy része pozitív, mások negatív végkicsengéssel zárultak. Ezek eredményeiből több metaanalízis is készült. A következőkben ezek konklúzióit foglaljuk össze röviden.

Az első, 2020 szeptemberében közölt metaanalízis mindössze három vizsgálat összefoglalásán alapította meg, hogy a betegség 14. napján a favipiravirral kezelték jobb állapotban voltak, mint a más kezelésben részesültek (a „más kezelés” az egyes vizsgálatokban különböző szereket, pl. vírusellenes lopinavirt/ritonavirt, arbidolt, illetve ezek kombinációját jelentette). Egyéb mutatók (pl. vírusmentessé válás, lélegeztetés szükségessége) tekintetében nem volt különbség a kezelések között.

A következő metaanalízis négy vizsgálat adatai alapján (amelyek részben átfedtek az előzőbe bevontakkal) állapította meg, hogy a favipiravir valamivel hatásosabban segítette a gyógyulást, mint az egyéb terápiák (amelyek az előző esethez hasonlóan különbözőek voltak). Az egyéb mutatókban (vírusmentessé válás, tünetek mérséklődése a 7–14. napon) nem volt különbség a csoportok között.

Az idő múlásával az elemzés alá vonható vizsgálatok száma gyarapodott. Az a metaanalízis, amelynél az adatgyűjtés 2020 decemberében zárult, már kilenc klinikai vizsgálaton alapul. A favipiravir-csoportban a kontrollcsoporttal szemben jelentős *klinikai javulást* mutattak ki hétnapos kórházi kezelést követően. Itt súlyosabb állapotú betegeknek adták a szert, mint akik Magyarországon rutinszerűen kapják. A *vírusmentessé válók aránya* a kezelést követő 14. napon nem volt jelentősen nagyobb a favipiravir-csoportban, mint a kontrollcsoportban (szakkifejezéssel élve statisztikailag nem volt szignifikánsan nagyobb). Ugyanez érvényes az oxigénterápia szükségessége és az intenzív osztályra kerülést illetően, valamint a halálozási arány esetén is.

Egy újabb metaanalízisben öt klinikai vizsgálat alapján állapították meg, hogy a kezelés megkezdése utáni 7. napon nagyobb volt a *vírusmentessé válók aránya* a favipiravir-csoportban, mint a kontrollcsoportban, de a 14. napra ez a különbség eltűnt. A *klinikai javulás* (azaz a tünetek enyhülése) a 7. és a 14. napon is jelentősebb volt a favipiravir-csoportban.

A legfrissebb metaanalízisben a 2021 júniusáig összegyűjtött klinikai adatokat elemezték. Ebbe tizenkét vizsgálatot vontak be,

ahol a halálozásra és a mesterséges lélegeztetésre szorulóknak arányára kifejtett hatást vizsgálták. Az elemzés nem talált különbséget a favipiravir és az egyéb standard terápiák között.

## Mit mondanak nekünk ezek az eredmények?

A konklúzió nem fogalmazható meg egy tómondatban, de semmiképpen sem az, hogy a favipiravir semmit nem ér. Ennek több oka van, egyebek között az, hogy a favipiravirt minden esetben valamilyen hatásosnak vélt kezeléshez hasonlították. Azt nem tudhatjuk, hogy placebohoz (hatóanyagot nem tartalmazó kezeléshez) képest mire lenne képes, mint ahogy azt sem, hogy a kezeltlen betegekhez képest mennyivel lennének jobbak a favipiravirral kezelték adatai. Ez valószínűleg sosem fog kiderülni, mivel etikai és emberességi okokból ilyen vizsgálatok nem végezhetőek. Persze nagy a kísértés a summás kijelentésekre (van, aki nem is tud ellenállni), de érdemes azt is észben tartani: a legtöbb gyógyszer, így a favipiravir hatásossága nem diszkrét, hanem folytonos változókkal írható le. Magyarra fordítva: nem a hatásos/hatástalan a két opció, hanem a maximális hatás és a hatástalanság közötti skála mindegyik „színárnyalata” előfordulhat. A favipiravir ezen a skálán jelenleg a nagyon pasztell színek között található. A gyógyszerek értéke sosem abszolút: mindig az azonos célra használható egyéb szerekekhez hasonlítják. Ami tavaly bíbornak tűnhetett, az ma talán már csak halvány bézs.

Ennek megfelelően azt sem állíthatjuk, hogy a favipiravir a világ leghatásosabb Covid-gyógyszere. Baj is lenne, ha így lenne. Remélhetőleg jönnek nála sokkal jobbak, hatásosabbak, ez a gyógyszerkutatásban teljesen normális. A tudományos szaklapok tízezerszámra tartalmaznak olyan cikkeket, amelyek arról szólnak: az egyik, már forgalomban lévő gyógyszernél alkalmasabb, értékesebb egy másik. Ezeknek a cikkeknek a szerzőit nem ijesztgetik, nem fenyegetik, sőt, elismerést kapnak munkájukért, ami a gyógyszerkutatás egyik hajtóereje.

## A bizalom alapja

Mivel nem tudni, pontosan milyen írás miatt és kit jelentett fel az OGYÉI, nehéz megítélni, mennyire jogos és arányos a reakció. A Magyar Tudományos Akadémia februárban kiadott tájékoztatása mindenesetre rögzíti: bár a favipiravir hatásosságáról folytatható tudományos vita, elkerülendő, hogy hatósági eljárás induljon tudósoknak a sajtóban vállalt szakmai véleménye miatt, ugyanis ez nagyon rossz hatással lenne a tudományos közösség tagjaira.

A hatóságok, állami szervek az alapfeladataik jó ellátásával tehetik a legtöbbet a betegek bizalmáért. Transzparens működéssel, a betegek számára is érthető tájékoztatók közzétételével a Covid-dal kapcsolatban – erre számos nagyon jó nemzetközi gyakorlat létezik. Természetesen ez nem elsősorban és nem csak az OGYÉI feladata, viszont úgy tűnik, hazánkban ezeket a feladatokat egyelőre egyetlen hivatalos intézmény sem érzi igazán magáénak.

## Csupor Dezső

■ *Talán az MKE a helyzet tisztázásához nem, de az olvasók és az érdeklődők további tájékoztatásához igyekezett hozzájárulni február 16-i rendezvényével (lásd a híreket), amelyen Keserű György Miklós és Kacsovics Imre gyógyszerkutató szakemberek tartottak érdekesítő előadást a Covid-elleni szerek hazánkban folyó kutatásáról. Előadásukban kitértek a fenti cikkben említett három szer kémijára és hatásmechanizmusára is. (A felelős szerkesztő)*