



Orális inzulin vakcina fejlesztése az I-es típusú diabétesz (T1D)
kialakulásának megelőzésére gyermekekben

Klinikai fejlesztési tervek
Komplex Európai Gyermek Program Kialakítása

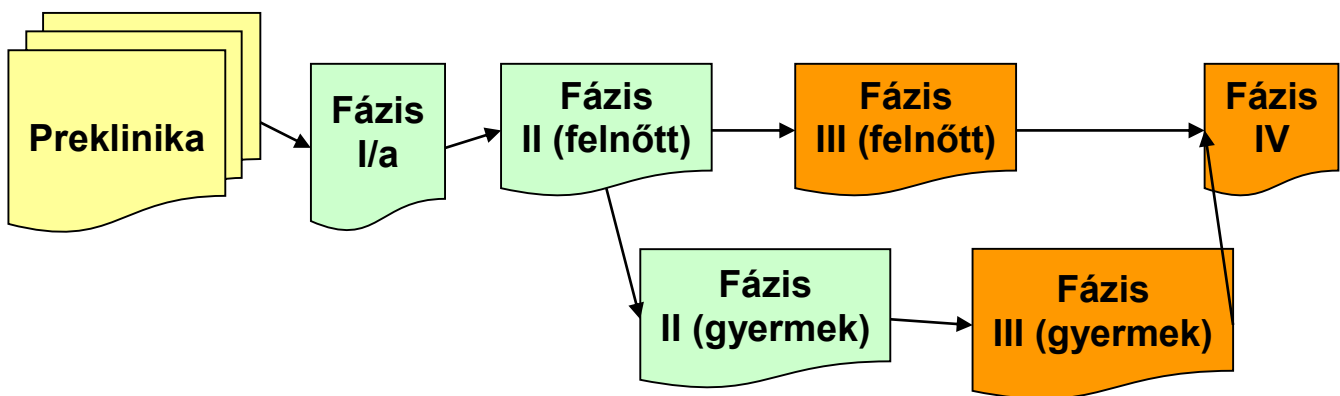
Debreceni Egyetem

GINOP-2.3.4-15-2016-00002

A preklinikai fejlesztési lépések sikeres befejezését és kiértékelését követően kerülhet sor a humán fejlesztés kivitelezésére. Ehhez mindenképp a felügyelő hatóságnál kell kezdeményezni az engedélyezést, vagyis EU terminológiával CTA-t (Clinical Trial Application) kell benyújtani.

Elméletileg a humán fejlesztés első lépése lehetne egy összevont Fázis I-II jellegű klinikai vizsgálat. Tekintetbe kell venni azonban, hogy inzulin orális bevitelével kapcsolatban jelenleg igen kevés szakirodalmilag megalapozott információval rendelkezünk. Ezen túlmenően az inzulin sikeres felszívódása esetén nem csupán a jelen fejlesztés szempontjából kívánatos terápiás hatás (vagyis az immunrendszerre gyakorolt kedvező hatás), hanem az inzulin vércukorháztartásra gyakorolt hatása is megjelenhet, ezért legcélszerűbb a humán fejlesztést klasszikus módon, azaz egészséges önkéntesek bevonásával végrehajtott humán I/a fázisú klinikai vizsgálattal kezdeni.

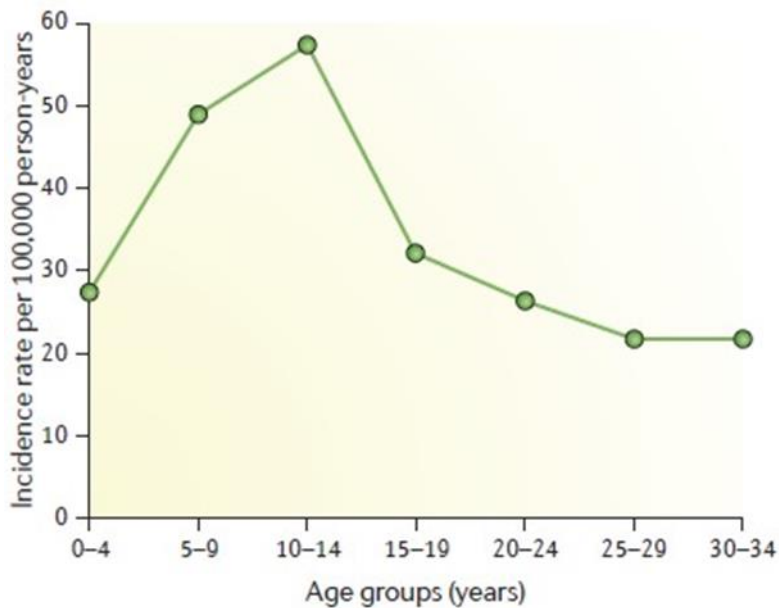
A klasszikus lineáris fejlesztési séma a jelen esetre alkalmazva vázlatosan a következő:



A fejlesztés tervezésének jelenlegi szakaszában a fázis III és Fázis IV vizsgálatok (az ábrán barna háttérrel jelennek meg) tervezése még nem indokolt, mivel azokra csak a korai humán fejlesztés sikeres befejezése, és a fejlesztési hipotézis igazolása után kerülhet sor.

A T1D minden fázisában lehet terápiás értéke az orális inzulinnal antigénspecifikus toleranciát indukáló kezelésnek. A már leadott fejlesztési tervben részletesen ismertettük a lehetséges klinikai fejlesztési fázisokat.

A T1D második fázisában lévő betegeket nagy hatékonysággal azonosítani lehet az autoantitestek (≥ 2) jelenléte és a diszglykémia (OGTT) alapján. A tünetek megjelenése előtt a betegek azonosítása szűrővizsgálatot igényel. A T1D-es betegek leszármazottjai közt 5%-ban alakul ki később T1D ezért köztük hatékonyabb a szűrés, de az így azonosítható esetek száma messze nem elegendő egy klinikai vizsgálat számára. Az alábbi ábra a T1D incidenciáját mutatja a kor függvényében. A görbe csúcsa 10-12 év köré esik, ezért az 1-2 fázisú betegek kimutatására 10 éves kor alatt kínálkozik a legnagyobb esély.



Forrás: The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden. Rawshani A et al. Diabetologia. 2014 Jul;57(7):1375-81.

Magyarországon évente 200-250 új T1D jelenik meg gyermekkorban és ennek mintegy fele 10 éves kor előtt.

2-7 éves, T1D predispozícióval rendelkező gyerekek követése esetén a T1D legnagyobb megjelenési valószínűsége beleesik egy még tolerálható öt éves követési időbe. A teljes 2-7 éves korcsoport mintegy 420.000 fő Magyarországon. Közülük a rendelkezésre álló adatokon alapuló szimulációs számítások szerint várhatóan 1200-nál alakul majd ki T1D, és kb. 300 gyereknél ez 12 éves koruk előtt következik be. Az 1-2 stádiumú T1D-es betegeket csak szűréssel lehet megtalálni, gyerek populációs szűrések a vizsgálatok 0,3%-ban mutatnak ki szigetsejt ellenei autoantitestet (2-5 éves korcsoport). A két autoantitestet hordozó gyerekek mintegy 20%-ában alakult ki diabétesz 5 éven belül. A β -sejt működés zavara alapján a kiválasztási arány javítható, de ez azzal jár, hogy a szűrés hatékonysága becsülhetően a felére csökken, ha 50%-os diabétesz megjelenést várunk a kiválasztott csoportban 5

éven belül. Tehát 100 potenciális vizsgálati jelölt kiválasztásához kb. 66.000 gyerek szűrését (autoatitist, OGTT) kell elvégezni.

A harmadik fázisú T1D-es betegek a tünetek alapján már azonosításra kerültek. A csoport legnagyobb hátránya, hogy az **általános nézet szerint** a tünetek megjelenésekor, évekkel az immunológiai folyamat elindulása után **a betegekben már kevésbé váltható ki immunológiai tolerancia**. A patológiás elváltozások a betegség tartamával arányosan halmozódnak (pl. epigenetikai változások jelennek meg), ami jól magyarázhatja a csökkent terápiás érzékenységet.

A már diabéteszes betegek esetén a kezelés hatásának megítélését nehezíti, hogy a tünetek megjelenésekor a β -sejtek jelentős része már elpusztult és az inzulintermelés helyreállításához a β -sejtek proliferációja is szükséges az autoimmunitás felfüggesztése mellett. Az inzulinkezelés miatt az immunológiai kezelés hatását csak az inzulinigény és a C-peptid szint változása alapján lehet mérni. Az immunológiai hatás egyszerűen becsülhető az autoantitestek mennyiségi változása és a T_{reg} limfociták számának változása alapján. Ugyancsak bonyolítja a hatás megítélését, hogy a diabétesz diagnosztizálását követően inzulinkezelés mellett, vagy akár a nélkül is, mintegy az esetek felében a betegek állapota átmenetileg javulást ("honeymoon period") mutat. A már diabéteszes betegek esetén a β -sejt funkció kismértékű javulásának lehet értékes eredménye, mert az exogén inzulin mellett hozzásegíthet az egyenletesebb egész napi glukózsint fenntartásához, aminek hosszú távon a szövődmények csökkenése lehet az eredménye.

Az immunológiai tolerancia kialakulását igen jelentősen befolyásolhatja a tolerancia kiváltására alkalmazott antigén mennyisége. A rágcsálóban hatékony antigén mennyisége alapján csak nagy kockázattal választható egyetlen humán dózis, ezért legalább két human antigén dózis vizsgálata kívánatos.

A CD-3 ellenes antitestek legalább két évvel késleltetni tudják a humán T1D megjelenését. Ezért egy új prevenció célú eljárástól legalább ez a hatékonyság elvárható, hogy terápiás értéke legyen.

Ezekből a feltételekből – a kontroll csoportban 5 év alatt 50%-os diabétesz megjelenése, a kezelt csoportban 2 évet késik a megbetegedés – a sikeres vizsgálathoz szükséges esetszám 25-27 betegnek adódik karonként, hogy a placeboval és orális inzulinnal kezelt csoportok közt $p < 0,05$ megbízhatósággal különbséget tudjunk tenni.

Ez azt jelenti, hogy két inzulin dózis esetén 75-80 beteget kellene bevonni a vizsgálatba, ami mintegy **50 ezer gyerek szűrését** igényli. Debrecen körzetében mintegy egymillió ember él, a 2-5 éves korcsoport nagysága mintegy 70.000 fő. Ez azt jelenti, hogy szinte a teljes korcsoport vizsgálatára szükség lenne abban az esetben is, ha extrém magas a hajlandóság a vizsgálatban való részvételre. Az alacsony vizsgálati hajlandóság ugyanakkor valószínű, mivel a gyerekek még nem mutatnak klinikai

tüneteket, nem betegek, ezért a szülők nem szívesen teszik ki a gyerekeket vizsgálati fázisban levő gyógyszerrel folytatott kezelésnek, különösen akkor, ha a családban nincs T1D-es beteg. Alacsonyabb vizsgálati hajlandóság esetén Debrecen méretű város vonzáskörzete nem elégséges a szükséges betegszám megtalálására.

Ugyanakkor létező gyakorlat a gyerekek T1D rizikójának szűrése. A Helmholtz Zentrum Münchenben vezette be a világon először gyerekek T1D rizikójának nagy volumenű szűrését az autoantitestek alapján, és 2015-19 közt több, mint 90.000 vizsgálatot végeztek. Figyelembe véve a nagy volumenű vizsgálat rendkívüli költségét, célszerűbbnek látszik a klinikai vizsgálatokkal egy már működő szűrőrendszerhez csatlakozni, mint a vizsgálatok céljából új vizsgáló rendszert alapítani.

Jelenleg nincs klinikai vizsgálat, ami irányadó lenne a várható hatékonyságra. A preklinikai vizsgálatok eredményeire lehet alapozni majd a vizsgálatot. A vizsgálat célozhatja az inzulintermelés részleges helyreállítását legalább 3 évig. Rövidebb idejű, vagy kisebb hatásnak nincs terápiás értéke, ha a beteg úgymint inzulin kezelésen van. Legjobb esetben is csak a betegek egy része fog reagálni a kezelésre. Amennyiben a kezelt betegek 25%-ban látunk javulást és placeboval kezelt betegeken ez az arány négyszer kisebb, akkor karonként 30-40 beteg esetén értékelhető lehet a vizsgálat. Amennyiben a kezelésre reagáló betegek aránya ennek a fele, akkor karonként 80-100 beteg esetén várhatunk csak kimutatható hatás.

Ennek alapján egyedül Magyarországon nem lehet klinikai fejlesztést kivitelezni, ehhez nemzetközi vizsgálatot kell végezni. Ez az egyik legfontosabb konklúzió, amit a kutatásokból megismertünk. Egy ilyen program megvalósítása azonban fontos lenne a diabetes prevenciója szempontjából, és nemzetközi összefogással megvalósítható. A gyermek klinikai vizsgálatok számának és hatékonyságának erősítésére az Európai Unió létrehozott egy Páneurópai Gyermekgyógyászati vizsgálati hálózatot (c4c – connect for Children - <https://connect4children.org/>), melynek magyarországi HUB-ja a Gyermekgyógyászati Klinikai Vizsgálói Hálózat – www.mcrn.hu. A magyarországi szervezeten keresztül felvettük a kapcsolatot a C4C hálózat tagjaival. Van érdeklődés, szándék, és beteganyag egy ilyen összefogással elvégzendő klinikai program iránt. Az előzetes tárgyalások alapján 6 hónapon belül fel szeretnénk építeni egy klinikai fejlesztési programot, melyben páneurópai szinten tudjuk szűrni a potenciálisan beteg gyermekeket, így a klinikai fejlesztés végrehajthatóvá válik. A klinikai fejlesztés volumene túlmutat jelen pályázat forrásain, de ezzel a munkával egy olyan klinikai program alakul ki, melyhez további uniós forrásokat is be lehet vonni. Ennek érdekében a munkánk scope-ját érdemes lenne módosítani, és így a pályázat lezárásáig egy komplett európai klinikai program előkészítése meg tudna valósulni. Ehhez kérjük a szerződésünk módosítását a kutatási eredmények alapján.

A fenti fejlesztési tervhez kapcsolódó szakirodalmi hivatkozások külön dokumentumban találhatóak.