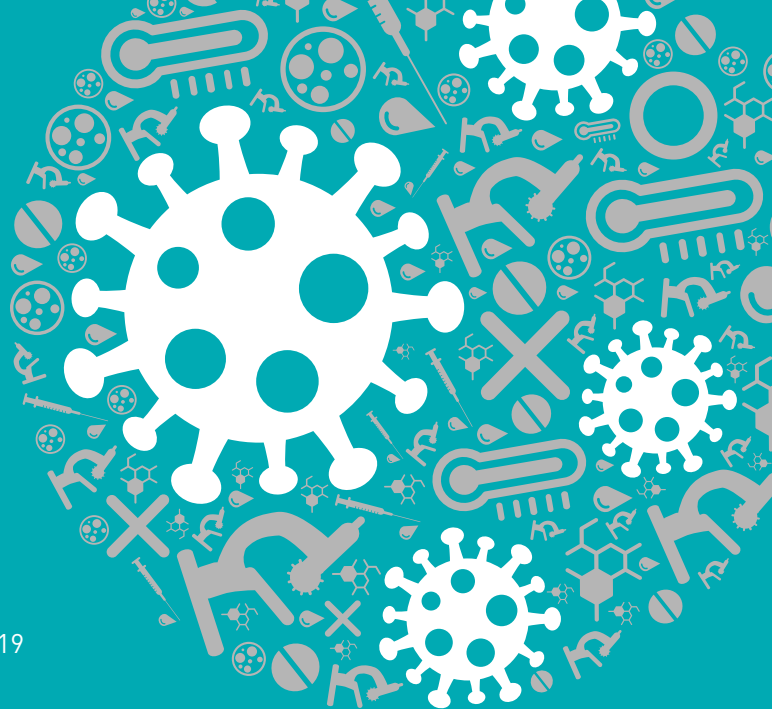


LEMBARAN FAKTA PENYELIDIKAN COVID-19

AKADEMI SAINS MALAYSIA (ASM)

ASM adalah badan berkanun yang terdiri daripada para saintis terkemuka Malaysia yang dilantik atas sumbangan mereka kepada bidang sains. Dalam mengharungi situasi ketidakpastian yang belum pernah terjadi disebabkan pandemik Covid-19, ASM telah menubuhkan *Special Interest Group* (SIG) COVID-19 yang terdiri daripada Felo Akademi, *Young Scientists Network* (YSN-ASM) dan *Top Research Scientists Malaysia* (TRSM) yang merupakan kumpulan pakar ASM untuk menilai hasil penyelidikan di seluruh dunia dan mengeluarkan lembaran fakta bagi membantu masyarakat memahami implikasi (dan batasan) penyelidikan. Lembaran fakta ini menerangkan percubaan klinikal untuk ubat COVID-19 secara ringkas. Beberapa terminologi mengenai percubaan klinikal dan penggunaan ubat juga diperkenalkan dalam lembaran fakta ini.



PERCUBAAN KLINIKAL UNTUK COVID-19

Pilihan rawatan terapeutik untuk pesakit COVID-19

Sehingga kini, **belum ada rawatan yang terbukti berkesan** untuk COVID-19. Pengurusan klinikal hanya tertumpu kepada mengurangkan simptom dan rawatan sokongan, seperti mengawal cecair dan memastikan pemakanan tubuh kekal seimbang dan sihat serta menyokong fungsi fisiologi pesakit.

Usaha giat sedang dilakukan bagi mengenalpasti kaedah terapeutik yang paling berkesan untuk merawat COVID-19. Setakat ini, terdapat beberapa agen terapeutik telah dikenalpasti seperti Chloroquine, Hydroxychloroquine, Lopinavir-Ritonavir, Favipiravir, Remdesivir, Azithromycin, Ribavirin, Interferon, plasma pemulih, steroid, atau anti-IL-6 yang digunakan untuk merawat pesakit COVID-19. Pemilihan agen terapeutik dibuat berdasarkan keberkesanan sifat anti-virus dan/atau anti-keradangan agen melalui ujian terhadap sel, atau lebih dikenali sebagai teknik eksperimen in vitro.

Preskripsi hanya dikeluarkan berdasarkan kes demi kes oleh pakar terlatih untuk mengelakkan kesan sampingan dan percanggahan rawatan pada pesakit.

Rasional terapeutik untuk “penggunaan semula ubat” bagi merawat COVID-19

Kesemua agen terapeutik yang dinyatakan di atas adalah ubatan yang digunakan semula (*repurposed*), ubatan luar label (*off-label*) dan ubatan berbelas kasih (*compassionate use*) di mana penggunaan ubat-ubatan tersebut belum diluluskan oleh pihak berkuasa kesihatan.

Bagaimanakah ubat-ubatan yang diguna semula boleh membantu pesakit COVID-19? Proses lazim yang digunapakai dalam pencarian ubat anti-SARS-CoV-2 akan memakan masa yang lama. Ini kerana kajian yang lebih mendalam diperlukan untuk memahami kaedah jangkitan dalam badan serta struktur biologi molekul virus ini. Disebabkan ubat-ubatan yang telah dilesenkan atau yang sedang dibangunkan telah mendapat kelulusan ujian klinikal fasa pertama, maka, penggunaan ubatan jenis ini dijangka lebih cepat digunakan untuk merawat pesakit.

Walau bagaimanapun, kaedah penggunaan semula ubatan ini mempunyai kekurangan. Ini kerana **aspek keselamatan dan keberkesanan** ubat-ubatan ini terhadap SARS-CoV-2 pada manusia **masih belum terbukti**. Justeru, kerjasama secara global telah mula dijalankan bagi mempercepatkan ujian klinikal ubat-ubatan terapeutik tersebut dengan menilai keselamatan dan keberkesanan terhadap pesakit COVID-19.



Apa itu penggunaan semula ubat (*Drug Repurposing*)? Penggunaan semula ubat, juga dikenali sebagai pemprofilan semula ubat atau pemposisian semula ubat, adalah satu proses “penggunaan semula ubat yang telah dilulus untuk merawat sesuatu penyakit terhadap penyakit yang berbeza”.

Apa itu penggunaan luar label (*Off-label*)? Penggunaan ubat luar label adalah penggunaan ubat berlesen yang bertujuan merawat sesuatu penyakit yang masih belum mendapat kelulusan daripada pihak berkuasa kawal selia. Sebagai contoh, ubat antimalaria seperti Chloroquine atau Hydroxychloroquine digunakan untuk rawatan gangguan keradangan, tetapi sekarang digunakan untuk merawat COVID-19.

Apa itu kegunaan secara berbelas kasihan (*compassionate*)? Ia adalah penggunaan ubat baharu untuk merawat penyakit tertentu disebabkan ketiadaan pilihan lain untuk rawatan. Remdesivir adalah contoh ubat penggunaan belas kasihan untuk COVID-19.

Percubaan klinikal untuk COVID-19

Setakat ini, beberapa agen terapeutik telah dikenalpasti berpotensi untuk merawat COVID-19 dan kini sedang melalui percubaan klinikal. Antaranya adalah:

- **Remdesivir** (ubat penggunaan belas kasihan yang masih dalam kajian)
- **Lopinavir/ Ritonavir** (ubat ini telah diluluskan untuk merawat HIV) dengan atau tanpa interferon
- **Hydroxychloroquine dan chloroquine** (ubat preskripsi secara oral untuk rawatan malaria dan keradangan tertentu)
- Ubat-ubatan lain (antiviral, imunoterapeutik, dan terapi hos-sasaran)
 - **Favipiravir** (ubat antiviral untuk merawat influenza)
 - **Tocilizumab** (antibodi monoklonal immunosupresif untuk artritis reumatoid, perencat IL-6)
 - **Terapi plasma pemulih** (imunoterapi terubahsuai yang digunakan dalam rawatan SARS, MERS, dan pandemik H1N1 2009)

Beberapa percubaan klinikal pada pelbagai skala sedang dilakukan untuk menilai rawatan yang berbeza. Ada di antaranya dibiaya oleh syarikat farmaseutikal dan dimulakan oleh institusi perubatan yang berbeza (Jadual 1). Di Malaysia, Pusat Perubatan Universiti Malaya sedang memulakan percubaan klinikal menggunakan tocilizumab bermula pertengahan April, 2020.

Malaysia juga merupakan salah sebuah negara yang dipilih untuk terlibat dalam Kajiselidik Solidariti oleh Pertubuhan Kesihatan Sedunia (WHO) bagi mengkaji keberkesanan dan keselamatan Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir dengan Interferon beta-1a, dan Chloroquine atau Hydroxychloroquine. Rasional disebalik percubaan peringkat global ini adalah untuk mengumpulkan sebanyak mungkin pesakit daripada 90 buah negara melalui rekabentuk percubaan klinik yang sudah melepasi piawaian. Melalui usaha ini, keputusan dapat diperolehi dengan cepat yang mana mampu memberikan bukti kukuh dalam menentukan keberkesanan rawatan secara perbandingan untuk rawatan yang paling berkesan.

Jadual 1: Beberapa percubaan klinikal untuk jangkitan SARS-CoV-2 dan rawatan pesakit COVID-19 yang ringan, sederhana, dan teruk.

Terapi	Ujian Kaedah Terapi	Negara	Fasa
Remdesivir	Sebuah kajian pelbagai pusat, adaptif, rawak tertutup secara terkawal untuk mengkaji keselamatan dan keberkesanan rawatan terapeutik kepada pesakit dewasa COVID-19 di hospital.	Amerika Syarikat, Denmark, Jerman, Jepun, Korea Selatan, Mexico, Singapura, United Kingdom	3
Lopinavir/Ritonavir	Percubaan pencegahan berasaskan 'cincin' kepada pesakit COVID-19 menggunakan Lopinavir/Ritonavir	Kanada	3
Lopinavir/Ritonavir, Hydroxychloroquine	Percubaan klinikal terkawal dan secara rawak tertutup menggunakan Lopinavir/Ritonavir atau Hydroxychloroquine terhadap pesakit koronavirus (COVID-19) yang menunjukkan gejala sederhana.	Korea Selatan	2
Tocilizumab	Kajian pelbagai pusat mengenai keberkesanan dan kebolehan toleransi Tocilizumab dalam rawatan pesakit COVID-19 menghadapi radang paru-paru (pneumonia).	Itali	2
Plasma pemulih (Convalescent plasma)	Plasma pemulih untuk mencegah Koronavirus: Ujian fasa 2 secara rawak tertutup untuk membandingkan keberkesanan dan keselamatan Plasma Imun Koronavirus Manusia (HCIP) dan Kawalan (Plasma Bukan Imun SARS-CoV-2) di kalangan orang dewasa yang dijangkit COVID-19	Amerika Syarikat	2

Source: clinicaltrials.gov



Apa itu kajian adaptif (adaptive)? Sesuatu kajian yang membolehkan pengubahsuaian kepada reka bentuk kajian sedia ada berdasarkan pengumpulan data yang diperolehi daripada percubaan

Apa itu kajian pelbagai pusat (multicenter)? Sesuatu kajian yang dijalankan di lebih daripada satu institusi perubatan

Apa itu kajian rawak (random)? Reka bentuk kajian yang melibatkan penentuan pesakit secara rawak ke dalam kumpulan percubaan atau kumpulan kawalan.

Apa itu kajian terkawal (control)? Satu kajian di mana salah satu daripada intervensi adalah piawai perbandingan atau kawalan.

Apa itu kajian label-terbuka (open-label)? Sesuatu kajian di mana kedua-dua penyelidik dan pesakit mengetahui ubatan (atau intervensi) yang diberikan kepada pesakit.

Apa itu kajian tertutup (blinded)? Satu kajian di mana para pesakit tidak mengetahui berkenaan rawatan yang diterima.

Apa itu kajian Fasa Kedua? Satu tahap percubaan klinikal untuk mengumpul data awal samada ubat berkesan untuk merawat sesuatu penyakit (menguji keberkesanan ubat)

Apa itu Kajian Fasa Ketiga? Satu tahap percubaan klinikal untuk mengumpul maklumat mengenai keselamatan dan keberkesanan sesuatu ubat dengan mengkaji kepelbagaian dos atau kombinasi ubat yang berbeza. Fasa ini biasanya melibatkan lebih banyak pesakit.

Etika dalam Percubaan Klinikal untuk COVID-19

Selain memastikan kesihatan dan keselamatan pesakit COVID-19 semasa dirawat, integriti dalam percubaan klinikal juga perlu dipelihara. Salah satu kebimbangan dalam mendepani pandemik ini adalah sama ada pemberian plasebo (bahan yang tidak mempunyai kesan terapeutik) adalah menyalahi etika atau tidak. Perkara yang dipersoalkan adalah kumpulan plasebo (yang menerima penjagaan mengikut piawaian) merupakan golongan yang lebih selamat berbanding dengan kumpulan yang diuji (yang menerima ubat yang sedang dikaji).

Berbanding dengan percubaan kajian secara rawak, kajian melibatkan kumpulan kohort tunggal atau tanpa kawalan mungkin kurang selamat dan boleh melambatkan proses pencarian terapi baharu.

Secara optimumnya, pendekatan reka bentuk adaptif seharusnya diberi keutamaan bagi membolehkan pengubahsuaian reka bentuk uji kaji tertentu dilaksanakan. Sewaktu mendepani sebarang wabak penyakit berjangkit, kelulusan dalam etika dan protokol uji kaji juga perlu dimulakan dan diluluskan dengan segera tanpa menjejaskan kesahan saintifik bagi memastikan hak dan keselamatan pesakit terpelihara.



MESEJ PENTING

Lebih banyak lagi percubaan klinikal diperlukan untuk menemui dan mengesahkan terapi baharu untuk merawat COVID-19. Kejayaan menghasilkan terapi yang telah terbukti secara klinikal, saintifik dan beretika akan membantu mendepani pandemik coronavirus pada masa akan datang dengan lebih berkesan.

Penulis:

Dr Phan Chia Wei
Ketua Pusat Penyelidikan Klinikal, Pusat Perubatan Universiti Malaya
Pensyarah kanan, Fakulti Farmasi, Universiti Malaya
Ahli, YSN-ASM



Senarai Rujukan

FDA. Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP).

www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap

FDA. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. www.fda.gov/media/136238/download

FDA. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments

Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. Published online March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742

McDermott MM, Newman AB. Preserving Clinical Trial Integrity During the Coronavirus Pandemic. JAMA. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4689

Follow us on



AKADEMI SAINS MALAYSIA