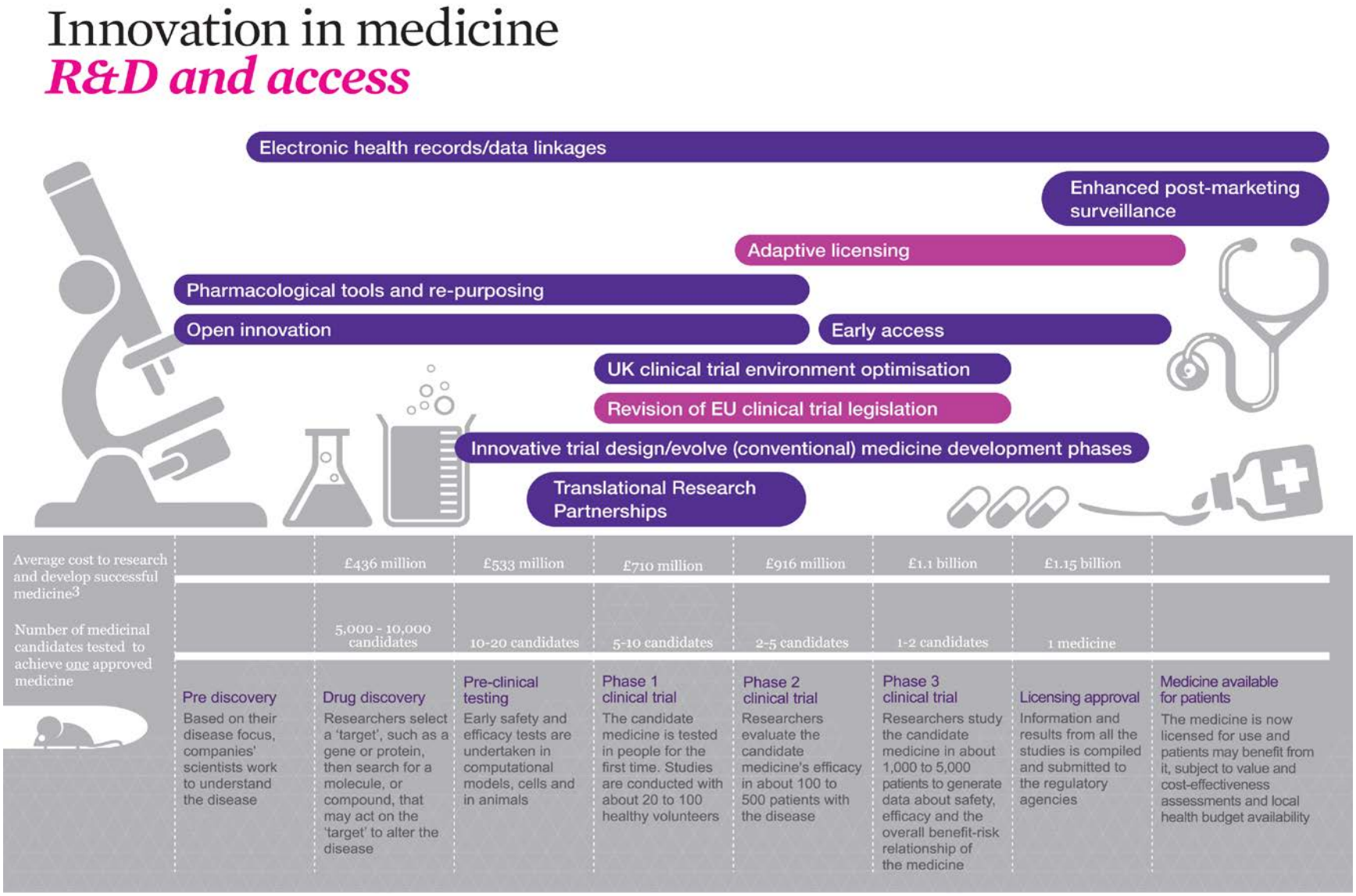
İlaç Endüstrisinde AR-GE

Prof.Dr.A.Yağız ÜRESİN
Orçun ORHUN

AR-GE Nedir?

- "bilgi dağarcığını artırmak amacıyla sistematik olarak sürdürülen yaratıcı çalışma ve bu bilginin yeni uygulamalar yaratmak için kullanılması”
- üretkenliklerini ve üretim kalitelerini artırmak veya yeni ürün ve hizmetler yaratmak amacı

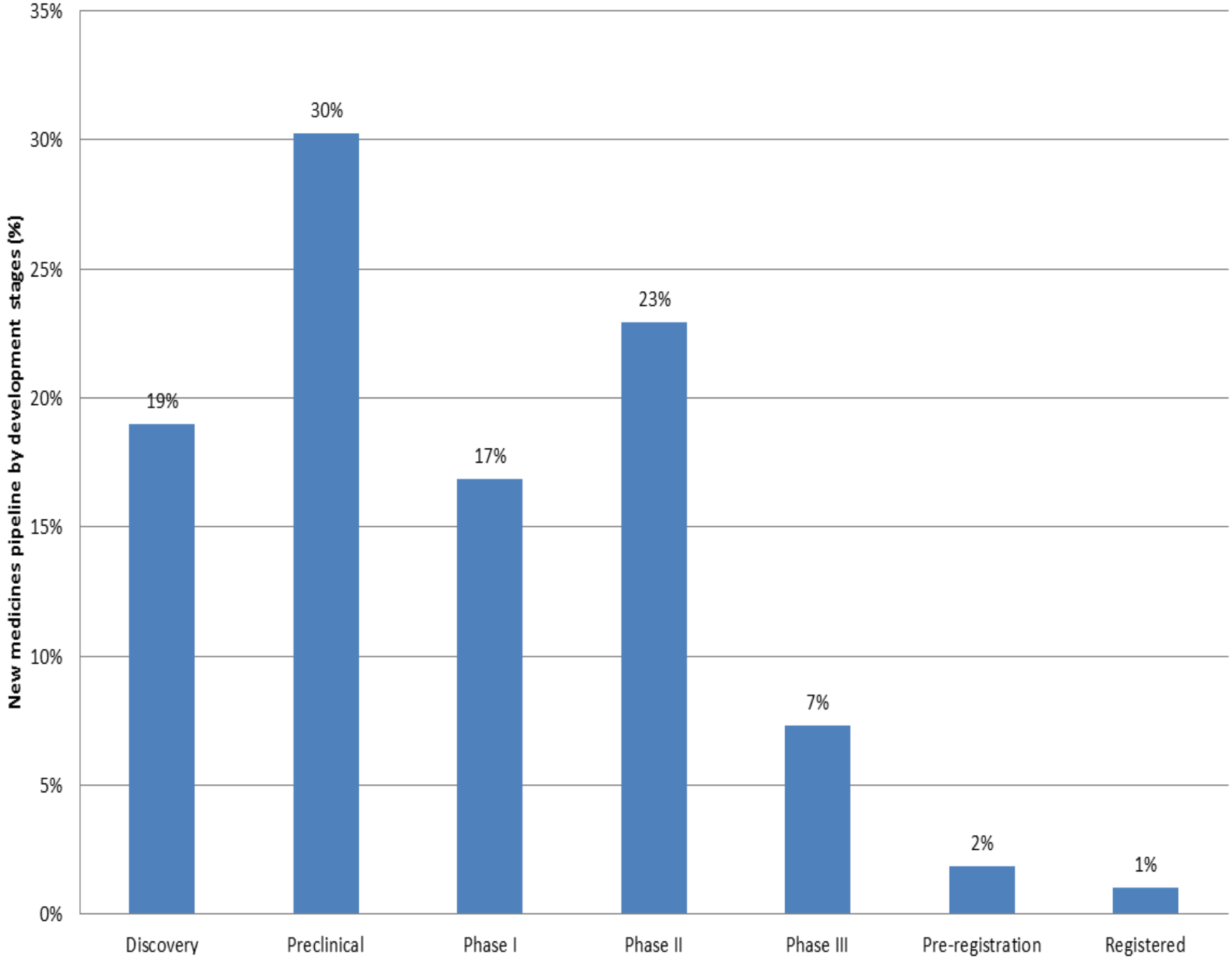
Molekülden İlaca



- Yeni ilaç geliştirmek pahalı bir süreçtir. En hızlı çalışan ilaç firması bile yılda ancak bir veya birkaç ruhsat başvurusunda bulunabilir.

- Pazarlama aşamasına gelen her bir ilaç için o aşamaya gelene kadar 10 000 civarında molekül terk edilir. Çok az kısmı insanda deneme aşamasına gelir.

- 6-8 taneden ancak biri Faz II ve III ü aşıp ruhsat başvurusu yapabilir.


New medicines pipeline by development stages (%)
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
19%
30%
17%
23%
7%
2%
1%
Discovery
Preclinical
Phase I
Phase II
Phase III
Pre-registration
Registered

Preklinik

- Hastalıklar belirlenmeli
- Patoloji bilinmesi gerekmekte
- Hastalıkta hedeflenmesi gereken bölüme karar verilmeli
- Gerekli molekül bulunması
- Doğadan/Sentetik/Bioenginering
- Optimal aktif kimyasal oluşturulması
- Hayvan modelleme

Preklinik

- <u>Klinik denemelere geçilmeden önce:</u>

  Deney hayvanlarında farmakokinetik, farmakodinami ve toksisite çalışmaları yapılır. Bu dönemde ilacın uygun farmasötik şeklinin geliştirilme çalışmaları da yapılır.

Klinik

- İnsanlar üzerinde
- Etik, bilimsel ve yasal hükümlere bağlı
- Yerel etik kurulları tarafından onanması gerekir
- Deneklerin onayı gerekmektedir
- İnsanlardaki klinik ilaç denemelerinde uyulacak kurallar “ İyi Klinik Uygulamaları” şeklinde standartlaştırılmıştır. (Helsinki Bildirgesi)

Türkiyede klinik çalışma için önemli noktalar

- Araştırmanın, öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda deney hayvanı üzerinde yapılmış olması şarttır.
- Araştırmanın insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması şarttır.
- Elde edilecek faydaların araştırmadan doğması muhtemel risklerden daha fazla olduğuna etik kurulca kanaat getirilmesi hâlinde, kişilik hakları gözetilerek, usûlüne uygun bir şekilde bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınması kaydıyla, etik kurulun onayı ve Kurum izni alındıktan sonra araştırma başlatılabilir. Araştırma ancak bu şartların devamı hâlinde yürütülür.

Türkiyede klinik çalışma için önemli noktalar

- Araştırmaya iştirak etmek üzere gönüllü olmak isteyen kişi veya kanunî temsilcisi, araştırmaya başlanılmadan önce; araştırmanın amacı, metodolojisi, beklenen yararları, öngörülebilir riskleri, zorlukları, kişinin sağlığı ve şahsi özellikleri bakımından uygun olmayan yönleri ve araştırmanın yapılacağı, devam ettirileceği şartlar hakkında ve araştırmadan istediği anda çekilme hakkına sahip olduğu hususunda yeterince ve anlayabileceği şekilde araştırma konusuna hâkimiyeti olan araştırma ekibinden bir sorumlu araştırmacı veya hekim ya da diş hekimi olan bir araştırmacı tarafından bilgilendirilir.
- Araştırmaya katılacak olan gönüllülere verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler için araştırmaya başlamadan önce Etik Kuruldan onay ve Bakanlıktan izin alınmış olmalıdır.

Türkiyede klinik çalışma için önemli noktalar

- Advers olayların bildirimi: TÜFAM'a yapılması gerekmektedir
- Sigorta: Klinik araştırmalar sigortası
- Gönüllülere ödeme: Sigorta, yol ve yiyecek ödemesi yapılabilir
- Farklı popülasyonlarda araştırma: Riskler minimuma indiğinde ve gerektiği durumlarda

Faz 1-Güvenlilik

- Genellikle sağlıklı gönüllülerde (tercihen erkek)
- 20-80 kişi
- Yaklaşık 9-18 ay süre
- İlk doz verildikten sonra, önce farmakokinetik incelemeler yapılır. Bundan sonra farmakolojik etki veya toksisite belirtileri meydana gelene kadar doz kısa aralarla artırılır
- Klinik farmakolog gerekir

Faz 1-Güvenlilik

1. İnsanın ilaca karşı dayancını (toleransını saptamak). Maksimum tolere edilebilir dozu saptamak; böylece faz II de kullanılacak olan terapötik doz aralığını belirlemek

2. Farmakokinetik özellikler ve parametreleri belirlemek

3. Biyoyaralanım sonuçlarına en uygun ilaç formülasyonunu belirlemek

Faz 2-Etki

- 100-200/300 arası hasta gönüllüde
- Homojen hasta grubu üzerinde bir-üç yıl (ortalama iki yıl) süreli
- Etkililik, güvenlik, plasebo kontrolü ve varsa rakip ilaç kontrolü bakılır
- Klinik farmakolog bulundurulması gerekir.

Faz 3-Klinik fayda

- 1000-3000 hasta gönüllüde
- üç- dört yıl süren
- genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift-kör nitelikteki çalışmalardır
- etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin monitörizasyonu ayrıca etkililik ve güvenlilik bakımından tedavi amacıyla kullanılan diğer ilaçlarla kıyaslama

Faz 4-Pazarlama sonrası

- Ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem
- İlacı kullanmakta olan geniş hasta toplulukları
- ana amacı “uzun süreli güvenilirlik” verilerinin toplanması

Faz 4-Pazarlama Sonrası

- Diğer amaçları:
- Farmakoekonomi
- Terapötik etkililik
- Diğer ilaç etkileşimleri ve nadir görülen yan etkilerinin gözlemlenmesi
- Değişik hasta popülasyonlarında yarar-risk değerlendirilmesi (farmakoepidemiyoloji)
- Uzun süreli etkilerinin incelenmesi
- Yeni tedavi endikasyonları için ipuçları sağlanması

Ruhsatlandırma ve Patent

- FDA, EMA, PMDA, TİTCK(İEGM)
- NDA klinik ve nonklinik testleri ve analizleri kapsar, ilacın kimyasal bilgisi, ve üretim aşamasının detaylı anlatımı
- FDA kılavuzları mevcut (dosyaların hazırlanması, başvuruların yapılması hkk)
- ICH tarafından geliştirilen Common Technical Document (CTD) ile NDA dosyası başvurulur (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

Ruhsatlandırma ve Patent

- 1: Index NDA Section 2: Labeling NDA Section 3: Application Summary NDA Section 4: Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) NDA Section 5: Nonclinical Pharmacology and Toxicology NDA Section 6: Human Pharmacokinetics and Bioavailability NDA Section 7: Microbiology NDA Section 8: Clinical Data NDA Section 9: Safety Update Reports NDA CONTENTS10: Statistics NDA Section 11: Case Report Form Tabulations NDA Section 12: Case Report Forms (CRFs) NDA Section 13: Patent Information NDA Section 14: Patent Certification NDA Section 15: Establishment Description NDA Section 16: Debarment certificate NDA Section 17: Field copy certification NDA Section 18: User fee coversheet NDA Section 19: Financial Disclosure NDA Section 20: Other/ Pediatrics NDA CONTENTS

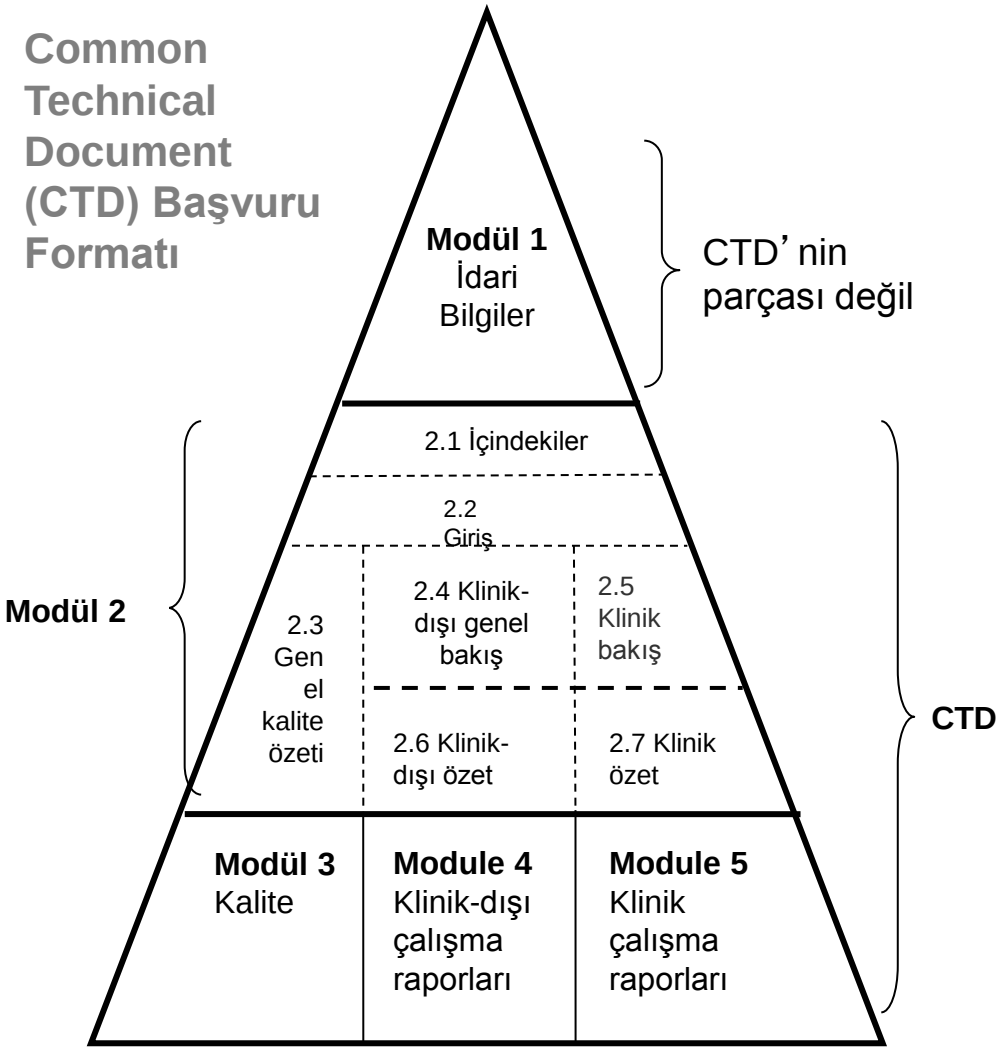
Ruhsatlandırma ve Patent

- 19.01.2005 Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği
- 210 gün süre
  - Süre sınırlamaları;
    - Başvuru dosyasının Bakanlığa ulaşmasından itibaren **30** gün içinde gerekli değerlendirme yapılarak durum başvuru sahibine bildirilir.
    - Başvurunun eksik bulunması halinde başvuru sahibi eksikliklerini **30** gün içinde tamamlar.
    - Eksikliklerin tamamlanarak Bakanlığa sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön inceleme de **30** gün içinde sonuçlandırılır.

- 2008 Ambalajlama Yönetmeliği
- 2011 Tanıtım Faaliyetleri Yönetmeliği

Ruhsatlandırma ve Patent

Common Technical Document (CTD) Başvuru Formatı



<u>CTD başvuru format:</u>

Modül 1: İdari bilgiler (sertifikalar vs)

Modül 2: M3-5 özeti

Modül 3: Kalite ile ilgili bölümler

Modül 4: Klinik-dışı çalışmalar

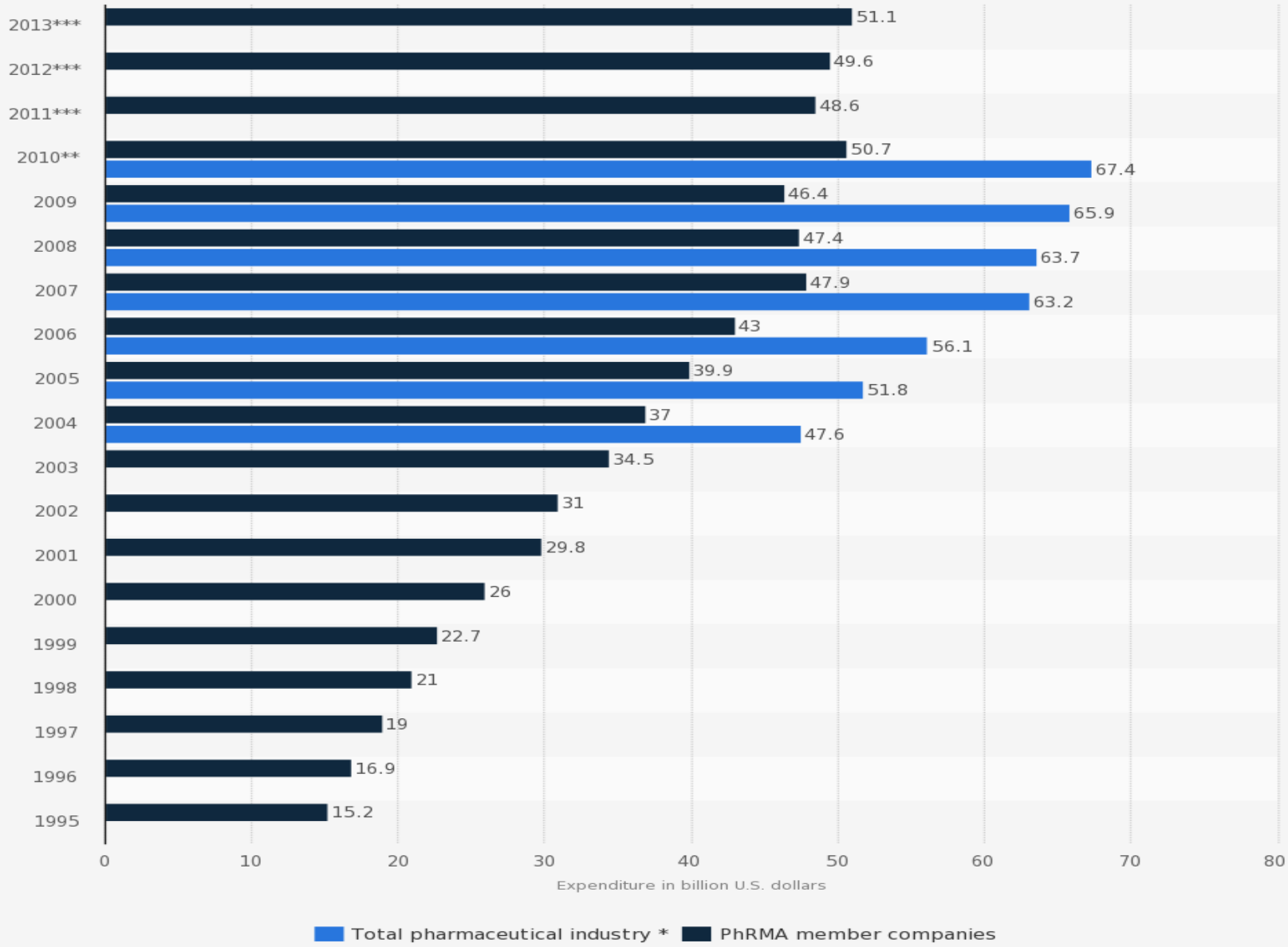
Modül 5: Klinik çalışmalar

Ruhsatlandırma ve Patent

- Patent, buluş sahibinin buluş konusu ürünü belirli bir süre üretme, kullanma, satma veya ithal etme hakkı olan belgedir.
- Türkiye'de patent verme yetkisi, Türk Patent Enstitüsü’ne aittir.
- Uluslararası patent için dosya TPE’de incelendikten sonra Rusya veya Avusturya’ya gönderilip incelemeye alınır.
- Tübitak uluslararası alınacak olan patentlere maddi destek vermektedir.Rusya %100, Avusturya 600 Euro destek vermektedir.

Dünyadaki Arge Çalışmaları

Research and development expenditure of the entire U.S. pharmaceutical industry from 1995 to 2013 (in billion U.S. dollars)*



:

© Statista 2014

Additional Information:
United States

statista

Dünyada anahtar tedaviler

Trendin küçük moleküllerden biyoteknoloji ürünlerine kaydığı görümektedir.

Avrupa En çok Satan 10 Ürün 2008-2013

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	LIPITOR	LIPITOR	LIPITOR	SERETIDE	HUMIRA	HUMIRA
2	SERETIDE	SERETIDE	SERETIDE	LIPITOR	SERETIDE	SERETIDE
3	PLAVIX	PLAVIX	HUMIRA	HUMIRA	HERCEPTIN	ENBREL
4	HERCEPTIN	ENBREL	ENBREL	ENBREL	ENBREL	HERCEPTIN
5	ENBREL	HERCEPTIN	HERCEPTIN	HERCEPTIN	LIPITOR	MABTHERA
6	ZYPREXA	HUMIRA	LOVENOX	LOVENOX	MABTHERA	REMICADE
7	LOVENOX	LOVENOX	AVASTIN	MABTHERA	LOVENOX	LOVENOX
8	GLIVEC	GLIVEC	MABTHERA	AVASTIN	REMICADE	AVASTIN
9	PANTOZOL	ZYPREXA	GLIVEC	REMICADE	AVASTIN	LUCENTIS
10	SYMBICORT	MABTHERA	ZYPREXA	GLIVEC	SPIRIVA	LYRICA

Small molecule products Biologic products

- Roche-10 milyar dolar-tüm bütçenin %90'ı-onkoloji
- Novartis-9.9 md-138 ilaç için 200 proje klinik gelişme aşamasında-
- Johnson&Johnson-8.2 md-2009 yılından itibaren 14 yeni bileşik sürüldü, 2013-2017 yılı arasında 10 yeni ilaç
- Merck-7.5 md-onkoloji, enf. Hast, aşı, diyabet

	Company	Number of new drugs	10 year R&D spending ($MIL)
1	Abbott	1	13183
2	Sanofi	6	60768
3	AstraZeneca	4	38245
4	Hoffmann-La Roche	8	70928
5	Pfizer	10	77786
6	Wyeth	3	22702
7	Eli Lilly	4	26710
8	Bayer	5	33118
9	Schering-Plough	3	18845
10	Novartis	10	60727
11	Takeda	4	24132
12	Merck&Co	9	49133
13	GlaxoSmithKline	11	57595
14	J&J	13	67624
15	Novo Nordisk	2	9251

PHARMACEUTICAL INDUSTRY RESEARCH AND DEVELOPMENT IN EUROPE

EFPIA 2011	€ million
Austria	193
Belgium	1,907
Bulgaria	n.a.
Croatia	40
Cyprus	14
Czech Republic	49
Denmark	1,102
Estonia	n.a.
Finland	264
France	4,787
Germany	5,318
Greece	84
Hungary	149
Ireland	194
Italy	1,250
Latvia	n.a.
Lithuania	n.a.
Malta	n.a.
Netherlands	642
Norway	141
Poland	223
Portugal	78
Romania	218
Serbia	n.a.
Slovakia	n.a.
Slovenia	91
Spain	981
Sweden	864
Switzerland	4,972
Turkey	43
United Kingdom	5,588
Total	**29,192**

Note: The figures relate to the R&D carried out in each country.
Denmark, France, Poland, Portugal, Slovenia, Turkey: 2010 data; Austria, Czech Republic: 2009 data; Cyprus: 2007 data
Belgium, Croatia, Denmark, France, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway (LMI members), Poland, Romania, Slovenia, Sweden (LIF members), Switzerland (Interpharma members): estimate

Source: EFPIA member associations (official figures)

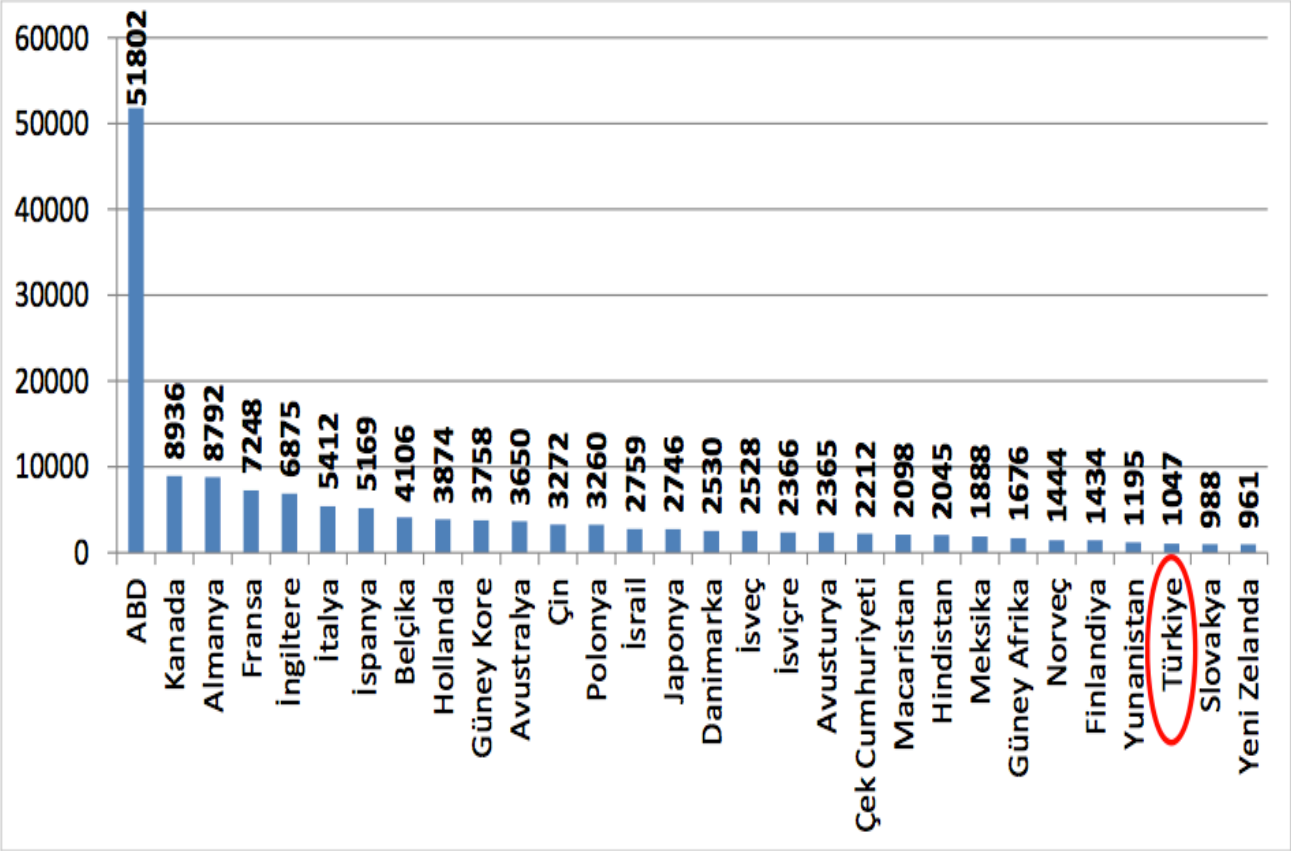
Türkiyedeki Arge çalışmaları

Türkiyedeki Ar-Ge çalışmaları

- Jenerik ürün çalışmaları
- Teknoloji transferi
- Ar-Ge lab kurulumuna teşvik mevcut
- Faz çalışmaları/üniversite-sanayi işbirliği popüler

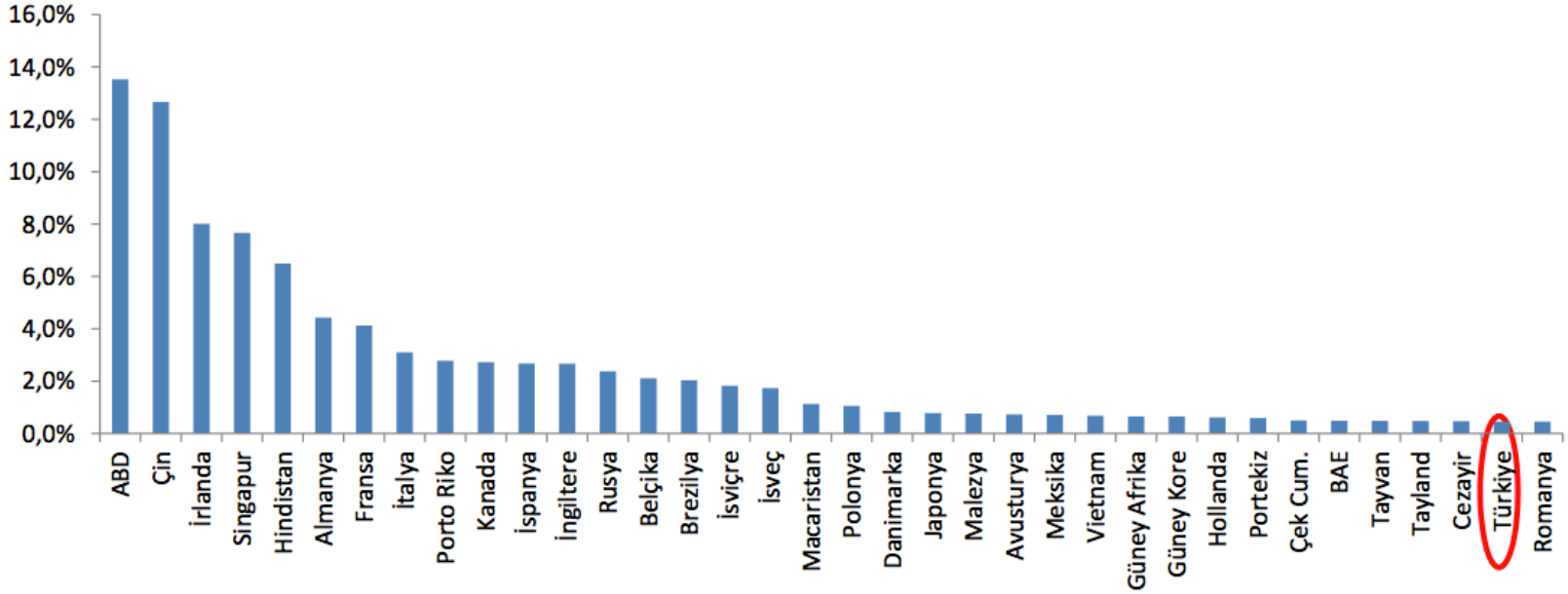
Dünyadaki toplam klinik araştırmalar içinde Türkiye'nin payı %0,7

Yürütülen toplam klinik araştırma sayısı

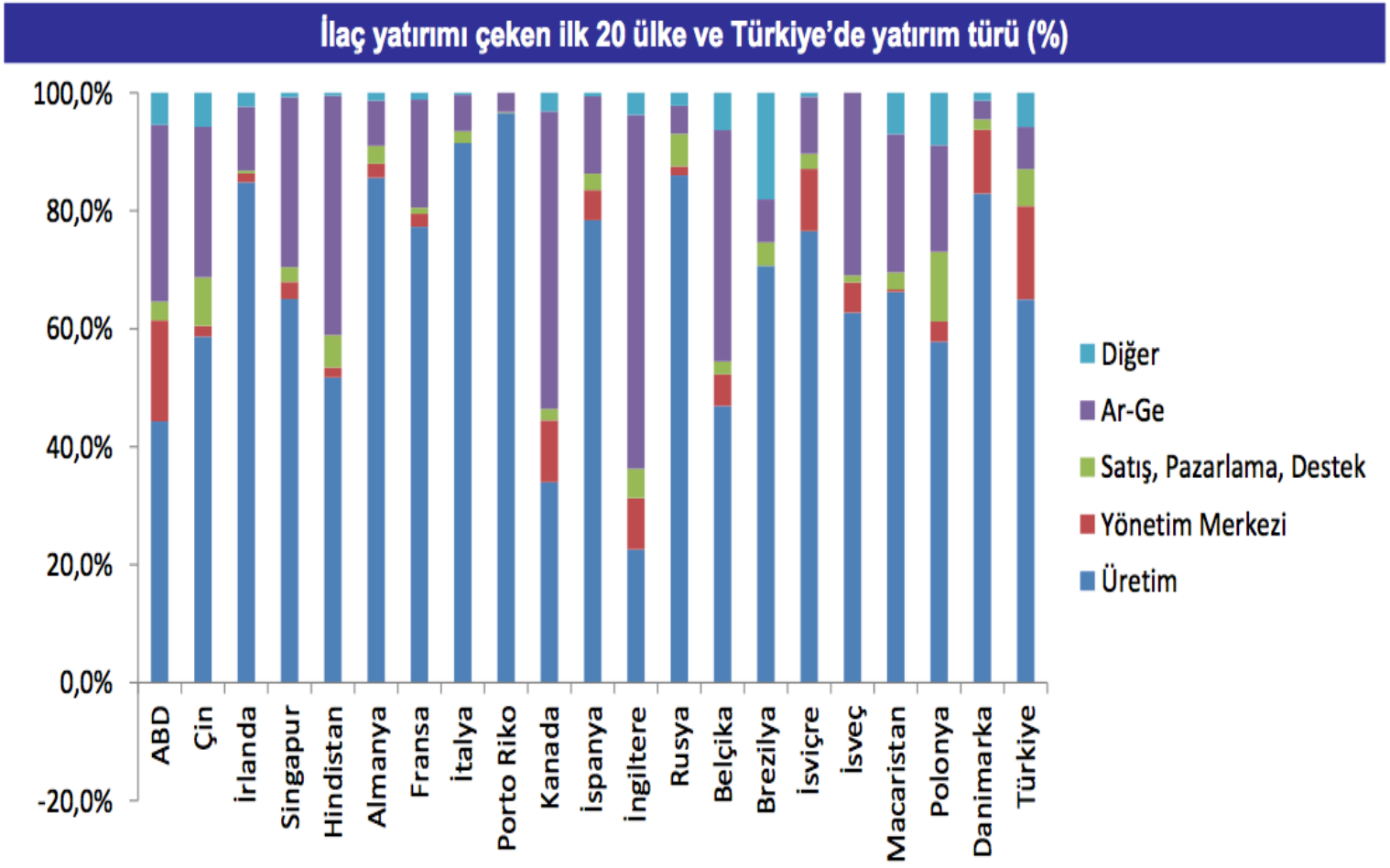


2003-2014 dönemindeki ilaç sektörü yatırımlarının sadece %0,5'i Türkiye'ye gelmiş, Ar-Ge yatırımlarında ise bu oran %0,1'den az

İlaç Sektörü Yatırımlarının Ülkelere Dağılımı (%), 2003-2014



Türkiye'ye yapılan ilaç yatırımlarının da sadece %7'si Ar-Ge yatırımı



Devlet ARGE Desteği ve ARGE'de Üniversite - ÖzelSektör İşbirliği

- Şu ana kadar özel sektör üniversite işbirliğinde yapılmakta olan, üniversitenin ana araştırmacı ve şirketin sponsor olduğu çalışmalar halen devam etmekte
- Ayrıca şirketler de karşılaştığı problemlerde çözüm sunulması karşılığı üniversitelerle danışmanlık hizmeti alarak çalışmakta
- Her ne kadar üniversiteler akademik yönden destek verebilecek bölüm olarak gözükse de pratikten eksikliğinin önüne geçilmesi gerekir
- Şirket-üniversite-labarotuar ortaklığı yapılmamış durumda
- Şirketlerin birçok üniversite'den uzman aldığı üniversite birlikteliliği oluşturulmamış durumda
- Şirketlerin ve üniversitenin içinde bulunduğu finansal riski ortak sahiplendikleri kurulumlar oluşturulmalı

Devlet ARGE Desteği ve ARGE'de Üniversite-ÖzelSektör İşbirliği

- Temel bilimciler ile mühendisler /klinisyenler birlikte çalışmıyor
- Temel araştırma ile uygulamalı araştırma arasında tamamlayıcılık yok
- Araştırma çıktılarının ticarileşmesine imkan sağlayacak platformlar yok
- Ar-Ge çıktıları ile sanayideki ihtiyaçları eşleştirmek üzere çift taraflı etkileşimi sağlayacak mekanizmalar yok

Teşvik

- Ar-Ge teşvikleri ile ilgili mevzuat
- 4691 sayılı Teknoloji Geliştirme Bölgeleri Kanunu kapsamında teşvikler
- 5520 Kurumlar Vergisi Kanunu kapsamında teşvikler
- 5476 Araştırma ve Geliştirme Faaliyetlerinin Desteklenmesi Hkk. Ar-Ge Teşvikleri

TÜBİTAK-ARDEB
Aşı Çağrı Programı
"SB0101 - Viral, Bakteriyel Patojen ve Parazitlere Karşı Aşı Geliştirilmesi"
Çağrı Metni

1. Genel Çerçeve

Aşılar bulaşıcı hastalıklar, buna bağlı sakatlık ve ölümlerin azaltılması ve en önemlisi, uzun vadede hastalık etmeninin ortadan kaldırılması açısından insan ve toplum sağlığını korumada vazgeçilmez bir öneme sahiptir.

Sağlık Bakanlığı'nın stratejik planlarındaki nihai amaç halkın sağlık düzeyini yükseltmek ve geliştirmek olarak belirlenmiştir. Bu amaca yönelik olarak aşılama uygulamaları ile bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığını azaltmak birinci sıradaki hedefler arasında yer almaktadır.

TÜBİTAK-ARDEB

İlaç Çağrı Programı

· Hücresel Tedavi Ürünlerinin Geliştirilmesi"
Çağrı Metni

1. Genel Çerçeve

Hücresel tedavi, hücreler veya hücre ürünleriyle insanda hücre, doku ve organların yenilenmesi veya onarımıyla normal işlevlerinin sürdürülmesinin sağlanması amacına yönelik klinik tedavileri hedefleyen bir seri biyoteknolojik yaklaşımı içermektedir. Hücresel tedavi ürünlerinin (kök hücreler vb.) geliştirilmesi ve üretilmesi; öncelikli olarak temel bilimlerdeki hücre ve doku odaklı biyoteknolojik araştırmalar ve bunlara paralel ilerleyen klinik uygulanabilirliğe dönük doku mühendisliği, biyomalzeme teknolojileri ve moleküler tıbbi

1511 – ÖNCELİKLİ ALANLAR ARAŞTIRMA TEKNOLOJİ GELİŞTİRME VE YENİLİK PROJELERİ DESTEKLEME PROGRAMI

AŞI ÇAĞRI DUYURUSU

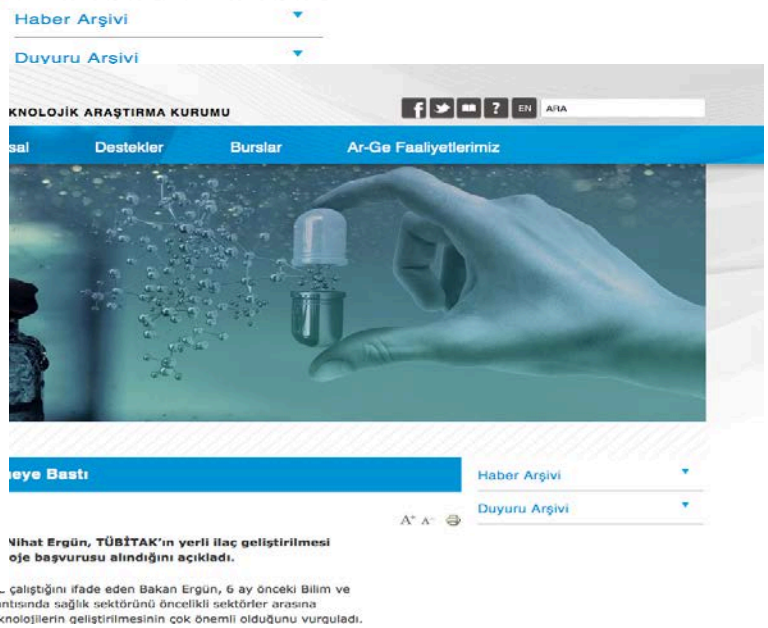
1. Çağrı Kodu

1511-SAĞLIK-2013-AŞI-01

2. Çağrı Başlığı

Toplum sağlığı açısından önemli viral hastalıklara karşı koruyucu aşıların üretilmesi

3. Çağrı Gerekçeleri ve Amaçlar



Türk İlaç ArGe'sinde mevcut durum

ArGe Merkezi Sayısı	9
ArGe çalışanı sayısı	665
ArGe Harcaması	122.814.039 TL
Tamamlanan proje sayısı	358
Devam eden proje sayısı	366
Planlanan proje sayısı	176
Ulusal patent sayısı	80
Uluslar arası patent sayısı	102

Türkiye Onuncu Kalkınma Planı

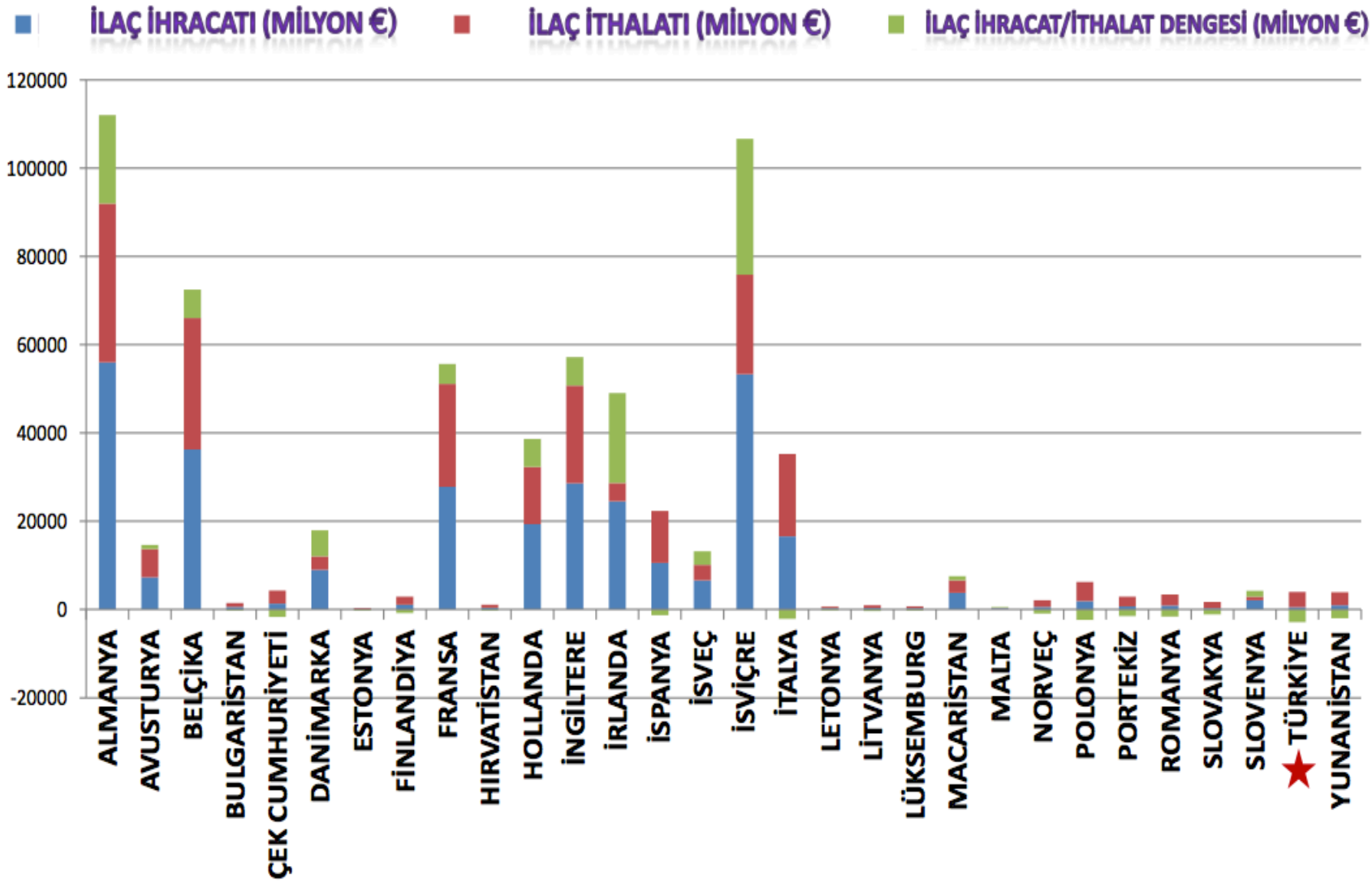
- Program Hedefi
  - Yurtiçi tıbbi cihaz ve tıbbi malzeme ihtiyacının değer olarak % 20'sinin yerli üretimle karşılanması
  - Yurtiçi ilaç ihtiyacının değer olarak % 60'ının yerli üretimle karşılanması
  - 2023'te en az bir orijinal ürün keşfi ve/veya 2 mevcut molekülün farklı endikasyonlarda yeniden konumlandırılması (repositioning) amacıyla ilaç temel araştırma altyapısının geliştirilmesi
  - Global klinik araştırma yatırımlarından Türkiye'nin aldığı payın ve yürütülen klinik araştırma sayısının yıl bazında % 25 oranında artması

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

- **İstanbul Üniversitesi-NOVARTİS: İlaç Araştırmaları Birimi**
  - *Faz II, III ve IV düzeyinde, nöroloji, kardiyoloji, enfeksiyon, romatoloji, solunum, transplantasyon, hematoloji ve onkoloji alanlarında klinik çalışmalar*
  - *Eğitim-staj programları, bilgi alış-verişi, hekim - hasta eğitim programları geliştirilmesi*
- **İTAM: İstanbul Üniversitesi + Koç , Bezmialem Vakıf, Boğaziçi, Kadir Has ve Sabancı Üniversiteleri + İstanbul Kalkınma Ajansı**
- **İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Mükemmeliyet Merkezi (İÜKAM)**
- **İstanbul Üniversitesi İlaç Araştırma ve Uygulama Merkezi (İLAM)**
- **İstanbul Üniversitesi Bitkisel İlaçlar Araştırma ve Uygulama Merkezi**
- **SAN-TEZ Projesi**
  - **İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AbD -BİLİM İLAÇ**
- **İ.Ü. Eczacılık Fakültesi-SANDOZ: Proje Bazlı Çalışma prensibi doğrultusunda müşterek proje**
- **İstanbul Üniversitesi TEKNOKENT ve Teknoloji Transfer Merkezi**

Türkiyenin gerçekten desteklemesi gereken noktalar

- Jenerik/Eşdeğer İlaç üretimi yönüyle zaten kuvvetli
- Ar-ge faaliyetleri Türkiye'nin başarabileceği hedefler konulmalı ve aşamalı olarak arttırılmalı
- Faz çalışmalarına kolaylık sağlanmalı, hukuki düzenlemeler ve idari yaptırımlar ile teşvik edilmeli
- Yeni üretim sistemlerine teşvik sağlanmalı, pen system, pumps (biyoteknolojik ürün)
- Sektör içerisinde çalışması gereken nitelikteki insanların arttırılması sağlanmalı
- Kamu, üniversite, özel sektör işbirliğine teşvik edilmeli
- Sektörün küreselleşebilmesi için ihracatı yapılcak ülkeler iyi belirlenmeli
- Akılcı İlaç Kullanımı desteklenmeli


İLAÇ İHRACATI (MİLYON €)
İLAÇ İTHALATI (MİLYON €)
İLAÇ İHRACAT/İTHALAT DENGESİ (MİLYON €)
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
-20000
ALMANYA
AVUSTURYA
BELÇİKA
BULGARİSTAN
ÇEK CUMHURİYETİ
DANİMARKA
ESTONYA
FİNLANDİYA
FRANSA
HIRVATİSTAN
HOLLANDA
İNGİLTERE
İRLANDA
İSPANYA
İSVEÇ
İSVİÇRE
İTALYA
LETONYA
LİTVANYA
LÜKSEMBURG
MACARİSTAN
MALTA
NORVEÇ
POLONYA
PORTEKİZ
ROMANYA
SLOVAKYA
SLOVENYA
TÜRKİYE
YUNANİSTAN

EFPIA 2014

Drug repositioning/Yeniden konumlandırma
Mavi Mucize

- Geç faz bileşikleri yeni endikasyonlarla kullanılması hem sanayi için hem de sosyal anlamda önemli
- Yeniden konumlandırılan bileşiğin kanıtlanmış biyoyararlanımı ile bilinen güvenilirlik Ar-Ge aşamasını hızlandırma, geliştirilme sürecindeki harcamayı kısma, verimlilik artışına katkı sağlamakta
- Viagra –angina’dan erektil disfonksiyon
- Thalidomide –sabah bulantısın’dan multiple myeloma
- Direkt Faz 3 çalışmaları ile başlayabilir.

Drug	Original indication	New indication	Year[a]
Amphetamine	Stimulant	Hyperkinesis in children (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)	1943
Allopurinol	Tumor lysis syndrome	Gout	1967
Zidovudine	Cancer	HIV/AIDS	1985
Minoxidil	Hypertension	Alopecia	1988
Bupropion	Depression	Smoking cessation	1997
Sibutramine	Depression	Obesity	1997
Finasteride	Benign prostatic hyperplasia	Alopecia	1997
Methotrexate	Cancer	Rheumatoid arthritis	1999
Fluoxetine	Depression	Premenstrual dysphoric disorder	2000
Atomoxetine	Parkinson's disease	ADHD	2002
Thalidomide	Morning sickness	Multiple myeloma	2003
Cymbalta	Depression	Diabetic peripheral neuropathy	2004
Topiramate	Epilepsy	Migraine	2004
Paclitaxel	Cancer	Restenosis	2004
Sildenafil	Angina	Erectile dysfunction	2005
Requip	Parkinson's disease	Restless legs	2005
Lumigan	Glaucoma	Hypotrichosis simplex	2009
Dapoxetine	Analgesia and depression	Premature ejaculation	2009
Milnacipran	Depression	Fibromyalgia syndrome	2009
Phentolamine	Hypertension	Dental anesthesia reversal agent	2009
Lidocaine	Local anesthetic	Arrhythmia	2010
Mifepristone (RU486)	Pregnancy termination	Cushing's syndrome	2012

[a]Year of first approval in new indications.

Yeniden konumlandırma

- Her ne kadar yeniden konumlandırma ile yeni endikasyon alsa da eski endikasyonları ile yetim ilaç kategorisinde olabiliyor
- Amfotericin B, orjinal olarak antifungal, yetim ilç kategorisinde leismaniasis, aspergillosis, cryptococcosis ve kandidiyazisin belli formları
- Thalidomide, orjinal sabah bulantısı tedavisinde, yetim ilaç kategorisinde multiple myeloma tedavsinde
- Sildenafil, orjinal Pfizer tarafından erektil disfonksiyon Viagra, yetim ilaç kategorisinde Refacto pulmoner arteryal hipertansiyon
- Everolimus Novartis tarafından Certican transplantasyon ilacı olarak, yetim ilaç kategorisinde Afinitor tuberoz sklerozisli hastalarda renal angiomyolipomas tedavisinde

Examples of activity-based drug repositioning for anticancer applications.

Drugs	Original uses	Proposed anticancer mechanisms	Developmental status
Itraconazole	* Treatment for fungal infections	* Inhibiting endothelial cell cholesterol trafficking and angiogenesis [18, 25] * Inhibiting Hedgehog pathway [19]	Phase I and II
Nelfinavir	* Treatment for HIV infections	* Inhibiting 20S proteasome and AKT signaling [38, 39] * Inhibiting HSP90 and HER2 signaling [36, 41] * Inducing ER stress and autophagy, and inhibiting angiogenesis [32, 42, 43]	Phase I and II
Digoxin	* Treatment for cardiac diseases	* Inhibiting Na^+/K^+-ATPase [63] * Acting as a phytoestrogen and inhibiting androgen receptor signaling [59, 61] * Inhibiting HIF-1α synthesis [62]	Phase I and II
Nitroxoline	* Treatment for urinary tract infections	* Inhibiting human MetAP2 and sirtuins in endothelial cells [67] * Inducing premature senescence and inhibiting angiogenesis [67] * Inhibiting cathepsin B [69]	Preclinical trials
Riluzole	* Treatment for Amyotropic lateral sclerosis	* Inhibiting the release of glutamate [72] * Inhibiting cell proliferation of metabotropic glutamate receptor 1 (GRM1)-expressing human melanoma cells [72]	Phase I and II
Mycophenolic acid	* Immunosuppressant	* Inhibiting type-1 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH-1) and angiogenesis [73] * Inhibiting c-Myc signaling network in endothelium [74]	Phase I
Disulfiram	* Treatment for chronic alcoholism	* Inhibiting proteasome when complexed with metals [75] * Inhibiting DNA methyltransferase 1 (DNMT1) [76]	Phase II and III

Kök hücre ve gen terapisi

- Gen terapisi, nükleik asid polimerlerinin ilaç olarak hastalıkların tedavisinde hastaların hücrelerine gönderilerek kullanılması veya doğru genetik mutasyonla protein eksperesyonuna müdahale ile protein olarak çoğaltılmasıdır.
- En fazla kullanılan yöntem mutasyona uğratılmış genin yerine işlevsel tedavi edici gen kodlanmasıdır. Gen terapisinde nükleik asid molekülü “vektör” de konumlandırılır ve vücuttaki hücrelere geçişi sağlanır.
- İlk FDA onaylı gen terapisi deneyi 1990’da ADA-SCID tedavisi
- Başarılı tedaviler arasında retinal hastalıklar, Leber’s konjenital amaurosis, kronik lenfositik lösemi (KLL), X-bağımlı SCID, ADA-SCID, adrenolökodistrofi, akut lenfositik lösemi (ALL), multiple myeloma, hemofili, Parkinson

Kök hücre ve gen terapisi

- İki ana hedef mevcut- gen eklemek çalışmayan gen yerine veya doğru çalışmayan geni bozarak. Odaklanılan hastalıklar tek gen defektiyle oluşan kistik fibrosis, hemofili, muskuler distrofi, talasemi, orak hücreli anemi.
- Gen terapisi DNA'yı hücre içerisinde birkaç yolla girebilir;
  - Recombinant virus
  - Çıplak DNA veya DNA kompleksleri

Kök hücre ve gen terapisi

- Viral vektörlerin avantajları
  - Hücre hedeflenmesinde ve girişinde iyiler
  - Çoğalıp hücreye zarar veremez
- Dezavantajları
  - Limitli genetik materyal taşıyabilir
  - İmmun cevap oluşturabilir; hastalık oluşturabilir veya tedavi edemez
- Non viral vektör, sirkuler DNA molekülü, plasmid. Bakterilerin gen transfer şekli. Hücre içerisine geçişi kolaylaştırabilmek amacıyla “liposome” kılıfa sarılır. Dezavantajı hücre içerisine girişi viral vektöre göre daha düşük etki.Avantajı büyük gen taşıyabilir ve immün cevap oluşturmaz
- Sentetik vektörler “virosome” viral çevre ile sarılıdır.Hem büyük molekül taşıyıp hem de virus etkisi oluşturabilir.

Kök hücre ve gen terapisi

- 2012, Glybera (Alipogene tiparvovec) ilk onaylanan gen terapi tedavisi hem Avrupa hem de ABD'de
- 2013 yılı raporlarına göre 1.6 m $/1 hasta (dünyadaki en pahalı ilaç)
- Adeno-ilişkili virus serotip 1 (AAV1) viral vektörü human lipoprotein lipase geni transfer eder. Klinik deneylerden çıkan dataya göre enjeksiyondan sonra kandaki lipid konsantrasyonu 3 ile 12 hafta içerisinde düşer.

Kök hücre ve gen terapisi

- 16 Ekim 2003, Shenzhen SiBiono GenTech Çin Sağlık Bak. onaylı rekombinant Ad-p53 gen terapisi kafa ve boyun skuamöz hücreli karsinoma tedavisinde.(Çinde tanı konulan tüm kanser hastalarının %10'u/yıllık 2.5 milyon hasta)
- Gendicine markasıyla satışta, ilk piyasallaştırılan adenoviral vektör gen terapisi ve şirkete geliştirilmesi ($9.6) milyona mal oldu. (Devlet desteği hariç)
- Çinde kolay onaylanması??? Sadece 120 hasta üzerinde denendi

BBC | Oturum aç | Menü

TÜRKÇE

Haberler | Video | Fotoğraf | Dergi | Spor | Ekonomi | Bilim-Teknoloji | Sağlık | İngilizce De

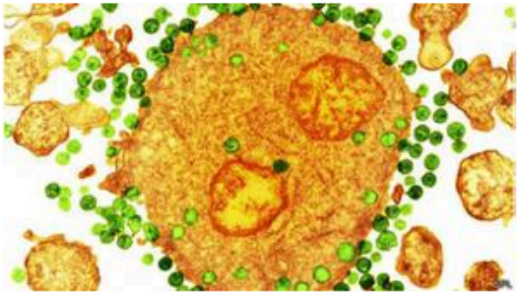
Gen terapisiyle HIV'e karşı kalkan

James Gallagher
BBC Sağlık ve Bilim Muhabiri

6 Mart 2014

Paylaş

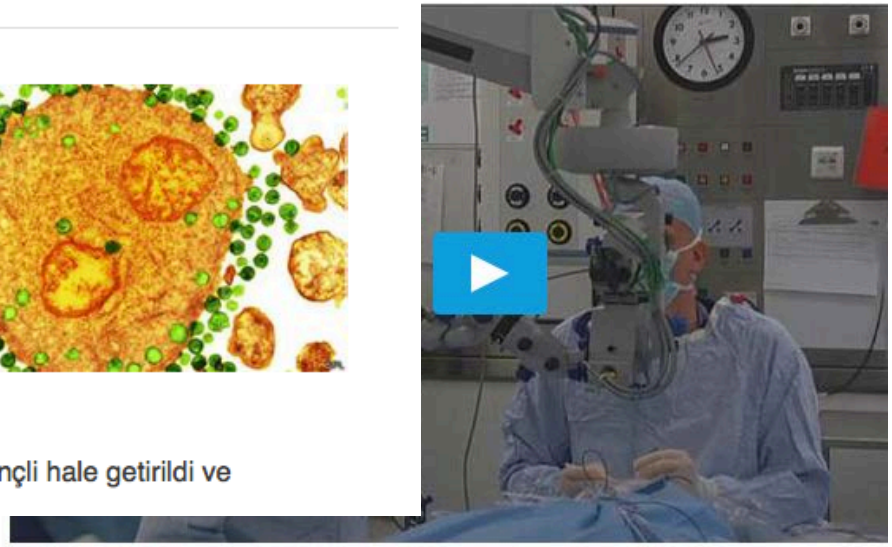
HIV virüsü taşıyan 12 hastada, virüsün saldırısına karşı korunma sağlanması amacıyla, gen terapisi uygulanarak bağışıklık sistemleri güçlendirildi.



Bu tedavi yöntemi, HIV/AIDS hastalarında enfeksiyonun kontrol altına alınması için, her gün ilaç almaları zorunluluğunu ortadan kaldırabilir.

HIV'li hastalardan akyuvarlar alınıp, bunlar HIV'e karşı dirençli hale getirildi ve tekrar hastaların vücutlarına enjekte edildi

ıran gen tedavisi



A A

İngiltere'de Oxford Üniversitesi körlüğe karşı büyük bir zafer kazandı. Uyguladıkları bir gen terapisi sayes "Koroideremi" adı verilen ve kişinin yavaş yavaş körleşmesine neden olan bir göz hastalığının önüne geç başlandı. Koroideremi gözdeki genlerin yavaş yavaş hastalanmalarına ve retinadaki renk hücrelerinin ölü açıyor. Hücresiz kalan retina daralıyor ve görme duyusu kayboluyor.

Kök Hücre ve Gen Terapisi

- Hedeflenen hastalıklar
  - Parkinson
  - Kanser
  - Lipid metobolizma bozuklukları
  - Kan hastalıkları
  - Hemofili
  - Herediter körlük
  - İmmün yetmezlik

Kök Hücre ve Gen Terapisi

- 1972-Friedmann ve Robin “Gene therapy for human genetic disease?”-eksojenöz iyi DNA ile defetif DNA değişimi
- 14 eylül 1990- Prof. William French Anderson- 4 yaşında kız – ADA-SCID tedavisi
- 1992-dr.Bordignon adenosine deaminase eksikliği (SCID) tedavisinde hematopoietic kök hücrelerin vector olarak kullanılması
- 2003-University of California-Polyethilen glycol denen liposome polimeri ile çevrili genleri beyine transferi. Önemi kan-beyin bariyerinin aşılması-Parkinson tedavisi
- 2006 Mart-X-bağımlı kronik granulamatöz hastası 2 kişinin tedavisi
- 2006 Ağustos-National Institutes of Health metastik melonama sahip 2 hastanın tedavisi-T hücrelerini kanser olan hücrelere saldırması sağlanmış-Kanserin ilk gen terapisi ile tedavisi
- 2006 Kasım-University of Pennsylvania School of Medicine-VRX496, HIV tedavisi-Vektör lentiviral-Faz 1 deneyinde 5 kronik HIV hastası en azından 2’si antiretroviral kullanmış, tek doz IV CD4 T hücrelerinin modifiye edilierek verilmesi-Bütün hastalar satbil, viral yüleri azalmış olarak kaydedildi.4’ü CD4 T hücrelerinin sayısı satbil veya artmış, ve HIV antijenine cevap artmıştı.

Kök Hücre ve Gen Terapisi

- 2007 Mayıs-Moorfields Göz Hastanesi ve University College of London's Institute of Ophthalmology retinal hastalıktaki ilk gen terapisi.23 yaş erkek Leber's konjential amaurosis – Subretinal transfer edilen adenovirus RPE65 geni taşıyan, olumlu sonuç, yan etki bildirilmemiştir.

- 2010 Eylül-18 yaşında beta talasemili erkek hasta tedavisi-Fransa

- 2007 ve 2008-Gero Hütter-HIV tedavisi- Hematopoetik kök hücre transplantasyonu-Double-delta-32 mutasyonu ile CCR5 reseptörlerini inhibasyonu (2011 yılında tedavi Kabul edilmiş)

- 2011 Ağustos-Kronik lenfositik tedavisi(her 3 hastadan 2'sinde)-Pilot çalışma

- 2013 Mart-Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-akut lenfositik lösemi tedavisi (5 hastadan 3'ünde)-modifiye T hücreleri ile

- 2014 Mart-University of Pennsylvabia-12 HIV hastası tedavisi 2009 yılından itibaren

Kök Hücre ve Gen Terapisi

- The California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) sadece kendilerinin 90’dan fazla geliştirilme aşamsında programları ve 10 yeni ilaç başvurulması bekleniyor

Kök Hücre ve Gen Terapisi

- Ayrıca kök hücreler, organ hücrelerine farklılılaştırılarak invitro ortamlarda toksisite, etkililik gibi aşamalar moniterize edilip faz aşamalarına daha sağlam verilerle gidilebilmesini sağlıyor.

Yetim İlaç/Orphan drug

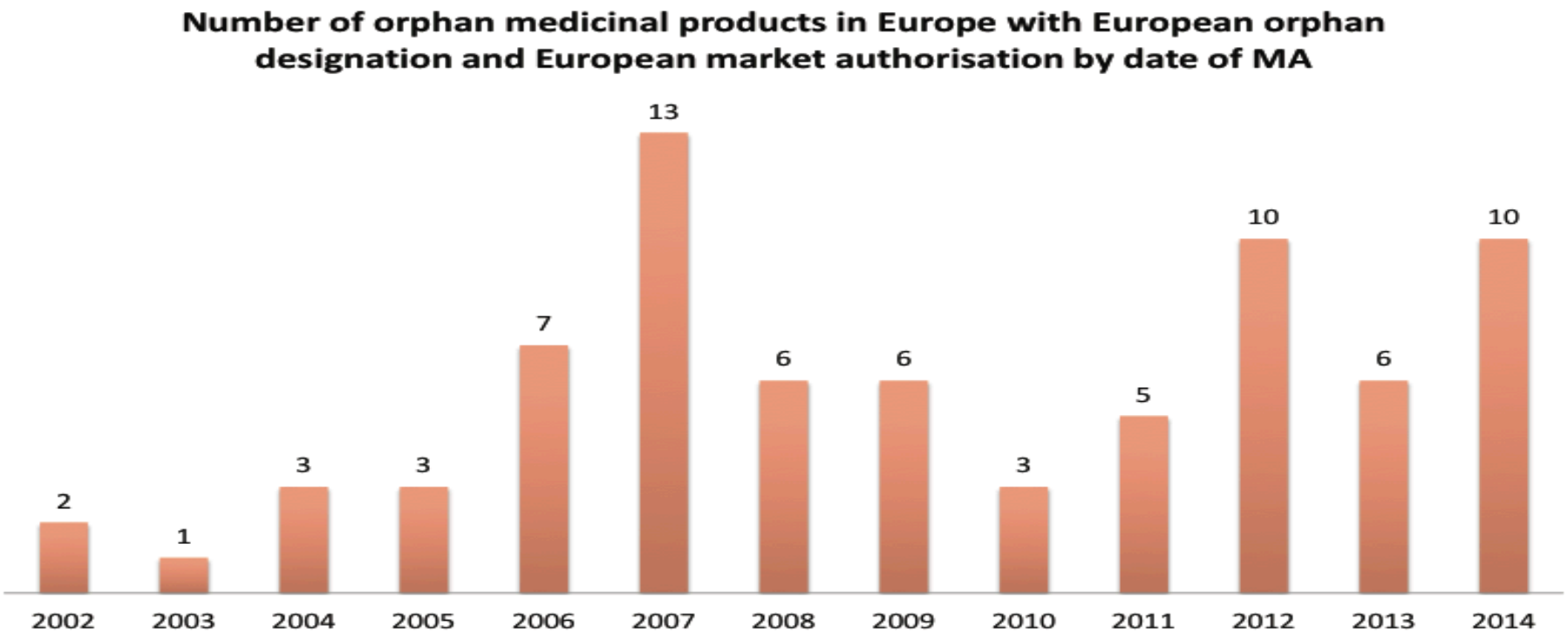
- Yaşamı tehdit eden, ya da engellilik yaratan NADİR hastalıkların teşhisi, önlenmesi, veya tedavisinde kullanılan beşeri tıbbi ürünler
- 1983 Amerika, 1999 EU, Singapur 1991, Japonya 1993
- 2011 Kılavuz taslağı hazırlanmaya başlandı ancak yayımlanmadı
- Satış rakamları istenilen sayıya ulaşmadığı için ilgi az, sağlığa eşit erişim hakkı yüzünden önemli
- Sağlık bakanlığı 1/100.000 olarak kabul ediyor
- Diğer ülkeler 1/10.000, ultra yetim ilaçlar 1/50.000
- Geliştirme aşamaları aynı, ancak Faz 3’te sayı düşebilir

Yetim İlaç

- NE ZAMAN BİR İLACA YETİM İLAÇ STATÜSÜ VERİLİR?
  - Yaşamı tehdit eden ya da engellilik yaratan hastalıkların teşhisi, önlenmesi veya tedavisinde kullanılmalı
  - Nadir bir hastalık için kullanılmalı VEYA yapılan yatırımın geri dönüşü mümkün olmamalı
  - Tatmin edici mevcut bir yöntem olmamalı VEYA varsa bunun üstünde anlamlı bir fayda sağlamalı

Yetim İlaç

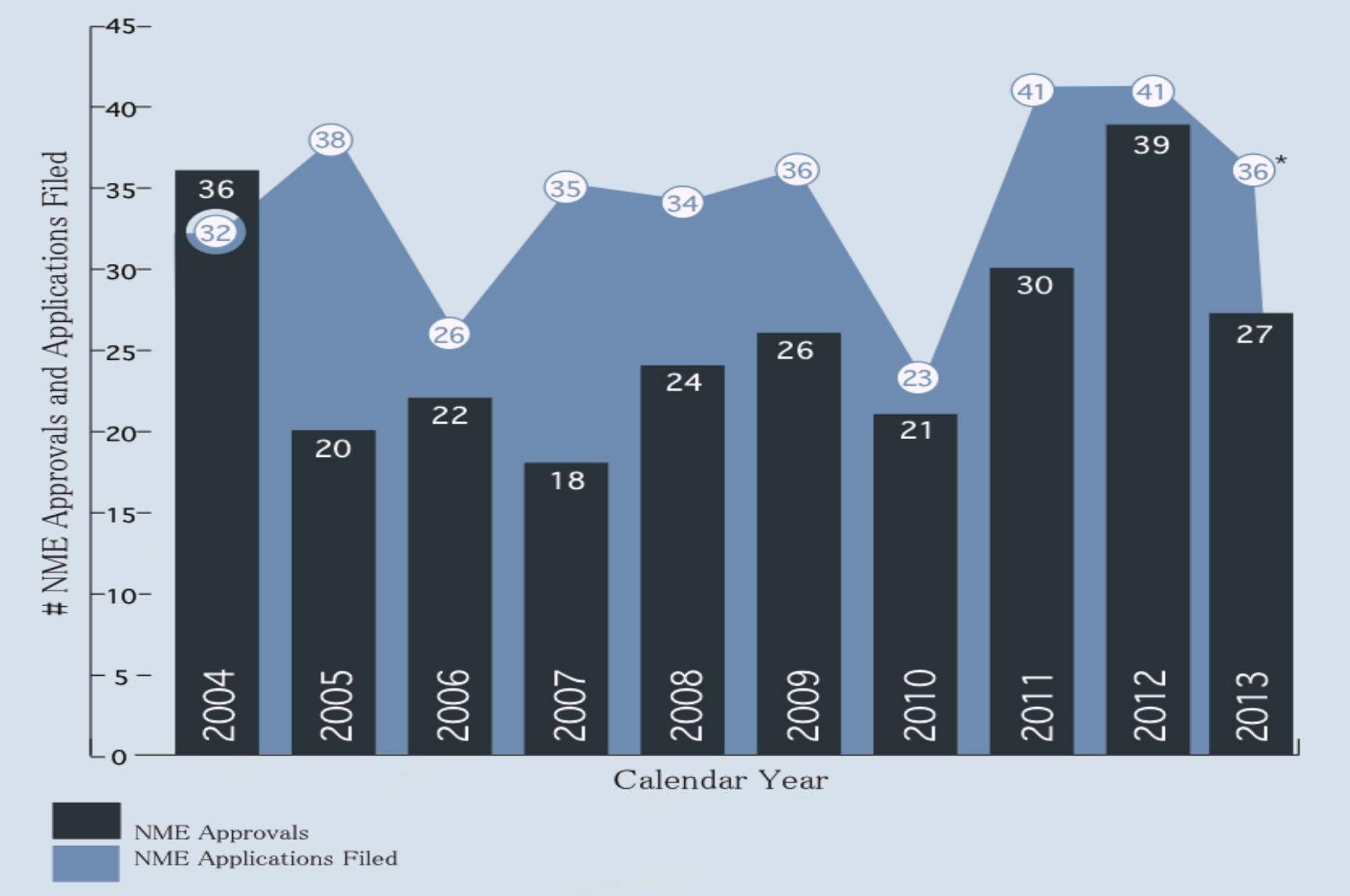
- Türkiyede ruhsatlı 22 ürün bulunmakta/79



Yetim İlaç

- ADEMPAS
- COMETRIQ
- GAZYVARO
- KOLBAM
- OPSUMIT
- PARA AMINOACID LUCANE
- SIRTURO
- SYLVANT
- TRANSLARNA
- VIMIZIM

Yeni Moleküller



Yeni Moleküller

No.	Drug Name	Active Ingredient	Date	FDA-approved use on approval date
41.	Opdivo	nivolumab	12/22/2014	To treat patients with unresectable (cannot be removed by surgery) or metastatic (advanced) melanoma who no longer respond to other drugs Press Release
40.	Rapivab	peramivir	12/22/2014	To treat influenza infection in adults Press Release
39.	Zerbaxa	ceftolozane/tazobactam	12/19/2014	To treat adults with complicated intra-abdominal infections (cIAI) and complicated urinary tract infections (cUTI) Press Release
38.	Viekira Pak	(ombitasvir, paritaprevir and ritonavir tablets co-packaged with dasabuvir tablets)	12/19/2014	To treat patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection, including those with a type of advanced liver disease called cirrhosis Press Release
37.	Lynparza	olaparib	12/19/2014	To treat advanced ovarian cancer Press Release
36.	Xtoro	finafloxacin otic suspension	12/17/2014	To treat acute otitis externa, commonly known as swimmer's ear Press Release
35.	Blincyto	blinatumomab	12/3/2014	To treat patients with Philadelphia chromosome-negative precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-cell ALL) Press Release
34.	Esbriet	pirfenidone	10/15/2014	For the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) Press Release
33.	Ofev	nintedanib	10/15/2014	For the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) Press Release
32.	Lumason	sulfur hexafluoride lipid microsphere	10/10/2014	For patients whose ultrasound image of the heart (echocardiograms) are hard to see with ultrasound waves Press Release
31.	Akynzeo	netupitant and palonosetron	10/10/2014	To treat nausea and vomiting in patients undergoing cancer chemotherapy Press Release

Yeni Moleküller

30.	Harvoni	ledipasvir/sofosbuvir	10/10/2014	To treat chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection Press Release
29.	Trulicity	dulaglutide	9/18/2014	To treat adults with type 2 diabetes. Press Release
28.	Movantik	naloxegol	9/16/2014	To treat opioid-induced constipation in adults with chronic non-cancer pain. Press Release
27.	Keytruda	pembrolizumab	9/4/2014	For treatment of patients with advanced or unresectable melanoma who are no longer responding to other drugs. Press Release
26.	Cerdelga	eliglustat	8/19/2014	For the long-term treatment of adult patients with the Type 1 form of Gaucher disease Press Release
25.	Plegridy	peginterferon beta-1a	8/15/2014	For the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis
24.	Belsomra	suvorexant	8/13/2014	To treat difficulty in falling and staying asleep (insomnia) Press Release
23.	Orbactiv	oritavancin	8/6/2014	To treat adults with skin infections Press Release
22.	Jardiance	empagliflozin	8/1/2104	To improve gylcemic control in adults with type 2 diabetes Press Release
21.	Striverdi Respimat	olodaterol	7/31/2014	To treat chronic obstructive pulmonary disease Press Release
20.	Zydelig	idelalisib	7/23/2014	To treat patients with trhee types of blood cancers Press Release
19.	Kerydin	tavaborole	7/7/2014	For the topical treatment of onychomycosis of the toenails (No Press Release)
18.	Beleodaq	belinostat	7/3/2014	To treat patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) Press Release

Yeni Moleküller

17.	Sivextro (tablet) Sivextro (injection)	tedizolid phosphate	6/20/2014	To treat adults with skin infections Press Release
16.	Jublia	efinaconazole	6/6/2014	Treat mild to moderate onychomycosis (fungal infection) No Press Release
15.	Dalvance	dalbavancin	5/23/2014	To treat adults with skin infections Press Release
14.	Entyvio	vedolizumab	5/20/2014	To treat adult patients with moderate to severe ulcerative colitis and adult patients with moderate to severe Crohn's disease Press Release
13.	Zontivity	vorapaxar	5/8/2014	To reduce the risk of heart attacks and stroke in high-risk patients Press Release
12.	Zykadia	ceritinib	4/29/2014	To treat patients with a certain type of late-stage (metastatic) non-small cell lung cancer (NSCLC) Press Release
11.	Sylvant	siltuximab	4/23/2014	To treat patients with multicentric Castleman's disease (MCD), a rare disorder similar to lymphoma (cancer of the lymph nodes) Press Release
10.	Cyramza	ramucirumab	4/21/2014	To treat patients with advanced stomach cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma Press Release
9.	Tanzeum	albiglutide	4/15/2014	To improve glycemic control, along with diet and exercise, in adults with type 2 diabetes Press Release
8.	Otezla	apremilast	3/21/2014	To treat adults with active psoriatic arthritis (PsA) Press Release
7.	Impavido	miltefosine	3/19/2014	To treat a tropical disease called leishmaniasis Press Release

Yeni Moleküller

6.	Neuraceq	florbetaben F 18 injection	3/19/2014	For Positron EmissionTomography (PET) imaging of the brain
5.	Myalept	metreleptin for injection	2/24/2014	To treat the complications of leptin deficiency Press Release
4.	Northera	droxidopa	2/18/2014	To treat neurogenic orthostatic hypotension (NOH) Press Release
3	Vimizim	elosulfase alfa	2/14/2014	Treatment for Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A syndrome) Press Release
2.	Hetlioz	tasimelteon	1/31/2014	To treat non-24- hour sleep-wake disorder ("non-24") in totally blind individuals. Non-24 is a chronic circadian rhythm (body clock) disorder in the blind that causes problems with the timing of sleep. Press Release
1.	Farxiga	dapaglifozin	1/8/2014	To improve glycemic control, along with diet and exercise, in adults with type 2 diabetes Press Release

Kalp Hastalıkları ve İnme

- Amerika’da en çok ölüm nedenlerinden iki tanesi
- Şuana kadar çıkan ilaçlarla 2001 ile 2011 arasında %30 azalma olduğu tahmin ediliyor
- Yılda 312 milyar dolar harcamaya neden oluyor
- 215’ten fazla ilaç bu iki sebep için geliştilme aşamasında

Kalp Hastalıkları ve İnme

- *Xarelto*-Bayer ve Janssen RD-ACS-Rivaroxuban
- *ATryn*-rEvo Biologics-heparin dirençli hastalarda CABG öncesi-OrphanDrug-Faz3-antithrombin(recombinant)
- *Paclitaxel*-eluting balloon catheter-Bayer-Stenotic periferal arter lezyonu
- *INOmax*-Ikaria-Nitric oxid inhalasyonu-OrphanDrug-Faz1-Pulmoner arter HT
- *Letairis*-Gilead-PHT (pediyatric)-OrphanDrug-Ambrisertan-Faz2
- *Macitentan*-Actelion Phar-PAHT-OrphanDrug-Ruhsat-endotelin A receptor antagonisti
- *Riociguat*-Bayer-Kr.Tromboembolik PHT
- *Droxidopa*-Chelsea Therap-OrphanDrug-Ruhsat-Ortostatik hipotansiyon(Hızlı etki)
- *PA8140*-POZEN-Aspirin81mg/omeprazole 40mg)-secondary prevention
- *PA32540*-POZEN-Aspirin 325mg/omeprazole40mg)-secondary prevention

HT

- *Candesartan cilexetil/nifedipine fixed-dose combination*-Bayer-Faz3-HT
- *Digoxine immune Fab*-OrphanDrug-Faz2-Glenveigh Pharmaceuticals-Preeklempsi
- *Nebivolol/valsartan fixed dose-combination*-Forest Lab-HT-Faz3
- *Perindopril/amlodipine fixed-dose combination*-XOMA-HT-Faz3
- *Tekturna*-Novartis-aliskiren-HT(6-17yaş)-Faz3

DM

- 26 milyon insan diabet
- 180 yeni ilaç geliştiriliyor
- 200 aktif diabet çalışması sürüyor ancak sadece 60 tanesinde yeterli gönüllü toplanabilmiş durumda
- 245 milyar dolar-176 direkt medikal-69 indirekt
- Geliştirilmiş diabet tedavisi ile yılda 1.082.000 acil ziyaretinin önüne geçilmes, 618.000 hastanede yatışa engel olup, 8.3 milyar dolar tasarruf yapılabilir

DM

- 2013 yılında onaylanan bazı ürünler
  - Nesina-alogliptin-DDP4inhibitoru
  - Invokana-canagliflozin-Sodyum-glukoz cotransporter 2 inh
  - Duetact-pioglitazone/glimepiride
  - Farxiga-dapagliflozin-SGLT2 inhibitoru

DM

- Amaçlanan yeni targetlar
  - Insülin Salgılayan hücrelerin stimulasyonu/rejenerasyonu
  - Oral tedavide yeni jenerasyon-DPP4 inh
  - Haftada 1 tedavi-GLP-1 analogları
  - Glukoz yönetiminin kolaylaştırılması-Gut sensory modulator
  - Sinir hasar belirtilerinin oluşturulması
  - Diabetik böbrek hastalığı

DM

- Tamamen yeni tedavi yöntemleri de araştırılmakta
  - Harvard Stem Cell Research:beta hücrelerinin sayısını 30 kat arttıran hormon
  - London’s Imperial College:Kök hücre’sini insülin salgılayan hücrelere dönüştürme
  - Stanford University:Tip 1 diyabet aşısı
  - Tokyo University:Adiponectin hormon molekülü
  - Boston’s Children Hospital:Pankreasa saldıracak T Hücreleri engelleme

DM

- Afrezza-insülin inhalasyonu-MannKind-Tip1,2
- Albiglutide-GLP-1 agonist)-GSK-Tip2
- Bydureon Dual ChamberPen-exenatide uzatılmış salınım-AstraZeneca-Tip2
- Canagliflozin/metformin anında salınım fixed dose kom-Jannsen R&D-Tip2
- Dapagliflozin/metformin fixed dose kom-AstraZeneca-Tip2
- Empagliflozin-SGLT2 inh.-Boehringer In-Tip2

DM

- Metreleptin-leptin analog-AstraZeneca-Diabet ve Lipodistrofi
- Yeni İnsülinglargine biobenzer-Boehri.ve EliLilly-Tip1,2
- Peptide p277-OrphanDrug-AndormedaBiotech-Tip1-Faz3
- Ryzodeq-İnsulindegludec/insulinaspart-Tip1,2-NovoNordisk
- Teplizumab-OrphanDrug-antiCD3mab-Macrogenics-Tip1-Faz3
- Tresiba-insülindegludec-NovoNordisk-Tip1,2
- Eylea-aflibercept-Bayer-diabetik maculer ödem
- Iluvien-Fluocinolone acetonide micro-insert intravenöz implant-Alimera Sciences-DMÖ
- Ozurdex-dexamethasonophtalmic-Allergan-DMÖ

İnsanların Bekledikleri

- CNN, **What is the future of the healthcare industry? What will the healing of tomorrow look like?**
  - Medication administred in a chip
  - The end of chemothrapy
  - Fixing your DNA
  - Super drugs that fight superbugs

Success is the ability
to go from one failure to another
with no loss of enthusiasm

-Sir Winston Churchill