

# Ritka betegségek pathogenezisének kutatása, új diagnosztikai és terápiás eljárásokat megalapozó fejlesztések

Gazdaságfejlesztési és Innovációs Operatív Program

„Stratégiai K+F műhelyek kiválósága”

GINOP-2.3.2-15-2016-00039

2017.02.01 - 2021.01.31.

Köszönet: Széll Márta, döntéshozók, anonim bírálók

## Szegedi Tudományegyetem

- Orvosi Genetikai Intézet
- II. sz. Belgyógyászati  
Klinika és Kardiológiai Központ
- Gyermekklinika és  
Gyermekegészségügyi Központ

**Szell Márta**  
(konzorcium vezető)

**SZBK**

- Biokémiai Intézet
- Genetikai Intézet

**Pirity Melinda**

## Debreceni Egyetem

- Ritka Betegségek Szakértői  
Központ
- Klinikai Genetikai Tanszék
- Klinikai Laboratóriumi Kutató  
Tanszék

**Balogh István**

**450**

- Orvosi Genetikai Intézet
- Orvosi Biokémiai Intézet
- Neurológiai Klinika

**Melegh Béla**

## Pécsi Tudományegyetem

# A projekt költségvetésének elemei

Reagensek,

általános laboratóriumi műszerek,

DNS szekvenálók,

mikroszkópok,

szoftverek,

adatszerverek, számítógépek,

centrifugák,

mélyhűtők,

alkalmazások költségei

**1 194 286 588 Ft**



**PATHOGENEZIS**

**DIAGNOSZTIKA**

**TERÁPIA**

# Ritka betegségek pathogenezisének kutatása

1. A bőr tumoros átalakulásával járó (n=50) és a hirtelen szívhalálhoz vezető monogénes betegségek (n=550) pathomechanizmusának megismerése.
2. Az újszülöttkorban szűrt anyagcsere betegségek (n=30) magyar populáció specifikus mutációs panelének meghatározása.
3. Az Alport szindróma (n=50) kialakulásáért felelős mutációk funkcionális vizsgálata.  
Módszerek: Funkcionális vizsgálatok expressziós rendszerekben és in vitro sejtvonalakon, tömegspektroszkópiás mérések és újgenerációs szekvenáló platformon végzett vizsgálatok összehasonlító elemzése.
4. Funkcionális transzlációs kutatás ritka monogénes diabetesformákban (n=10 mutáció), monogénes szindrómákban (n=3 mutáció) és monogénes véralvadási rendellenességekben (n=8 mutáció).  
Módszerek: funkcionális vizsgálatok (stabilitás, aktivitás, enzimkinetika) rekombináns rendszerekben és bőr fibroblastokon.
5. Lehetséges új gének funkcionális annotálása neurogenetikai betegségekben.  
Módszerek: hagyományos, illetve újgenerációs szekvenálás.

# Fejlesztések ritka betegségek diagnosztikájában

6. Újgenerációs szekvenálásra épülő diagnosztikai panel kidolgozása humán pigmentációs rendellenességek (n=25), gyermekkori ritka betegségek (n=30) és a hirtelen szívhalálhoz vezető ioncsatorna betegségek (n=150), cardiomyopathiák (n=400) esetében.

Módszerek: újgenerációs szekvenáló platformon végzett, célzott szekvenáláson alapuló vizsgálatok.

7. Újgenerációs DNS szekvenálásra épülő diagnosztikai eljárás citogenetikai eltérések és genetikai heterogenitással bíró monogénes betegségek területén.

Módszerek: új generációs DNS szekvenálás analitikai rendszerének fejlesztése, tesztelése.

8. Újgenerációs szekvenálási módszerek beállítása, array alapú módszerek bővítése.

Módszerek: Agilent Human Genome G3 SurePrint 8x60K array CGH.

**9. 450 klinikai exom szekvenálása újgenerációs szekvenálással monogénes és genomikai eredetű ritka kórképekben szenvedő betegekben. Módszerek: szindromatológia, újgenerációs DNS szekvenálás módszertani fejlesztés, tesztelés, validálás.**

# Fejlesztések ritka betegségek terápiájában

10. Sejterápiás fejlesztések hirtelen szívhalálhoz vezető ioncsatorna betegségekben és cardiomyopathiákban.

Módszerek: in vitro organotipikus sejt kultúrákon végzett vizsgálatok, allél-specifikus gyógyszerhatások vizsgálata in vitro és ex vivo rendszerekben.

11. Kezelési lehetőségek vizsgálata Smith-Lemli-Opitz szindrómában (n=7 beteg).

Módszerek: a magyarországi betegek bevonásával végzett kezelési lehetőségek vizsgálata a betegség tüneteinek enyhítése érdekében.

12. PARP Inhibitorok lehetséges felhasználása modellek bevonásával.

Módszerek: in vitro sejt kultúrákon végzett vizsgálatok.

13. Monogénes öröklődésű genodermatosisok (epidemolysis bullosa, familiaris psoriasis, Brook-Spiegler syndrome) terápiájának modellezése.

Módszerek: in vitro modell rendszerek kidolgozása mesenchymalis őssejtek és indukált őssejtek alkalmazásával, állatmodellekben végzett vizsgálatok.





A ritka betegségek létező kutatási erőforrásainak, infrastruktúráinak és programjainak feltérképezése

RB dedikált kutatási programjai és az RB kutatási alapjainak irányítása

A RB kutatási programjainak fenntarthatósága

Igények és prioritások a RB területén végzett kutatásokra

Érdekeltségek fokozása és a nemzeti laboratóriumok, kutatók, betegek és betegszervezetek részvétele a RB kutatási projektjeiben

RB kutatási infrastruktúrák és nyilvántartások

EU és nemzetközi együttműködések a RB kutatásában

Vizsgálati és genetikai tesztek

Diagnosztikai laborok

Diagnosztikai anyagok és telemedicínai szakértelem utaztatása

Genetikai tanácsadás

Szűrési politikák

Nemzeti jogi háttér





Döntéshozatali folyamat

EU szintű együttműködés

Tudatosság és képzés



# CLINICAL TRIAL PROCESS

Phase	Length	Number of People*	Purpose		
Phase 1	1 month	10-20	Is it safe?	How does the body process it?	What are the side effects?
Phase 2	3 - 12 months	50-75	Is it safe?	How well is it working?	How much should be taken?
Phase 3	6 - 12 months	100-300	Is it safe?	How well is it working?	Does the benefit outweigh the risk?
<b>FDA Approval</b> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">               Application submitted         </div> <div style="text-align: center;">             →         </div> <div style="text-align: center;">               Application reviewed              (6-12 months)         </div> <div style="text-align: center;">             →         </div> <div style="text-align: center;">               Application Approved         </div> <div style="text-align: center;">             →         </div> <div style="text-align: center;">               Available to public         </div> </div>					
Phase 4	3 - 12 months	100-300	Does it still appear to be safe?	Are there rare side effects?	Cost effectiveness & comparison to other similar drugs

 = 15 healthy participants  
 = 15 participants with CF  
 \*number of participants varies based on study characteristics

 = Number of months of participant involvement



Átlagosan hány év telik el addig, amíg a klinikai kutatásokból - sikeresség esetén - gyógyszer lesz?

# Mit jelent a fast track és az orphan drug designation? Gyorsítja-e, és ha igen, mennyivel a kutatást?

**Fast track is a process designed to facilitate the development,** and expedite the review of drugs to treat serious conditions and fill an unmet medical need.

**The purpose is to get important new drugs to the patient earlier.** *Fast Track* addresses a broad range of serious conditions.

Determining whether a condition is serious is a matter of judgment, but generally is based on whether the drug will have an impact on such factors as survival, day-to-day functioning, or the likelihood that the condition, if left untreated, will progress from a less severe condition to a more serious one. AIDS, Alzheimer's, heart failure and cancer are obvious examples of serious conditions. However, diseases such as epilepsy, depression and diabetes are also considered to be serious conditions.

Filling an unmet medical need is defined as providing a therapy where none exists or providing a therapy which may be potentially better than available therapy.

Any drug being developed to treat or prevent a condition with no current therapy obviously is directed at an unmet need. **If there are available therapies, a fast track drug must show some advantage over available therapy, such as:**

- **Showing superior effectiveness, effect on serious outcomes or improved effect on serious outcomes**
- **Avoiding serious side effects of an available therapy**
- **Improving the diagnosis of a serious condition where early diagnosis results in an improved outcome**

• Decreasing a clinical significant toxicity of an available therapy that is common and causes discontinuation of treatment

• Ability to address emerging or anticipated public health need

A drug that receives *Fast Track* designation is eligible for some or all of the following:

• More frequent meetings with FDA to discuss the drug's development plan and ensure collection of appropriate data needed to support drug approval

• More frequent written communication from FDA about such things as the design of the proposed clinical trials and use of biomarkers

• Eligibility for *Accelerated Approval and Priority Review*, if relevant criteria are met

• *Rolling Review*, which means that a drug company can submit completed sections of its Biologic License Application (BLA) or New Drug Application (NDA) for review by FDA, rather than waiting until every section of the NDA is completed before the entire application can be reviewed. BLA or NDA review usually does not begin until the drug company has submitted the entire application to the FDA

***Fast Track* designation must be requested by the drug company.** The request can be initiated at any time during the drug development process. FDA will review the request and make a decision within sixty days based on whether the drug fills an unmet medical need in a serious condition.

Once a drug receives *Fast Track* designation, early and frequent communication between the FDA and a drug company is encouraged throughout the entire drug development and review process.

The frequency of communication assures that questions and issues are resolved quickly, often leading to earlier drug approval and access by patients.

## Drugs for Rare Diseases

About 47% of the novel drugs approved in 2015 (21 of 45) were approved to treat rare or “orphan” diseases that affect 200,000 or fewer Americans. This is significant because patients with rare diseases often have few or no drugs available to treat their conditions.

Alecensa, Cholbam, Cotellic, Cresemba, Darzalex, Empliciti, Farydak, Kanuma, Lenvima, Natpara, Ninlaro, Orkambi, Portrazza, Praxbind, Repatha\*, Strensiq, Tagrisso, Unituxin, Uptravi, Xuriden, Yondelis

*\* Repatha was submitted with two indications. One indication received Orphan designation while the other did not.*

### Noteworthy examples of drugs to treat rare diseases among the 2015 novel drugs include:

**Kanuma** – To treat lysosomal acid lipase deficiency, a rare inherited genetic disorder that does not allow the body to produce an enzyme responsible for breaking down fats, and can lead to liver disease, cardiovascular disease, and life-threatening organ damage.

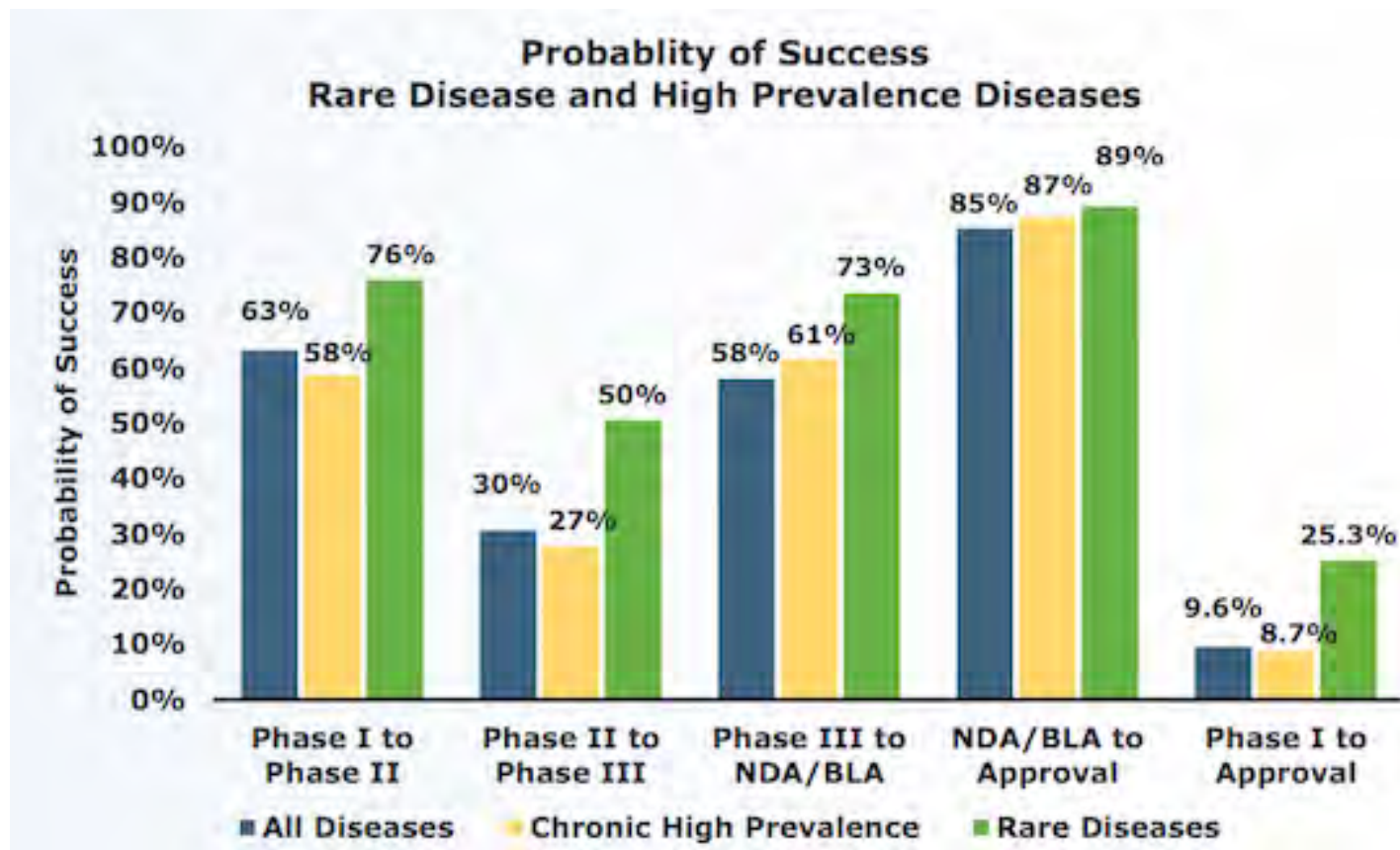
**Orkambi** – A therapy for the lung disease, cystic fibrosis.

**Strensiq** - Long-term enzyme replacement therapy in patients with infantile- and juvenile - onset hypophosphatasia, a serious and sometimes fatal bone disease.

**Unituxin** - To treat pediatric patients with high-risk neuroblastoma (brain tumors).

**Xuriden** – To treat patients with hereditary orotic aciduria, a condition that can result in blood abnormalities (anemia, decreased white blood cell count, decreased neutrophil count), urinary tract obstruction, failure to thrive, and developmental delays.

# Mekkora a sikerességi arány? (a kutatások hány százalékából lesz gyógyszer?)



## Restore CFTR Function [Learn more >](#)

Pre-clinical	Phase One	Phase Two	Phase Three	To Patients
Ivacaftor (Kalydeco®) >				✓
Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®) >				✓
Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor >				
Ataluren >			✗	
FDL169 >				
GLPG2222 >				
QBW251 >				
VX-152 + tezacaftor + ivacaftor >				
VX-440 + tezacaftor + ivacaftor >				
VX-445 + tezacaftor + ivacaftor >				
VX-561 (formerly CTP-656) >				
VX-659 + tezacaftor + ivacaftor >				
Cavosonstat (N91115) >		✗		
Riociguat >		✗		

Indikátor	Tanácsi Ajánlás Hivatk. Terület	Indikátor leírása	Indikátor típusa	Válaszok 2013	Válaszok 2017
13. Léteznek RB kutatási programok és/vagy projektek az országban	3	Az indikátor célja a RB kutatás tagállami állapotainak leírása, különös tekintettel arra, hogy léteznek-e külön programok, vagy az RB kutatások csak egyéni projektek keretében fedezhetők fel az általános kutatási programokon belül.	Folyamat	<ul style="list-style-type: none"> <li>igen, speciális kutatási projektek az általános kutatási programok részeként</li> </ul>	
14. Részvétel nemzetközi kutatási kezdeményezésekben	3	Nemzeti kutatási hivatalok részvétele nemzetközi kutatási kezdeményezésekben (pl E-rare, IRDIRC) fontos annak érdekében, hogy a RB kutatás világszinten erősödjön az erőforrások egyesítésének és a nemzeti kutatási programok koordinációjának köszönhetően. Így ugyanis megszüntethető a RB kutatásokra jellemző töredezettség.	Folyamat	<ul style="list-style-type: none"> <li>igen, E-RARE</li> </ul>	
20. Speciális állami támogatások a RB kutatásokra	3	Az indikátor célja az olyan állami döntések feltérképezése, amik a nemzeti kutatási alapból elkülönítetten RB kutatásokra fordít forrásokat.	Folyamat	nem, nincs	
21. Állami támogatások elkülönítésre kerülnek a nemzeti terv életbe lépésétől kezdve minden évben a RB kutatási tevékenységeire/projektjeire	3	Az indikátor meghatározza a RB kutatási projektekre és programokra elkülönített állami támogatásokat (Euróban).	Eredmény	Az általános költségvetésen belül nem elkülöníthető	



Tevékenységek		Indikátorok	Indikátor típusa	Válaszok 2010.	Válaszok 2017.
RB kutatási programok kiépítése	3.1	Létező nemzeti/ regionális kutatási programok	Folyamat	Az általános kutatási pályázatokban prioritásként megnevezett	
	3.2	RB kutatási program monitorozása	Folyamat	Létező, egyértelműen meghatározva, részben megvalósítva	
	3.3	Évente jóváhagyott RB kutatási projektek száma (ha lehetséges évente, a terv kezdete előtti évtől kezdve)	Eredmény	Nincs elkülönített nyilvántartás	
	3.4	Közfinanszírozással támogatott klinikai kísérletek	Eredmény	Nincs megvalósított tevékenység	
	3.5	Csatlakozás az E-RARE programhoz	Folyamat	Folyamatban	
	3.6	Közegészségügyi és szociális kutatások bevonása a ritka betegségek területén	Folyamat	Igen, részben	
	3.7	Kutatási platformokat és egyéb infrastruktúrát is létrehozni a kutatási programok	Folyamat	Igen	
Nemzeti politika létrehozása a fiatal tudósok toborzásának támogatására, különösen a ritka betegségek területére	3.8	Speciálisan ritka betegségek területén való munkára toborzott fiatal tudósok száma évente	Folyamat	Pontos szám nincs nyilvántartva, de létezik	
Pénzügyi alapok irányítása az RB kutatási programok felé	3.9	Vannak speciális RB kutatásokra elkülönített közpénz alapok	Folyamat	Nem	
	3.10	A terv kezdete óta évente speciálisan RB kutatások/ tevékenységek/ projektek felé irányított pénzügyi alapok	Eredmény	Nem releváns	