

Glokomda Tıbbi Tedaviye Başlama ve Sürdürme İlkeleri

Glokomun Tıbbi Tedavisinde Yeni Ufuklar

Prof. Dr. Ilgaz Yalvaç; FEBO

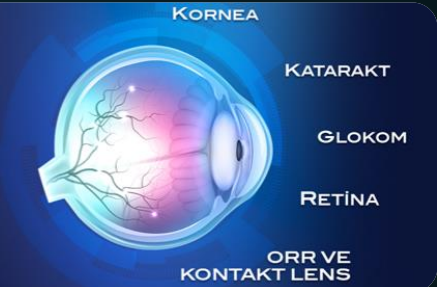
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı



**GÖZDE PRATİK
YAKLAŞIMLAR**

15 - 17 Aralık 2017 Cornelia Diamond - Belek, Antalya





**Sunumda adı geçen ruhsat/izin sahipleri veya
rnlerle herhangi bir finansal ilintim yoktur**

Glokomda Güncel Tıbbi Tedavi



İlaç Çalışmaları

In vitro & Hayvan Deneyleri



Faz 1
Sağlıklı Gönüllüler



Faz 2
Az Sayıda Hasta



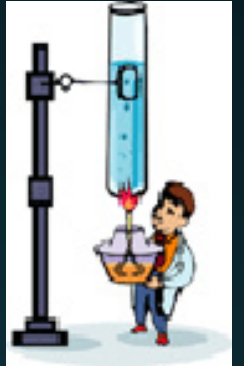
Faz 3
Yüzlerce Hasta



Ruhsatlandırma



Faz 4
Klinik Çalışmalar



Mevcut & Araştırılan Glokom İlaçları

I. Trabeküler Ağ Dışa Akım

- Kolinerjik ajanlar
- Latrunculinler
- ROCK inhibitörleri

II. Uveoskleral Dışa Akım

- PG analogları
- α_2 -agonistler
- PG EP₂ agonistleri
- Nitrik oksit-PG F₂ analogu
- Latanoprost punktum tıkaçları

Lens
Ön Kamara
Kornea
İris

III. Aköz Üretimi

- β - blokürler
- α_2 -agonistler
- Karbonik anhidraz inhibitörleri

- siRNA β -reseptor antagonistleri

Siliyer Çıkıntılar
Siliyer Kas

Sklera

Mevcut İlaçlar

Araştırılan İlaçlar

Trabeküler Ağ

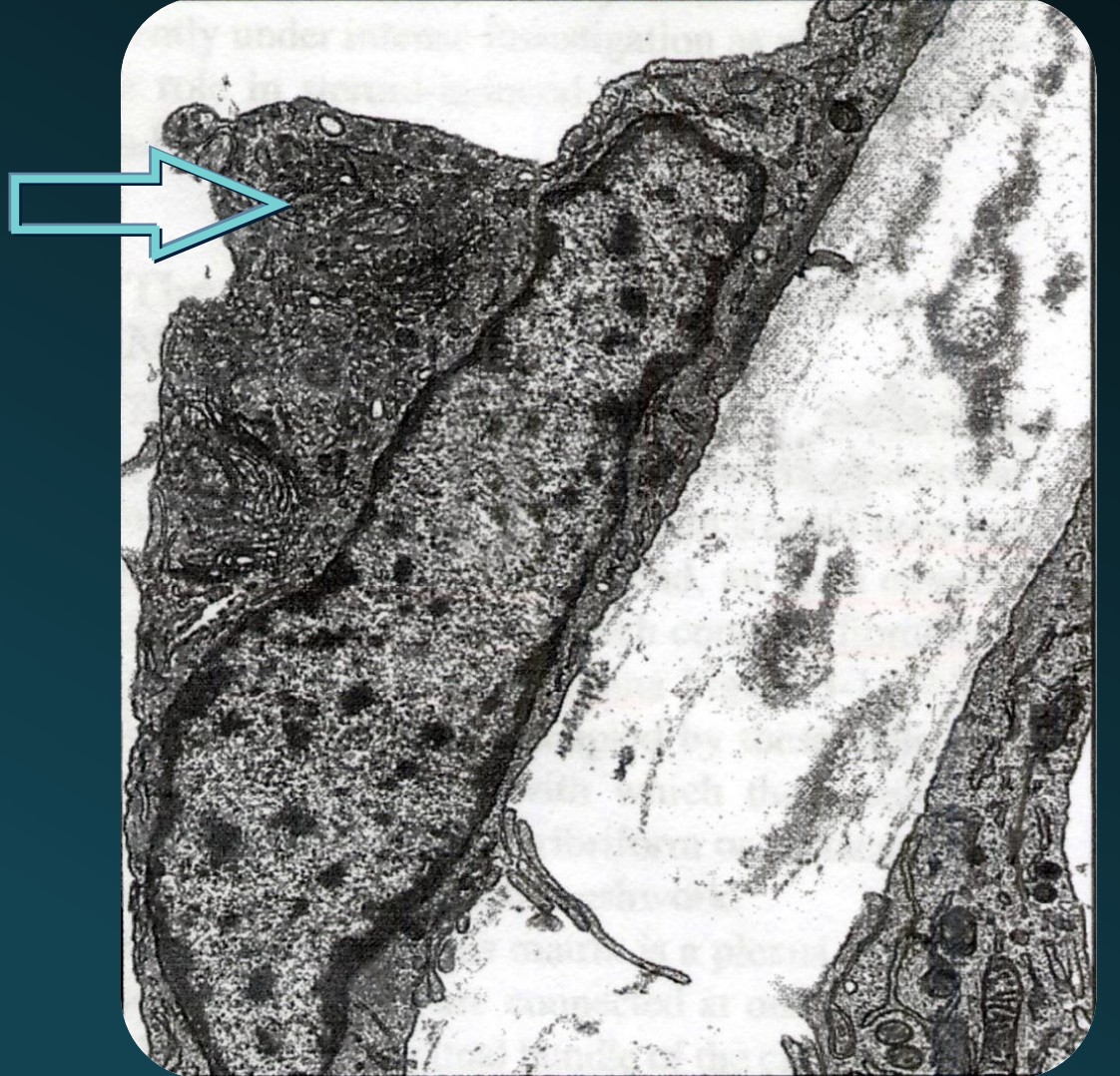
Trabeküler Endotel Hücreler

Extrasellüler Matriks

Aktin Hücre çatısı

✓ **Fagositoz**

✓ **ECM yapımı**



Glokomda Trabeküler Dışa Akım

ECM sentezinde kontrolsüz artış



Fibronektin

Transglutaminaz



MMPs fonksiyonlarında azalma

Trabeküler Ağ Hücre İskelet Yapısını Etkileyen İlaçlar



Marine Makrolidleri

Latrunculin A, B

Swinholide A

Jasplakinolide



Proteinkinaz İnhibitörleri

H-7

ML-7

Staurosporin

Chelerythrine



ROCK İnhibitörleri

RHO-bağlantılı

protein kinaz

inhibitörleri

Dışa akım yollarında aktin hücre iskelet yapısını ve hücresel motiliteyi değiştirirler

Rho kinaz (ROCK) inhibitörleri

- ✓ Trabeküler ağda aktin hücre iskelet yapısını değiştirerek aköz hümeör dışı akımı arttııırlar
- ✓ İkincil olarak vazodilatatör etki ile episkleral venöz basıncı azaltarak GİB düşüşüne katkıda bulunurlar

Glokomda Gelecekte Tibbi Tedavi

Medication	Sponsor	Mechanism of action	Current US market status
Netarsudil (AR-13324)	Aerie Pharmaceuticals	Rho kinase inhibitor + norepinephrine transporter inhibitor	Phase III trials completed
Netarsudil/latanoprost fixed-dose combination	Aerie Pharmaceuticals	Rho kinase inhibitor/ norepinephrine transporter inhibitor + prostaglandin analog	Phase III trials ongoing
Latanoprostene bunod	Bausch + Lomb	Nitric oxide donor + prostaglandin analog	New Drug Application pending with FDA ^a
Trabodenoson (INO-8875)	Inotek Pharmaceuticals Corporation	Adenosine receptor agonist	Phase III trials ongoing
DE-117	Santen Pharmaceuticals	Prostanoid receptor agonist	Phase II & III trials ongoing
ONO-9054	Ono Pharmaceuticals	Prostanoid receptor agonist	Phase II trials completed
Bamosiran (SYL040012)	Sylentis	Small interfering RNA	Phase II trials completed

*Schehlin EM; Novack G, Robin A.; New classes of Glaucoma Medications
Current Opin Ophthalmol 2017;28:161-168*

Ripasudil

- ✓ Ripasudil Oftalmik Solusyon %0.1 2x1
- ✓ **Glanatec®**; Kowa Company; Nagoya, Japonya
- ✓ Glokom tedavisinde klinikte kullanılan ilk Rho kinaz inhibitörü
- ✓ GİB -3 ile -4 mmHg arasında düşürür
- ✓ Japonya da glokom hastalarına kullanılmaktadır

Netarsudil

- ✓ Netarsudil Oftalmik Solusyon %0.02 (AR-13324)
- ✓ **Rhopressa®**; Aerie Pharmaceuticals; Durham, NC, USA
- ✓ ROCK + Norepinefrin Transporter (NET) yolu ile trabeküler ağ dışı akım kolaylığı ve EVP azalması yaparak GİB düşüşü sağlar
- ✓ Akşam 1x1

NETARSUDIL 0.02% (RHOPRESSA) ROCK/NET INHIBITOR: PHASE 2 AND 3 CLINICAL TRIALS

Study	Duration, No. of Patients	Description	Conclusion
Phase 2B ⁷	28 days, 152	QHS vs latanoprost	Similar to latanoprost at IOP < 27 mm Hg ^a
Rocket 1 Phase 3	3 months, 411	QHS vs timolol BID	Similar to timolol at IOP < 25 mm Hg ^a
Rocket 2 Phase 3	3 months efficacy, 12 months safety, 755	QHS vs timolol BID BID vs timolol BID	Similar to timolol at IOP < 25 mm Hg through month 12
Rocket 3 Phase 3	12 months safety, 93	QHS vs timolol BID	Ongoing data analysis
Rocket 4 Phase 3	3 months efficacy, 6 months safety, 708	QHS vs timolol BID	Similar to timolol at IOP < 25 mm Hg, < 30 mm Hg ^a 90-day results

^aSecondary endpoint

Abbreviations: ROCK, Rho kinase; NET, norepinephrine transporter; QHS, nightly at bedtime; BID, twice daily.

Yan Etkiler

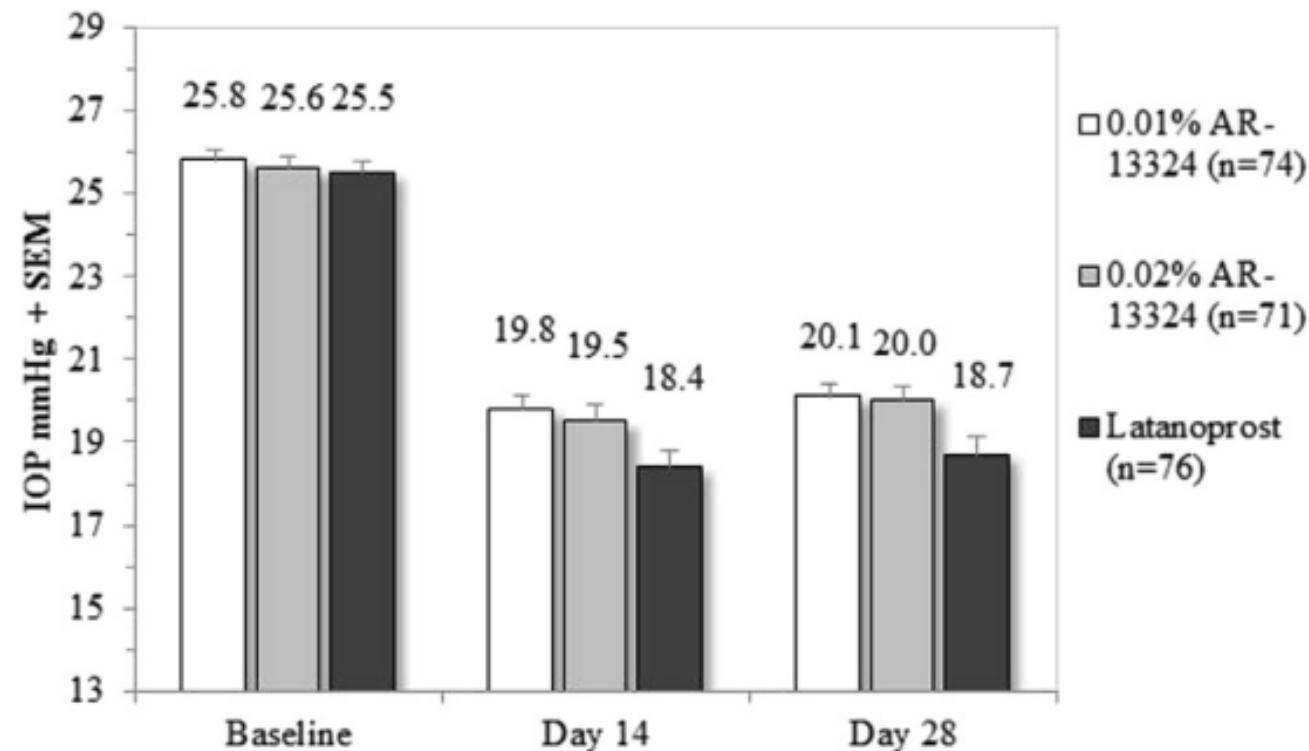
Konjuntival hiperemi

Subkonjunktival hemoraji

Double-masked, Randomized, Dose—Response Study of AR-13324 versus Latanoprost in Patients with Elevated Intraocular Pressure

Jason Bacharach, MD,¹ Harvey B. Dubiner, MD,² Brian Levy, OD, MS,³ Casey C. Kopczynski, PhD,³
Gary D. Novack, PhD,⁴ for the AR-13324-CS202 Study Group*

Ophthalmology 2015;122:302-307 © 2015

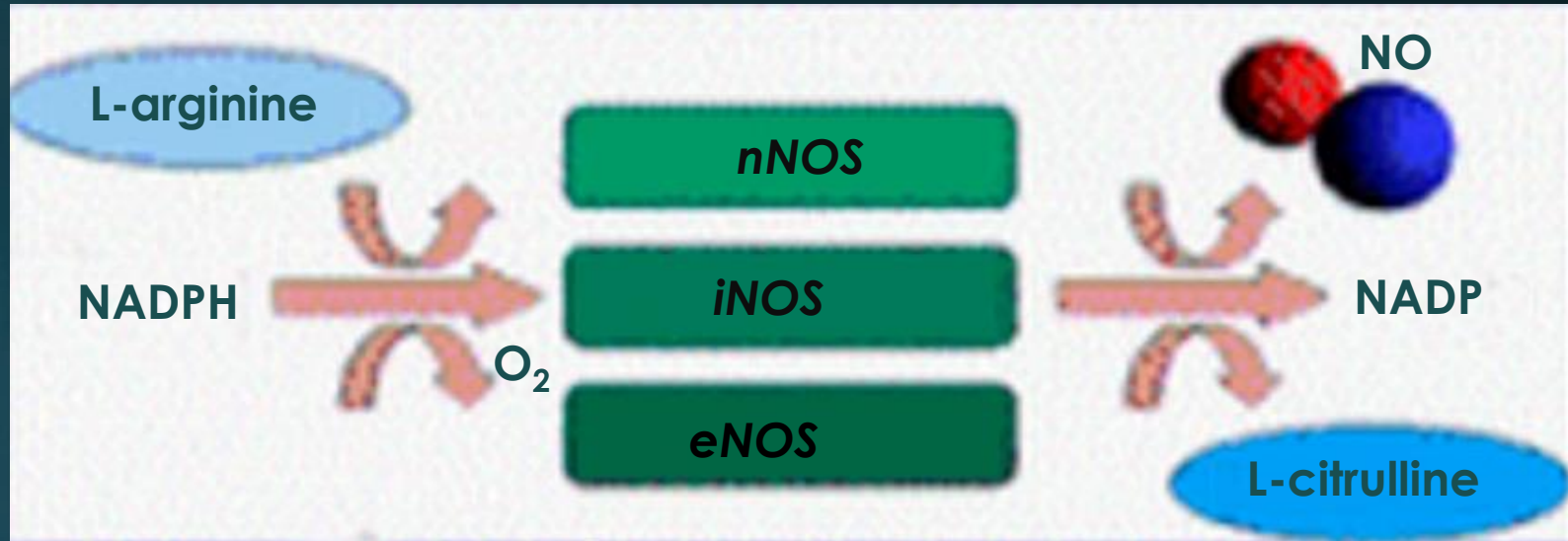


Netarsudil + Latanoprost

- ✓ Roclatan® Aerie Pharmaceuticals; Durham, NC, USA
- ✓ Netasurdil 0.02% + Latanoprost 0.005%

FIXED-DOSE COMBINATION NETARSUDIL 0.02%/LATANOPROST 0.005% (ROCLATAN), ROCK/NET INHIBITOR/PGF2 α AGONIST: PHASE 3 CLINICAL TRIALS			
Study	Duration, No. of patients	Description	Conclusion
Mercury 1 Phase 3 ^{8,9}	3 months efficacy 12 months safety, 718	FDC QHS vs netarsudil QHS vs latanoprost QHS	FDC more efficacious than components 1-3 mm Hg at all 9 time points ($P < .0001$)
Mercury 2 Phase 3	3 months efficacy, 750	FDC QHS vs netarsudil QHS vs latanoprost QHS	FDC more efficacious than components 1-3 mm Hg at all 9 time points ($P < .0001$)
Mercury 3 Phase 3	6 months safety and efficacy enrollment ongoing	FDC QHS vs FDC bimatoprost/timolol QHS	Initiating in Europe
Abbreviations: ROCK, Rho kinase; NET, norepinephrine transporter; FDC, fixed-dose combination; QHS, nightly at bedtime.			

Nitrik Oksit (NO)

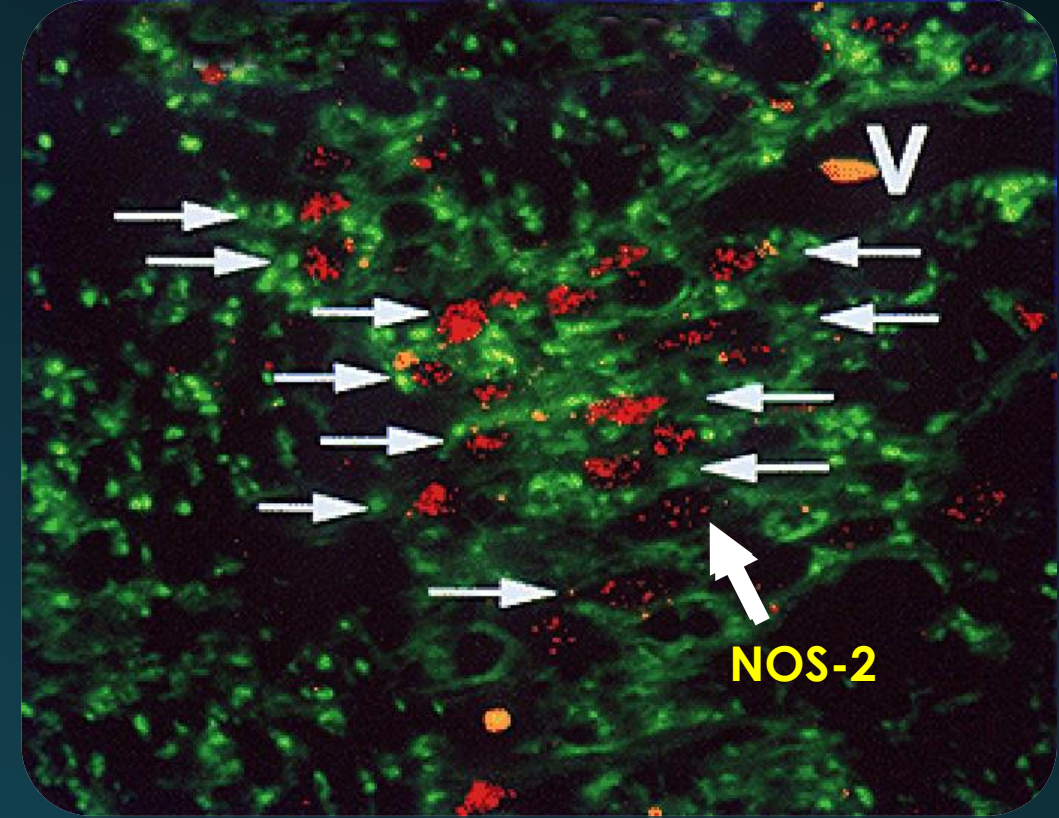


cyclic guanine monophosphate (cGMP)

mekanizmasını aktive eder

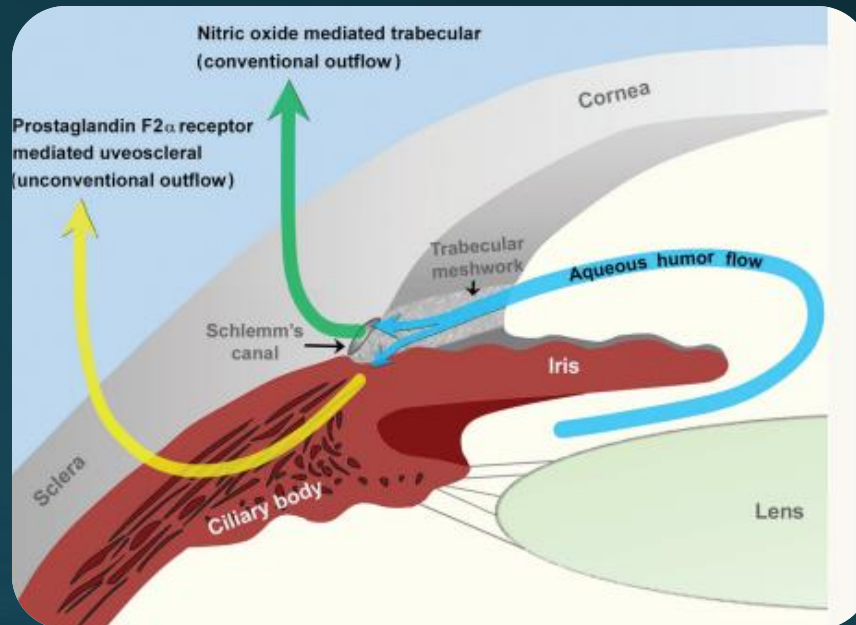
Nitrik Oksit (NO)

- ✓ Trabeküler ağ ve siliyer kasta endotelyal NOS (eNOS) aktivitesi saptanmıştır
- ✓ NO uygulaması trabeküler dışa akım yollarında artışa neden olmaktadır
- ✓ Trabeküler ağ, Schlemm kanalı ve longitudinal siliyer kasta dilatasyona neden olur



Latanoprostene Bunod

- ✓ Latanoprostene bunod® Oftalmik Solusyon %0.024
- ✓ LBN; Bausch + Lomb & NicOx
- ✓ NO-donating prostanoid FP reseptor agonisti

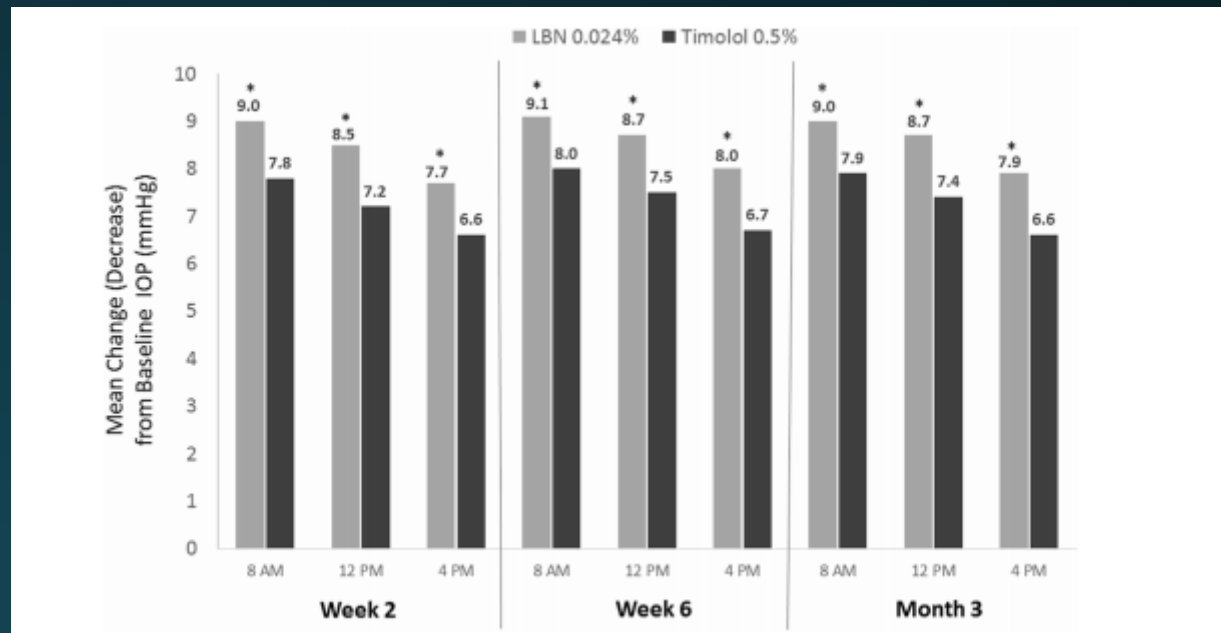
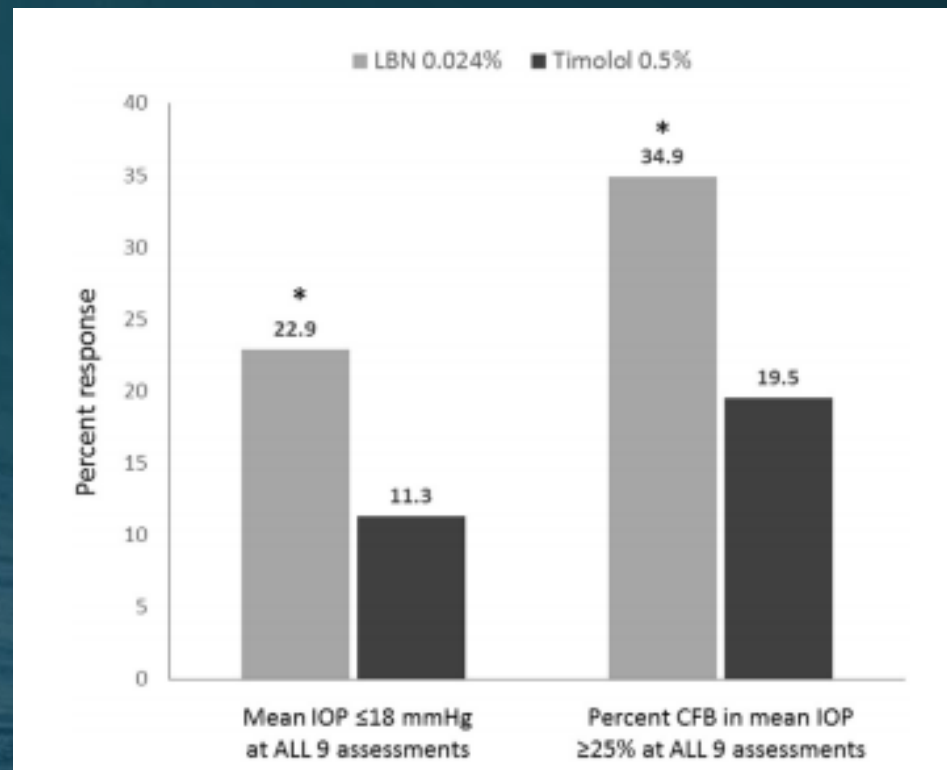


Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension

The APOLLO Study

Robert N. Weinreb, MD,¹ Baldo Scassellati Sforzolini, PhD,² Jason Vittitow, PhD,² Jeffrey Liebmann, MD³

Ophthalmology 2016;123:965-973 ©



Adenozin A₁ reseptör Agonistleri

- ✓ **Trabodenoson (INO-8875) 500 mcg**
- ✓ Inotek Pharmaceuticals Corporation; Lexington, MA, USA
- ✓ Adenozin A₁ reseptör agonisti
- ✓ Matrix metalloproteinaz yolu ile trabeküler dışı akımı arttırırlar
- ✓ Faz III çalışmalarda ortalama GİB düşüşü -4.1 mmHg

Prostanoid Reseptör Agonistleri

- ✓ Prostaglandin F2a dışındaki diğer prostanoid reseptörler
- ✓ **DE-117** (Santen Pharmaceutical, Ofuka-cho, Osaka, Japonya) ⇒ **PG Ep2**
- ✓ **ONO-9054** (Ono Pharmaceuticals, Chuo-ku, Osaka, Japonya) ⇒ **PG Ep3**
- ✓ Schlemm's kanal endothelial hücre gevşemesi
- ✓ Uveoskleral dışa akım artışı
- ✓ Trabeküler ağ kontraksiyonunda artış

Small interfering RNA (siRNA)*

Bamosiran (SYL040012) (Sylentis S.A., Tres Cantos, Madrid, İspanya)

*siRNA  Küçük engelleyici RNA

Çift sarmal RNA

Gen dışı vurumunu engeller

b2-adrenerjik reseptör (ADRB2) blokajı ile aköz hüümör üretiminde
azalma yapar

İlaç Uygulama Yollarında Yenilikler

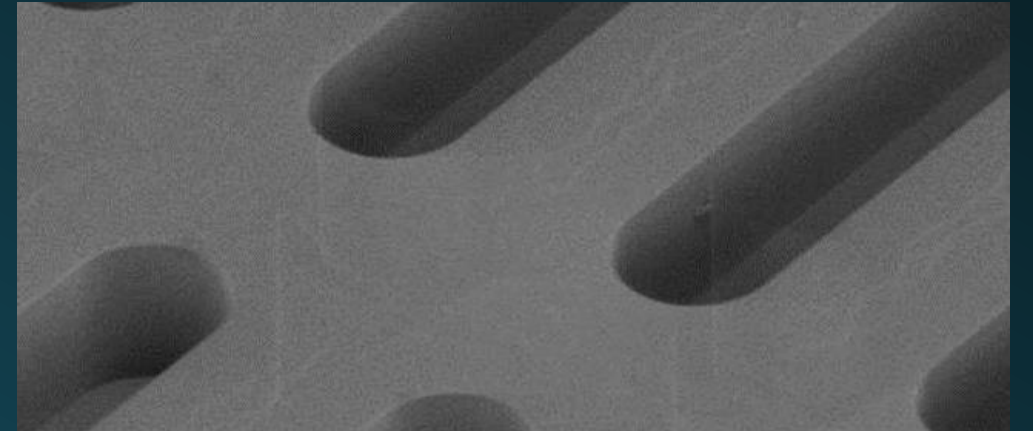
Medication	Sponsor	Mechanism of administration	Current US market status
Sustained-release bimatoprost implant	Allergan	Intracameral injection	Phase III trials ongoing
ENV515	Envisia Therapeutics	Intracameral injection	Phase II trials ongoing
Travoprost punctal plug	Ocular Therapeutix, Inc	Insertion into punctum	Phase III trials ongoing
Bimatoprost corneal ring	ForSight VISION5	Insertion into conjunctival fornices	Phase II trials completed



Sustained-Release Bimatoprost Implant

Allergan

Dublin, California, ABD



ENV515 (travoprost XR) Intrakameral İmplant

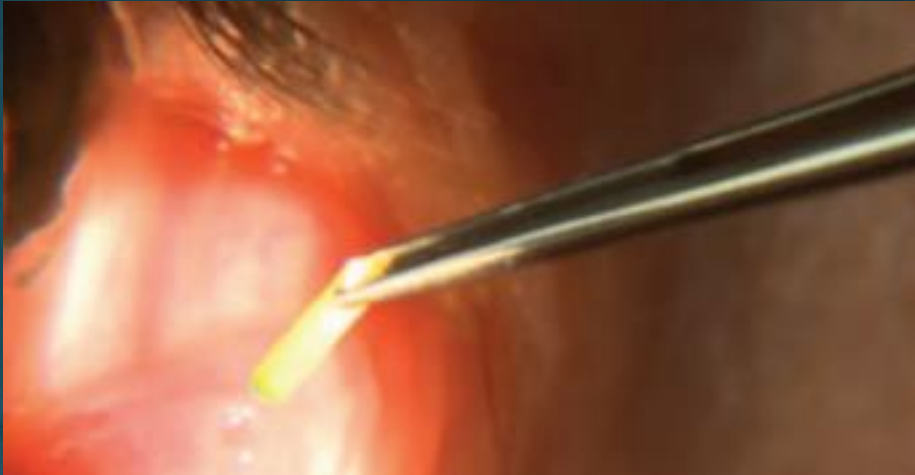
Envisia Therapeutics

Durham; North Carolina; ABD

Aref A.; Sustained drug delivery for glaucoma: Current data and future trends Current Opin Ophthalmol 2017;28:169-174

İlaç Uygulama Yollarında Yenilikler

Medication	Sponsor	Mechanism of administration	Current US market status
Sustained-release bimatoprost implant	Allergan	Intracameral injection	Phase III trials ongoing
ENV515	Envisia Therapeutics	Intracameral injection	Phase II trials ongoing
Travoprost punctal plug	Ocular Therapeutix, Inc	Insertion into punctum	Phase III trials ongoing
Bimatoprost corneal ring	ForSight VISION5	Insertion into conjunctival fornices	Phase II trials completed



Travopost Punctum Tıkacı

Ocular Therapeutix, Inc.,
Bedford, Massachusetts, ABD



Bimatoprost Halka

ForSight VISION5,
Menlo Park, California, USA

Aref A.; Sustained drug delivery for glaucoma: Current data and future trends Current Opin Ophthalmol 2017;28:169-174

İlaç Uygulama Yollarında Yenilikler

Medication	Sponsor	Mechanism of administration	Current US market status
Sustained-release bimatoprost implant	Allergan	Intracameral injection	Phase III trials ongoing
ENV515	Envisia Therapeutics	Intracameral injection	Phase II trials ongoing
Travoprost punctal plug	Ocular Therapeutix, Inc	Insertion into punctum	Phase III trials ongoing
Bimatoprost corneal ring	ForSight VISION5	Insertion into conjunctival fornices	Phase II trials completed



iDose travoprost intraoküler İmplant

Glaukos



Drug Delivery Device

Amorphex Therapeutics

Aref A.; Sustained drug delivery for glaucoma: Current data and future trends Current Opin Ophthalmol 2017;28:169-174

Nöron Koruyucu İlaç Klinik Çalışmalar

İlaç	Firma	Etki Mekanizması	Klinik Faz	Klinik çalışma kodu
AL-8309B	Alcon	Selektif 5-HT _{1A} agonisti Eksitotoksik nöroprotektif	Faz III	NCT00890097 (tamamlandı)
Brimonidine tartrate (Intravitreal Implant)	Allergan	α-adrenerjik reseptör agonisti	Faz II	NCT00658619
CNTF	Neurotech	Siliyer Nörotrofik Faktör	Faz II	NCT01408472
Memantine AL-8309B	Allergan	NMDA glutamat reseptör antagonisti	Faz III	NCT00168350 (tamamlandı)
SRT501 (Resveratrol)	Sirtris Pharm, Inc. (Cambridge, MA)	Oksidatif Strese karşı korucu Antioksidan	Preklinik	Bilinmiyor
TGF-Beta-Shield	Resverlogix Corp. (Calgary, Alberta, Canada)	Nöroprotektif	Preklinik	Bilinmiyor

Neden klinik çalışmalar hala başarısız?

- ✓ Ciddi yan etkiler (düşük terapötik indeks)
- ✓ Sekonder dejenerasyonda çok sayıda mekanizma var
- ✓ Primer hasar; optik sinir başı/ RGH ?
- ✓ Büyük moleküller kan/beyin/ ve kan/retina bariyerlerini aşamıyor
- ✓ Hasta gruplarının heterojenitesi
- ✓ Glokomatöz harabiyetin kronik olması

