

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Φαρμακογονιδιωματική και αξιολόγηση νέων φαρμάκων

Ελένη Μερκούρη-Παπαδήμα, Γεώργιος Π. Πατρινός

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φαρμακογονιδιωματική, ένας από τους ακρογωνιαίους λίθους της εξατομικευμένης ιατρικής, έχει τη δυνατότητα να αλλάξει τον τρόπο που παρέχεται η ιατρική φροντίδα ως σήμερα, κατατάσσοντας τους ασθενείς σε διάφορες κατηγορίες πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, δηλαδή σε ασθενείς με τάση να ανταποκριθούν στη θεραπεία, να μην ανταποκριθούν ή να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Με σκοπό την πρόοδο της διαδικασίας ανάπτυξης

φαρμάκων, οι ρυθμιστικές αρχές, έχουν εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές για τον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής εδώ και μια δεκαετία. Στο άρθρο αυτό συνοψίζονται οι νέες κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων, με μία κοινή ρυθμιστική οπτική μεταξύ της Ευρώπης, των Ηνωμένων Πολιτειών και της Ιαπωνίας, με έμφαση στη κλινική φαρμακοκινητική.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εξατομικευμένη Ιατρική, φαρμακογονιδιωματική, ρυθμιστικές αρχές, EMA, FDA, PMDA, κατευθυντήριες γραμμές

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο: 2610962339, Email: gpatrinos@upatras.gr

Εισαγωγή

Η φαρμακογονιδιωματική αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων (Katz, Murray, Bathena, & Sahelijo, 2008; Phillips & Van Bebber, 2005; Weinsilbom & Wang, 2004; Williams et al., 2008; Zineh & Pacanowski, 2011). Μέχρι σήμερα, τα αποτελέσματα μελετών με αντικείμενο τη φαρμακογονιδιωματική έχουν αξιοποιηθεί με διάφορους τρόπους, όπως:

- Τη διαλεύκανση της μοριακής βάσης ή του μηχανισμού στον οποίο οφείλεται η έλλειψη αποτελεσματικότητας σε ένα φάρμακο ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Την αιτιολόγηση της ποικιλίας της κλινικής ανταπόκρισης σε ένα φάρμακο αποκλείοντας ως σημαντικούς παράγοντες μεταβλητότητας των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών παραμέτρων και το ρόλο των μονοπατιών στα οποία συμμετέχουν πρωτεϊνικά προϊόντα γνωστών πολυμορφικών γονιδίων.
- Την εκτίμηση της έκτασης των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων.
- Το σχεδιασμό κλινικών μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης ενός φαρμάκου σε γενετικούς υποπληθυσμούς (Zineh & Pacanowski, 2011).

Πρόσφατα, η Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) δημοσίευσε μια κατευθυντήρια γραμμή για το ρόλο της φαρμακογονιδιωματικής στην αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (Food and Drug Administration, FDA) κοινοποίησε ένα προσχέδιο για τη χρήση κλινικών φαρμακογονιδιωματικών μελετών στις πρώτες φάσεις των κλινικών μελετών. Αυτά τα έγγραφα, σε συνδυασμό με την κατευθυντήρια γραμμή της αντίστοιχης ρυθμιστικής αρχής της Ιαπωνίας πάνω στο ζήτημα, αναμένονται να επηρεάσουν την διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων, σκιαγραφώντας ένα πλαίσιο για τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων κατά τη «διάρκεια ζωής του φαρμάκου», από τις προκλινικές φάσεις ως τη φαρμακοεπαρύπνηση.

Το άρθρο αυτό έχει σαν στόχο να παραθέσει τις κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν από τις παραπάνω αρμόδιες αρχές, αφού πρώτα παράσχει το θεωρητικό υπόβαθρο ως προς το πώς οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν την ανταπόκριση σε διάφορα φάρμακα. Οι κατευθυντήριες γραμμές επικεντρώνονται κυρίως σε κρίσιμα ζητήματα που αφορούν τη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών μελετών κατά τις κλινικές φάσεις και ιδίως τη συσχέτιση γενετικών τόπων με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Αυτά περιλαμβάνουν τον ορισμό

τιμών που θα καθορίσουν την απόφαση για τη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών μελετών στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης του φαρμάκου και τις απαραίτητες ενέργειες σχετικά με τη δειγματοληψία, τη γονοτύπηση και τον προσδιορισμό του φαινοτύπου (**Πίνακας 1**). Στις επόμενες παραγράφους, παρατίθενται και γίνεται σύγκριση των οδηγιών κάθε ρυθμιστικής αρχής και επισημαίνονται οι μελλοντικές προοπτικές.

Γενετικοί πολυμορφισμοί και ανταπόκριση σε φάρμακα

Η ανταπόκριση, πρακτικά σε όλα τα φάρμακα, μπορεί να διαφέρει μεταξύ διαφορετικών ατόμων είτε εξαιτίας ενδογενών παραγόντων όπως η ηλικία, η φυσική κατάσταση και το γενετικό τους υλικό είτε λόγω εξωγενών παραγόντων όπως η διατροφή, αλληλεπιδράσεις με συγχρηγούμενα φάρμακα και η μη συμμόρφωση στην αγωγή. Οι παραπάνω παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική και/ή τη φαρμακοδυναμική των φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια, η κατανόηση της επίδρασης διαφόρων γενετικών αλλαγών στην ανταπόκριση στο ίδιο φάρμακο, μεταξύ διαφορετικών ατόμων, έχει αυξηθεί ραγδαία χάρις στη γνώση της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος και στην τεχνολογία, που παρέχει υψηλής απόδοσης αλληλούχιση του DNA (Ozsolak, 2012; Phillips & Van Bebber, 2005; Weinsilbom & Wang, 2004). Παραδείγματα γενετικών πολυμορφισμών που επηρεάζουν την ανταπόκριση είναι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs), ενθέσεις/διαγραφές και παραλλαγές αριθμού αντιγράφων γονιδίων.

Η ανταπόκριση ενός ατόμου στη χορήγηση ενός φαρμάκου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες: (α) γονίδια που σχετίζονται με την απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απομάκρυνση (ΑΚΜΑ) του φαρμάκου, και επομένως καθορίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, (β) γονίδια που κωδικοποιούν στόχους του φαρμάκου (είτε στόχους που να διαμεσολαβούν την θεραπευτική του δράση, είτε μη επιθυμητούς στόχους) και τα αντίστοιχα μονοπάτια, τα οποία καθορίζουν τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, (γ) γονίδια που σχετίζονται με προδιάθεση για μια ασθένεια ή με την πρόβλεψη της εξέλιξης της.

Οι νέες κατευθυντήριες γραμμές των ρυθμιστικών αρχών αφορούν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες που προκαλούν οι πολυμορφισμοί του DNA, καθώς όσον αφορά τις γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με φαρμακοκινητικές ιδιότητες, ιδιαίτερα στα πλαίσια του μεταβολισμού των φαρμάκων, είναι ένα σχετικά ώριμο πεδίο για το οποίο υπάρχουν επαρκή δεδομένα και

εμπειρία διαθέσιμα στις ρυθμιστικές υπηρεσίες ώστε να συντάξουν λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές. Ωστόσο, οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν και τις φαρμακοκινητικές και τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην ετερογένεια που υπάρχει στην κλινική ανταπόκριση. Για κάποιες φαρμακευτικές ουσίες, για παράδειγμα, στην ογκολογία, γενετικές αλλαγές που σχετίζονται με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες επηρεάζουν περισσότερο την ανταπόκριση σε σχέση με εκείνες που σχετίζονται με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Στην πρώτη περίπτωση, έχουμε λιγότερα δεδομένα για να βασιστεί μια ρυθμιστική κατευθυντήρια οδηγία και επιπλέον η διαδικασία συσχέτισης φαρμακοδυναμικών παραμέτρων είναι πιο περίπλοκη από το να συσχετιστεί ένας γενετικός δείκτης με τη συγκέντρωση του φαρμάκου.

Η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απομάκρυνση εξαρτώνται από περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστημάτων, όπως το καρδιαγγειακό και των μοριακών στόχων, όπως οι μεταφορικές πρωτεΐνες και τα ένζυμα μεταβολισμού. Η φαρμακογονιδιωματική εστιάζει κυρίως στους μοριακούς στόχους. Μέχρι τώρα, τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ενέχονται στον μεταβολισμό έχουν μελετηθεί διεξοδικά (~80%) και συχνά αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του κάθε φαρμάκου, κυρίως στο εξωτερικό (Frueh et al., 2008).

Τα πολυμορφικά ένζυμα στο μεταβολισμό πρώτης ή δεύτερης διόδου είναι δυνατό να οδηγήσουν στα ακόλουθα αποτελέσματα:

- Αυξημένη ή μειωμένη κάθαρση του μητρικού φαρμάκου ή/και των φαρμακολογικά ενεργών ή τοξικών μεταβολιτών του,
- Αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή ενεργών μεταβολιτών από τα αντίστοιχα προφάρμακα, και
- Αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή τοξικών μεταβολιτών

Σε όρους μεταβολικής ικανότητας ως καλός μεταβολιστής ("extensive metabolizer") χαρακτηρίζεται ο φυσιολογικός ή αγρίου τύπου φαινότυπος. Ως υπερ-μεταβολιστής ("ultrarapid metabolizer") ορίζεται ο φαινότυπος που παρουσιάζει αυξημένο μεταβολισμό σε σχέση με το φυσιολογικό (πιο σύνηθες) φαινότυπο καλού μεταβολιστή και συνήθως οφείλεται σε πολλαπλά ενεργά αλληλόμορφα ή μεταλλάξεις που προσδίδουν στο ένζυμο αυξημένη ενεργότητα. Οι κακοί ή φτωχοί μεταβολιστές ("poor metabolizers") χαρακτηρίζονται από μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού που συχνά οφείλεται σε αλληλόμορφα με μειωμένη ή καθόλου έκφραση ή λειτουργία του αντίστοιχου ενζύμου (οι αλλαγές που προκαλούν

απώλεια λειτουργίας συνήθως εμφανίζονται ομόζυγες). Ετερόζυγοι για αλληλόμορφα που μεταφράζονται σε ένζυμα με απώλεια λειτουργίας έχουν φαινότυπο ενδιάμεσου μεταβολιστή ("intermediate metabolizer") με μεταβολική ικανότητα που κυμαίνεται από αυτή του καλού έως αυτή του κακού μεταβολιστή.

Σήμερα, εκ των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων 30-50% μεταβολίζονται από ένζυμα που προέρχονται από πολυμορφικά γονίδια (Eichelbaum, Ingelman-Sundberg, & Evans, 2006; Evans & Relling, 1999), συμπεριλαμβανομένου των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) που ευθύνονται για το μεταβολισμό της πρώτης διόδου (Daly, 2010) και ένζυμα που συμμετέχουν στη δεύτερη φάση του μεταβολισμού όπως οι UDP-γλυκουρονόσυλοτρανσφεράσες, N-ακετυλοτρανσφεράσες - 2, σουλφοτρανσφεράσες και κάποιες μεθυλοτρανσφεράσες. Ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιπηκτικά τείνουν να παρουσιάζουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε γενετικούς υποπληθυσμούς. Συγκεκριμένα, πολλά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά είναι γνωστά υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6 και τα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στο πλάσμα μπορεί να διαφέρουν από 5 έως 20 φορές μεταξύ των ασθενών. Επιπλέον έκθεση σε αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη, εξαρτώνται από το γονότυπο του γονιδίου CYP2C9 (Lenzini et al., 2010; Teichert et al., 2009). Πολλές δημοσιεύσεις αναφέρουν συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα με φτωχό μεταβολισμό που πιθανολογείται ότι οφείλονται στη μεγάλη έκθεση στο ακέραιο μητρικό φάρμακο (Sim & Ingelman-Sundberg, 2011). Αντίθετα, στην περίπτωση της κωδεΐνης και της τραμαδόλης (υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6) και της κλοπιδογρέλης (υπόστρωμα του ενζύμου CYP2C19), υπερβολική ενεργοποίηση των προφαρμάκων τους, από τους υπερ-μεταβολιστές, μπορεί να επηρεάσει την ασφάλεια τους (Sim & Ingelman-Sundberg, 2011). Όσον αφορά τους Ασιάτες, το 20% του πληθυσμού φέρει το φαινότυπο κακού μεταβολιστή για το γονίδιο CYP2C19. Σε αυτούς η μετατροπή της κλοπιδογρέλης στο ενεργό φάρμακο είναι μειωμένη και κατά επέκταση και η αντιπηκτική και καρδιαγγειοπροστατευτική της δράση (Mega, Close, et al., 2010; Mega, Simon, et al., 2010; Shuldiner et al., 2009). Αυτό το παράδειγμα αντικατοπτρίζει και το πώς η ποικιλομορφία των φαρμακοκινητικών (ΦΚ) ιδιοτήτων, που φέρουν γενετικό υπόβαθρο, επηρεάζει και τις φαρμακοδυναμικές (ΦΔ) ιδιότητες ενός φαρμάκου και τη σχέση κινδύνου-οφέλους.

Προς το παρόν, όσες φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες έχουν συμπεριληφθεί στο φύλλο οδηγιών

χρήσης του φαρμάκου για να βελτιωθεί η σχέση κινδύνου-οφέλους, όπως τα παραδείγματα που αναφέρονται παραπάνω, βασίζονται σε μελέτες που έγιναν μετά την έγκριση κυκλοφορίας τους. Παρόλα αυτά, καθώς η γνώση στον τομέα συσσωρεύεται και οι τεχνολογικές μέθοδοι εξελίσσονται, εξασφαλίζοντας στοχευόμενο, γρήγορο και οικονομικό χαρακτηρισμό των πολυμορφισμών, παρουσιάζονται νέες ευκαιρίες για ενσωμάτωση της φαρμακογενετικής στις κλινικές φάσεις που προηγούνται της έγκρισης ενός φαρμάκου. Αναγνωρίζοντας την αξία των νέων δεδομένων, οι ρυθμιστικές υπηρεσίες παγκοσμίως εδώ και μερικά χρόνια αναπτύσσουν κατευθυντήριες οδηγίες για τους παραγωγούς, στοχεύοντας στην αποτελεσματικότητα και στη μείωση των παρενεργειών των νέων φαρμάκων (Sim & Ingelman-Sundberg, 2011) (Shuldiner et al., 2009).

Πρόσφατα μάλιστα δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες από τις ρυθμιστικές αρχές EMA (Ευρώπη), FDA (ΗΠΑ) και PMDA (Ιαπωνία) όπου παρέχονται συστάσεις σχετικά με τη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών μελετών κατά την κλινική αξιολόγηση ώστε να βελτιστοποιηθεί η πρόβλεψη της φαρμακοκινητικής του εκάστοτε φαρμάκου. Καταστάσεις όπου οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες προτείνονται ή απαιτούνται είναι η: (α) Φύλαξη του DNA όσων συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές των νέων ουσιών, ώστε να εξασφαλιστεί ότι άγνωστες γενετικές παραλλαγές ή σημαντικά μεταβολικά μονοπάτια μπορούν να αναγνωριστούν ακόμα και μεταγενέστερα και να εκτιμηθούν σε στατιστικά σημαντικό δείγμα, (β) Αξιοποίηση των αποτελεσμάτων ώστε να προστεθούν, παραδείγματος χάρι ως συστάσεις για προσαρμογή της δόσης, στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αρχικά όμως, θα συνοψιστούν τα καίρια σημεία των κατευθυντήριων οδηγιών από κάθε ρυθμιστική αρχή και θα συζητηθούν οι διαφορές τους αλλά και οι μελλοντικές προοπτικές για αναθεώρησή τους.

Στη συνέχεια παρατίθενται περιληπτικά και συγκρίνονται τα σημαντικότερα σημεία των Κατευθυντήριων Οδηγιών της EMA, του FDA και της PMDA που αφορούν: (α) Καταστάσεις και στάδια κατά τη κλινική ανάπτυξη του φαρμάκου στα οποία θα πρέπει να εκτιμηθεί η επίδραση φαρμακογενετικών παραγόντων στη ΦΚ, (β) Δειγματοληψία DNA κατά την κλινική ανάπτυξη, (γ) Αξιολόγηση των επιπτώσεων των γενετικών παραλλαγών, (δ) Μετάφραση των παραπάνω σε συστάσεις για τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής

Η κατευθυντήρια γραμμή της EMA

Η νέα κατευθυντήρια γραμμή της EMA παρέχει πληροφορίες πάνω σε κάποια καίρια ζητήματα που αφορούν

την εφαρμογή φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων στη φαρμακοκινητική αξιολόγηση των νέων φαρμάκων (**Πίνακας 1**). Η Ομάδα Εργασίας σε Θέματα Φαρμακογονιδιωματική (Pharmacogenomics Working Party, PGWP) της Επιτροπής Φαρμακευτικών Προϊόντων για Χρήση στον Άνθρωπο (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) της EMA παρουσίασε την περίληψη του πρώτου εγγράφου προβληματισμού (reflection paper) για τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων στη φαρμακοκινητική εκτίμηση φαρμακευτικών προϊόντων το 2007. Από τις αρχές του 2009, αυτή η αρχική δημοσίευση ενημερώθηκε και τελικά αναβαθμίστηκε σε κατευθυντήρια γραμμή. Για την πραγματοποίηση αυτού του εγχειρήματος η PGWP συνεργάστηκε με τη Ομάδα Εργασίας σε Θέματα Φαρμακοκινητικής (Pharmacokinetics Working Party, PKWP) της CHMP της EMA. Το 2010, το προσχέδιο της κατευθυντήριας γραμμής δημοσιοποιήθηκε στο ευρύ κοινό για διαβούλευση και σχολιασμό από ακαδημαϊκούς και ανθρώπους της βιομηχανίας. Η CHMP ενέκρινε τη νέα κατευθυντήρια γραμμή το Φεβρουάριο του 2012, η οποία και ισχύει στην Ευρωπαϊκή Ένωση από τον Αύγουστο του 2012.

Η κατευθυντήρια γραμμή της EMA περιγράφει καταστάσεις και στάδια κατά την κλινική αξιολόγηση του φαρμάκου στις οποίες θα έπρεπε να γίνονται φαρμακογονιδιωματικές μελέτες, σχετιζόμενες με τη φαρμακοκινητική. Δηλώνονται κανονιστικά ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη ή/και υποχρεώσεις (όπως ο σχεδιασμός της μελέτης, η επιλογή των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες και η δειγματοληψία) σχετικά με τις φαρμακογονιδιωματικές μελέτες που γίνονται στα πλαίσια φαρμακοκινητικών μελετών και διερευνούν την επίδραση πολυμορφισμών σε επίπεδο απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης (ένζυμα, μεταφορείς φαρμάκων, πρωτεΐνες που δεσμεύουν φάρμακα και άλλες εμπλεκόμενες πρωτεΐνες). Παρέχει πληροφορίες για το πότε ο αντίκτυπος των γενετικών παραλλαγών στην φαρμακοκινητική πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, καθώς και συμβουλές για το είδος των υποστηρικτικών μελετών που χρειάζονται για τον προσδιορισμό νέου δοσολογικού σχήματος και ιδιαίτερων συστάσεων σε γενετικούς υποπληθυσμούς. Επιπροσθέτως, συζητούνται οι πιθανές συνέπειες των γενετικών αλλαγών, που χαρακτηρίστηκαν ως σημαντικοί για τη φαρμακοκινητική, στην τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής και του φύλλου οδηγιών χρήσεως. Τέλος, παρατίθενται συμπληρωματικές προτάσεις για την ένταξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων, καθώς και των επιπτώσεων μη φυσιολογικής λειτουργίας των οργάνων σε ΦΚ μελέτες που σχετίζονται με φαρμακογονιδιωματική.

Πίνακας 1. Ρυθμιστικά ζητήματα κλειδιά στην εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματοτικής στην ανάπτυξη φαρμάκων.

Σημείο Συζήτησης	Ρυθμιστική Υπηρεσία		
	European Medicines Agency – EMA (Ευρωπαϊκός οργανισμός Φαρμάκων)	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA (Υπηρεσία Φαρμάκων και Ιατρικών συσκευών) Ιαπωνία	US Food and Drug Administration – FDA (Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων)
Δειγματοληψία DNA κατά τη διαδικασία ανάπτυξης	<ul style="list-style-type: none"> • Προτείνεται δειγματοληψία DNA και αποθήκευση για ΦΓο αναλύσεις, ακόμα και όταν δεν υπάρχουν εμφανείς ενδείξεις επίδρασης πολυμορφισμών στη ΦΚ, ώστε να είναι δυνατό να γίνουν αναδρομικές αναλύσεις όταν γίνει εμφανής μια τέτοια σύνδεση 	<ul style="list-style-type: none"> • Δείγματα για γονιδιακή ανάλυση από τις κλινικές δοκιμές κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το σκοπό για τον οποίο προορίζονται και τα χαρακτηριστικά της ΦΓο ανάλυσης • Για κάθε κατηγορία περιγράφονται πρακτικά ζητήματα, όπως τα στοιχεία που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται έντυπο συγκατάθεσης και στο πρωτόκολλο της μελέτης 	<ul style="list-style-type: none"> • Ενθαρρύνεται συλλογή δειγμάτων DNA και αποθήκευση τους, από όλους τους συμμετέχοντες και σε όλα τα στάδια των κλινικών δοκιμών, ξεκινώντας από την έναρξη • Αν δεν είναι δυνατή η απόκτηση δειγμάτων από όλους, να εξασφαλιστούν όσο το δυνατόν περισσότερα δείγματα • Πρέπει να περιγράφονται οι λόγοι που δεν αποκτήθηκαν όλα τα δείγματα και να εκτιμούνται οι πιθανότητες μεροληψίας
ΤΦΓο Δειγματοληψία και γονοτύπηση (φαινοτύπηση) στις ΦΚ μελέτες	<ul style="list-style-type: none"> • Δειγματοληψία DNA και γονοτύπηση απαιτείται στις παρακάτω περιπτώσεις: όταν υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στη ΦΚ που δεν αιτιολογείται από άλλους ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες, όταν υπάρχουν διαφορές στο βαθμό έκθεσης στο φάρμακο μεταξύ γενετικών υποπληθυσμών και συνεπώς απαιτούνται προσαρμογές στη δόση ή ειδικές συστάσεις για την αγωγή στους συγκεκριμένους υποπληθυσμούς • Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει φαινοτύπηση μόνο αν οι παρατηρήσεις είναι επαναλήψιμες σε ασφαλή επίπεδα του φαρμάκου, στους πληθυσμούς που παρουσιάζουν ακραίες τιμές ΦΚ παραμέτρων • Η γονοτύπηση στην πρώτη δοκιμή στον άνθρωπο και στη συνέχεια στη Φάση I απαιτείται στις ακόλουθες περιπτώσεις: όταν τα in vitro αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι >50% του φαρμάκου προβλέπεται ότι μεταβολίζεται από ένα μόνο πολυμορφικό ένζυμο, όταν τα αποτελέσματα in silico μοντέλων που προσομοιώνουν φυσιολογικές συνθήκες υποδεικνύουν τη σημασία ενός πολυμορφικού ενζύμου • Η γονοτύπηση στη Φάση II (φάση εύρεσης δόσης) απαιτείται στις ακόλουθες περιπτώσεις: όταν τα in vivo αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι >25% του μητρικού φαρμάκου 	<ul style="list-style-type: none"> • Αν ένα ένζυμο μεταβολισμού εμπλέκεται στο κύριο μονοπάτι μεταβολισμού του φαρμάκου συνιστάται να εκτιμηθεί η έκταση στην οποία επηρεάζονται από τον πολυμορφισμό οι ΦΚ παράμετροι • Αν αναμένονται μεγάλες διαφορές στις ΦΚ παραμέτρους λόγω ενός γενετικού πολυμορφισμού συνιστάται να διερευνηθούν οι επιδράσεις του • Στην ενότητα ερωτήσεων και απαντήσεων της κατευθυντήριας γραμμής, αναφέρεται ότι αποτελέσματα ΦΚ μελετών από μη Ιάπωνες μπορούν να κατατεθούν ως ρυθμιστικά αν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο είναι σπάνιο στους Ιάπωνες και είναι δύσκολο να συλληθούν ΦΚ δεδομένα από Ιάπωνες σχετικά με αυτό • Αν ένα πολυμορφικό ένζυμο εμπλέκεται σημαντικά στον μεταβολισμό του φαρμάκου πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων λαμβάνοντας υπόψη τον φαινότυπο και/ή τον γονότυπο κάθε ασθενή • Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η φυλετική ποικιλομορφία των γονοτύπων • Αν οι γενετικοί πολυμορφισμοί μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων αναμένεται να επηρεάσουν τις ΦΚ ιδιότητες του φαρμάκου τότε συνιστάται διεξαγωγή γενετικών τεστ κατά τη διάρκεια των ΦΚ μελετών για να υπολογιστεί η επίπτωση του πολυμορφισμού ανά εθνικότητα και να εξεταστεί η σχέση γονοτύπου-ΦΚ 	<ul style="list-style-type: none"> • Αν ο μεταβολισμός είναι κύριο μονοπάτι στην κάθαρση του φαρμάκου και μεταβολίζεται (ή μετατρέπεται σε ενεργό μεταβολίτη) κατά κύριο λόγο από ένζυμο γνωστού πολυμορφικού γονιδίου συνιστώνται ΦΚ μελέτες απλής ή πολλαπλής αυξανόμενης δόσης • Όταν υπάρχουν γνωστοί πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση, των οποίων ο επιπολασμός διαφέρει μεταξύ φυλετικών ή εθνικών ομάδων πρέπει να εξετάζονται και οι επιλεγμένοι γενετικοί δείκτες να εμφανίζονται αρκετά συχνά στον πληθυσμό που μελετάται • Μέθοδοι μαζικής γονοτύπησης (μικροσυστοιχίες γονιδίων απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης), μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντί για στρατηγική στόχευσης υποψηφίων γονιδίων στις πρώτες φάσεις των κλινικών μελετών • Αν κάποιοι γονότυποι φαίνεται να προβλέπουν την έκθεση κατά τις πρώτες φάσεις κλινικών δοκιμών, οι επόμενες μελέτες πρέπει να σχεδιαστούν αναλόγως (προσαρμογή της δόσης βάσει γονοτύπου, στρωματοποίηση/ κατηγοριοποίηση των δόσεων βάσει γονοτύπου)

	<p>μεταβολίζεται από ένα λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο, όταν >25% του σχηματισμού ή απομάκρυνσης ενός ενεργού μεταβολίτη in vivo -ο οποίος συμβάλει σε >50% της ΦΔ δράσης ή αποτελεσματικότητας- ρυθμίζεται από ένα λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο, όταν δεν έχει προσαρμοστεί η δοσολογία ούτε βάση γονοτύπησης ή φαινοτύπησης ή παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου ή με τιτλοδότηση ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής και ασφαλής έκθεση στο φάρμακο παρόλο που είναι γνωστό ότι η έκθεση ποικίλει λόγω κάποιου γενετικού πολυμορφισμού</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η γονοτύπηση σχετιζόμενων γονιδίων στη Φάση III σε όλους τους ασθενείς απαιτείται για να επαληθεύσει τα ακόλουθα: την προσαρμογή της δοσολογίας βάση γονοτύπησης ή φαινοτύπησης ή παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου ή με τιτλοδότηση σε υποπληθυσμούς, σε συνδυασμό με σποραδικά ΦΚ δείγματα, την υποτιθέμενη έλλειψη κλινικής σημασίας της διαφορετικής έκθεσης στο φάρμακο ανάμεσα σε διαφορετικούς γενετικούς υποπληθυσμούς, την έλλειψη κλινικής σημασίας όταν η κανονικοποίηση της έκθεσης δεν είναι δυνατή 	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένες τιμές για το πότε πρέπει να γίνονται ΦΚ μελέτες σε συνδυασμό με ΦΓο μελέτες (τέτοιου είδους ζητήματα αν χρειαστεί συζητούνται σε επιστημονικές διαβουλεύσεις αν κριθεί απαραίτητο) 	
<p>ΦΓο δειγματοληψία και γονοτύπηση στις ΦΔ μελέτες</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Παρόλο που δεν είναι το κύριο μέλημα της κατευθυντήριας γραμμής η έρευνα είναι σε εξέλιξη • Ωστόσο, καλύπτεται εν μέρει από το έγγραφο προβληματισμού (reflection paper) σχετικά με την ΦΓο στην ογκολογία 	<ul style="list-style-type: none"> • Καλύπτεται εν μέρει από την κατευθυντήρια γραμμή που αφορά την κλινική αξιολόγηση αντι-καρκινικών φαρμάκων • Τέτοιου είδους ζητήματα προβλέπεται να συζητούνται σε επιστημονικές διαβουλεύσεις αν κριθεί απαραίτητο 	<ul style="list-style-type: none"> • Αν βρεθούν γονότυποι, κατά τα πρώτα στάδια κλινικών δοκιμών, που να φαίνεται ότι προβλέπουν τις δράσεις του φαρμάκου, οι επόμενες μελέτες πρέπει να σχεδιαστούν αναλόγως (για παράδειγμα, σχεδιασμός μελετών με επιλεγμένους υποπληθυσμούς, δηλαδή εμπλουτισμένος (enrichment) ή στρωματοποιημένος (stratified) σχεδιασμός)
<p>Δειγματοληψία DNA και γονοτύπηση (φαινοτύπηση) μετά την έγκριση</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Σε εξέλιξη βρίσκεται η ενσωμάτωση της ΦΓο στην κατευθυντήρια γραμμή για την φαρμακοεπαγρύπνηση 	<ul style="list-style-type: none"> • Είναι απαραίτητη η συνεργασία στην έρευνα για δερματικές ανεπιθύμητες δράσεις και σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις (παθήσεις του δέρματος και ραβδομυόλυση) • Τέτοιου είδους ζητήματα μπορεί να συζητηθούν κατά τη διάρκεια ανασκοπήσεων για έγκριση κυκλοφορίας στην αγορά και/ή σε επιστημονικές διαβουλεύσεις, αν κριθεί απαραίτητο 	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα

Αναφορές στην συλλογή και διαχείριση δειγμάτων	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται στα ακόλουθα έγγραφα προβληματισμού (reflection papers): ταυτόχρονη ανάπτυξη φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών και αναλύσεων στα πλαίσια της ανάπτυξης φαρμάκων, ΦΓο δείγμα, ΦΓο ανάλυση, διαχείριση ΦΓο δεδομένων, εργαστήρια που κάνουν αναλύσεις ή αξιολογήσεις δειγμάτων από κλινικές δοκιμές 	<ul style="list-style-type: none"> Εν μέρει καλύπτεται στην ακόλουθη κατευθυντήρια γραμμή: γενικές αρχές χρήσης φαρμακογονιδιωματικής σε κλινικές δοκιμές Τέτοιου είδους ζητήματα μπορεί να συζητηθούν σε επιστημονικές διαβουλεύσεις, αν κριθεί απαραίτητο 	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται στις ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές: κατάθεση φαρμακογονιδιωματικών δεδομένων – συνοδευτική κατευθυντήρια γραμμή, αποτελέσματα γονιδιωματικών μελετών και κατηγορίες κωδικοποίησης δειγμάτων
Εξουσιοδοτημένες ΦΓο αναλύσεις	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται σε έγγραφα προβληματισμού (reflection papers) πάνω στην ταυτόχρονη ανάπτυξη φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών και αναλύσεων στα πλαίσια της ανάπτυξης φαρμάκων 	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται στις ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές: αξιολόγηση διαγνωστικών συσκευών για ανάλυση γενετικών προφίλ βασισμένη σε μικροσυστοιχίες DNA, αξιολόγηση διαγνωστικών συσκευών για ανάλυση προφίλ RNA Σε εξέλιξη βρίσκεται έγγραφο που αφορά την ανάπτυξη δοκιμασίας με βιοδείκτες παράλληλα με τη διαδικασία ανάπτυξης του φαρμάκου 	<ul style="list-style-type: none"> Καλύπτεται στις ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές: σύστημα γονοτύπησης ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, ΦΓο και γενετικά τεστ για κληρονομικούς δείκτες, in vitro συνοδευτικές διαγνωστικές συσκευές
Πρότυπες ΦΓο αναλύσεις για χρήση κατ'οίκον	<ul style="list-style-type: none"> Αναμένεται ότι το ζήτημα θα διευθετηθεί από τη νομοθεσία Μεγάλα δημόσια δίκτυα προμηθευτών είναι σε θέση να αναπτύξουν τυποποιημένες αναλύσεις 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα
Εξέταση γονοτύπου από άλλους παρόχους υπηρεσιών	<ul style="list-style-type: none"> Σε εξέλιξη βρίσκεται η ευρωπαϊκή νομοθεσία 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν καλύπτεται μέχρι τώρα
Επικύρωση μελετών συσχέτισης	<ul style="list-style-type: none"> Έρευνα σε εξέλιξη Το ζήτημα εξετάζεται ανά περίπτωση στην αξιολόγηση νέων μεθοδολογιών για τη διαδικασία ιατρικής ανάπτυξης 	<ul style="list-style-type: none"> Το θέμα μελετάται ανά περίπτωση σε ειδικά συμβούλια ΦΓο και βιοδεικτών ή σε κοινές επιστημονικές διαβουλεύσεις 	<ul style="list-style-type: none"> Συνιστάται ανεξάρτητη αναπαραγωγή νέων δεικτών

Πότε η φαρμακογενετική διερεύνηση απαιτείται ή προτείνεται

Η κατευθυντήρια γραμμή της EMA παρέχει διάκριση μεταξύ των σημείων όπου προτείνονται ή απαιτούνται συγκεκριμένες διεργασίες κατά της φάσεις προκλινικής και κλινικής αξιολόγησης. Η διάκριση μεταξύ των δύο όρων έγκειται σε οριακές τιμές που ορίζουν ένα «σημαντικό μονοπάτι» και διευκολύνουν τη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Η μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης ενός φαρμακογονιδιωματικού δείκτη στη φαρμακοκινητική της ενεργού ουσίας (μητρική ουσία και/ή ο ενεργός της μεταβολίτης) και των επιπτώσεων στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, είναι απαραίτητη όταν δεδομένης της έκτασης των ενδοατομικών διαφορών στα επίπεδα έκθεσης είναι πιθανό σε κάποιους γενετικά καθορισμένους πληθυσμούς να επηρεαστεί αρνητικά η ανταπόκριση ή/και ασφάλεια. Παράγοντες που βοηθούν να

διακρίνουμε πότε τέτοιου είδους μελέτες είναι απαραίτητες παρατίθενται στην **Εικόνα 1**.

Αν υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στην φαρμακοκινητικές ιδιότητες και καμία εμφανής γενετική συσχέτιση τότε η προσαρμογή της δόσης στις επόμενες φάσεις βασίζεται κατηγοριοποίηση βάση του φαινοτύπου. Παράγοντες που βοηθούν να διακρίνουμε πότε η μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης ενός φαρμακογονιδιωματικού δείκτη στη φαρμακοκινητική της ενεργού ουσίας και των επιπτώσεων του στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, είναι προτεινόμενη παρατίθενται στην **Εικόνα 1**. Γονοτύπηση ή φαινοτύπηση δεν απαιτείται κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, όταν οι φαρμακοκινητικές μελέτες πριν την πρώτη κλινική μελέτη στον άνθρωπο δείχνουν ξεκάθαρα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλινικού αποτελέσματος και κάποιου γενετικού παράγοντα.

Εικόνα 1: Οι Φαρμακογονιδιωματικές μελέτες στην κατευθυντήρια γραμμή της EMA

Παράγοντες που καθιστούν την φαρμακογενετική διερεύνηση απαραίτητη

Αν οι in vitro ή/και οι in vivo κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι γνωστό, λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο ή μεταφορέας είναι πιθανό να έχει σημαντικό ρόλο στη διάθεση του φαρμάκου

Ή

Αν οι in vitro ή/και οι in vivo κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι γνωστό, λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο ή μεταφορέας είναι πιθανό να αποτελεί σημαντικό παράγοντα στο σχηματισμό, απομάκρυνση ή κατανομή ενός φαρμακολογικά ενεργού ή τοξικού μεταβολίτη

Ή

Αν οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ουσιώδεις διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου μεταξύ ατόμων που δεν μπορούν να εξηγηθούν από άλλους ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες είναι πιθανό να επηρεάσουν την ασφάλεια του φαρμάκου σε γενετικά πολυμορφικούς υποπληθυσμούς

Περιπτώσεις στις οποίες συνιστάται φαρμακογενετική διερεύνηση

Αν τα διαθέσιμα in vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι ένα λειτουργικά πολυμορφικό ένζυμο ή μεταφορέας εμπλέκεται στη φαρμακοκινητική της δραστικής ουσίας, αλλά η συμβολή του είναι σχετικά μικρή σύμφωνα με τα in vitro δεδομένα

Ή

Αν υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ ατόμων, ή υπάρχουν ακραίες μεγάλες ή μικρές τιμές έκθεσης στην δραστική ουσία που δεν αποδίδονται σε άλλους γνωστούς ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες, αλλά βάση των ήδη υπάρχοντων γνώσεων θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια

Ή

Αν εμφανίζονται μεγάλες διακυμάνσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ ατόμων διαφορετικών εθνικοτήτων που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλους ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες

Περιπτώσεις στις οποίες πρέπει να εξεταστεί η προοπτική να διεξαχθούν φαρμακογενετικές μελέτες κατά τη Φάση III

Αν τα δεδομένα που αποκτήθηκαν στις προηγούμενες φάσεις κλινικών δοκιμών υποδηλώνουν (αλλά δεν αποδεικνύουν) ότι μια εμφανής διαφορά στην έκθεση στο φάρμακο δεν έχει κλινική σημασία και η προσαρμογή της δόσης βάση γονοτύπου ή φαινοτύπου δεν είναι υπό συζήτηση. Σε αυτή τη περίπτωση, στόχος της Φάσης III θα έπρεπε να είναι να

επιβεβαιωθεί η έλλειψη κλινικής σημασίας. Το συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα και/ή ασφάλεια θα είναι συγκρίσιμες μετά από έκθεση των συμμετεχόντων σε χαμηλά ή υψηλά επίπεδα του μητρικού φαρμάκου, λόγω του γονοτύπου τους, πρέπει να συνοδεύεται από συμπεράσματα που εξάχθηκαν από την παρακολούθηση των επιπέδων έκθεσης. Για αυτό το σκοπό επαρκής αριθμός ασθενών με γνωστό γονότυπο πρέπει να συμμετέχει στη Φάση III (μελέτες εμπλουτισμού-σχεδιασμένες έτσι ώστε να εξυπηρετούν την ενίσχυση της υπόθεσης). Για περιπτώσεις στις οποίες ο επιπολασμός των κακών μεταβολιστών είναι χαμηλός, πιθανώς χρειάζεται μια επιπλέον ομάδα ατόμων οι οποίοι μεταβολίζουν φυσιολογικά και στους οποίους θα χορηγηθούν μεγαλύτερες δόσεις. Τα δεδομένα του λαμβάνονται από μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής, σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια, μπορεί να ενισχύουν την άποψη ότι η διαφορά στα επίπεδα έκθεσης δεν έχει κλινική σημασία.

Αν τα δεδομένα που αποκτήθηκαν στις προηγούμενες φάσεις κλινικών δοκιμών υποδηλώνουν ότι οι διαφορές στη δοσολογία είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία και σχεδιάστηκε δοσολογικό σχήμα βάση γονοτύπου ή φαινοτύπου ώστε να χορηγούνται συγκρίσιμες δόσεις, στις Φάσεις I και II, η δοσολογία της δραστικής ουσίας που χρησιμοποιείται στη Φάση III θα προσαρμοστεί βάση γονοτύπου ή φαινοτύπου, και μπορεί να εφαρμοστεί σε αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με αραιή δειγματοληψία για να επιβεβαιωθεί η σωστή προσαρμογή (κανονικοποίηση) των δόσεων.

Αν τα δεδομένα που αποκτήθηκαν στις προηγούμενες φάσεις κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ότι οι διαφορές στη δοσολογία είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία και επιδιώκεται τιτλοδότηση της δόσης ανεξαρτήτως γονοτύπου (αν υπάρχουν κατάλληλοι δείκτες), στη Φάση III πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι δεν υπάρχει ανησυχία για την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια για κανένα γενετικό υποπληθυσμό όταν η εφαρμόζεται η προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή. Σε αυτή τη περίπτωση, τη σημασία προσαρμογής της δόσης μπορεί να υποστηρίζουν τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών μελετών.

Αν τα δεδομένα που αποκτήθηκαν στις προηγούμενες φάσεις κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ότι οι διαφορές στην έκθεση στο φάρμακο είναι πιθανό να σχετίζονται με την κλινική ανταπόκριση, αλλά λόγω των διαθέσιμων φαρμακοτεχνικών μορφών δεν είναι δυνατή η αναπροσαρμογή της δόσης, οι ασθενείς που εξετάζονται και βγαίνουν θετικοί για τον εν λόγω γονότυπο ή φαινότυπο θα εξαιρούνται από τις κλινικές δοκιμές.

Ανάγκη μακροπρόθεσμης φύλαξης γενετικού υλικού

Σε όλες τις κλινικές φάσεις ανάπτυξης συνιστάται προαιρετική αποθήκευση του DNA για γονοτύπηση, ακόμα και όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις γενετικών επιδράσεων στις ΦΚ ιδιότητες. Στόχος είναι να εξασφαλιστεί ότι άγνωστες γενετικές παραλλαγές ή σημαντικά βιοχημικά μονοπάτια να μπορούν να αναγνωριστούν και μεταγενέστερα και να εκτιμηθούν οι επιδράσεις τους σε στατιστικά σημαντικό δείγμα. Ωστόσο, στις κλινικές μελέτες το δείγμα των ατόμων που λαμβάνουν μέρος είναι περιορισμένο και είναι πιθανό σπάνιες παρενέργειες να διαπιστωθούν μετά την κυκλοφορία στην αγορά, δηλαδή στη φάση IV. Παραδείγματος χάρη στην κλοπιδογρέλη, η ενεργοποίηση του προφαρμάκου γίνεται μετά την είσοδο στον οργανισμό και εξαρτάται από πολυμορφικά ένζυμα. Αυτή η ιδιαιτερότητα της κλοπιδογρέλης εντοπίστηκε αφού το φάρμακο κυκλοφόρησε στο ευρύ κοινό (Shuldiner et al., 2009). Σε αυτή την περίπτωση θα ήταν χρήσιμη η φύλαξη του DNA όσων συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες για να διαλευκανθούν ευκολότερα οι συνέπειες των γενετικών παραλλαγών.

Ένταξη του φαρμακογονιδιωματικού ελέγχου στην διαδικασία ανάπτυξης του φαρμάκου για τη διερεύνηση των ΦΚ ιδιοτήτων

Ο τελικός στόχος ενός προγράμματος ανάπτυξης ενός φαρμάκου κατά τις φάσεις κλινικής αξιολόγησης είναι να οριστεί το δοσολογικό σχήμα ή ο προτεινόμενος τρόπος χορήγησης που θα εφαρμοστεί όταν κυκλοφορήσει το φάρμακο στην αγορά, προκειμένου η χορήγηση του φαρμάκου να βελτιώνει αποτελεσματικά την κατάσταση του ασθενούς χωρίς οι ανεπιθύμητες ενέργειες να ξεπερνούν τα οφέλη, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους γενετικά ή φαινοτυπικά καθορισμένους υποπληθυσμούς.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* θα έπρεπε να προηγούνται της πρώτης φάσης κλινικών δοκιμών. Κατά προτίμηση, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν ταυτοποίηση των ενζύμων που μεταβολίζουν την φαρμακευτική ένωση *in vitro* και ταυτοποίηση - χαρακτηρισμός των μεταβολιτών (φαρμακολογικά ενεργών ή/και τοξικών). Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της EMA, ένα μονοπάτι πρέπει να θεωρείται «σημαντικό», σε αυτή τη φάση, όταν >50% της ουσίας μεταβολίζεται *in vitro* από ένα μόνο ένζυμο (Πίνακας 2). Παρόλο που αυτή η διαπίστωση είναι κάπως αυθαίρετη, βασίζεται στην υπόθεση ότι η αυξημένη έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο υπό αυτές τις συνθήκες είναι πιθανό να σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα και/ή την ασφάλεια, καθώς η

μείωση της κάθαρσης του φαρμάκου *in vivo* μπορεί να διπλασιάσει την έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο. Η μειωμένη κάθαρση θεωρείται ισοδύναμη με αύξηση της δόσης στις ακόλουθες ΦΚ μελέτες στον άνθρωπο. Στόχος αυτού του περιορισμού είναι η προφύλαξη των κακών μεταβολιστών από μεγάλες δόσεις που μπορεί να προξενήσουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμμετοχή μεταφορέων φαρμάκων μπορεί να διαπιστωθεί ήδη από τις μελέτες *in vitro*. Πληροφορίες για τους μεταφορείς φαρμάκων και την *in vivo* σημασία τους παίρνουμε και από μελέτες σε μοντέλα ζώων και *in vitro* συστήματα ή από ήδη γνωστές παρόμοιες ουσίες. Ωστόσο, είναι δύσκολο να κάνουμε ποσοτικές προβλέψεις για την *in vivo* συμπεριφορά τους και αυτός είναι ο λόγος που στις κατευθυντήριες γραμμές δεν έχει οριστεί κάποια τιμή που να καθορίζει τη σημαντικότητα ως τώρα.

Όταν τα *in vitro* αποτελέσματα υποδεικνύουν >50% κάθαρση από ένα μόνο πολυμορφικό ένζυμο, συνιστάται η γονοτύπηση του αντίστοιχου γονιδίου στη πρώτη δοκιμή στον άνθρωπο (Πίνακας 2). Έτσι θα αποφύγουμε στη συνέχεια ανεπιθύμητα γεγονότα, που σχετίζονται με γενετικά εξαρτώμενες διαφορές στην έκθεση στο φάρμακο. Οι υποψήφιοι των οποίων ο γονότυπος προβλέπει μεγαλύτερη έκθεση στο ενεργό φάρμακο ή μεταβολίτη καλύτερα να αρχίζουν με μικρότερες δόσεις από ότι οι καλοί μεταβολιστές.

Στη Φάση I, ερευνάται το μέγεθος της επίδρασης σημαντικών πολυμορφικών ενζύμων στην φαρμακοκινητική του φαρμάκου ή του ενεργού μεταβολίτη, *in vivo*. Όταν αυτό είναι εφικτό, η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του γονότυπου σημαντικών μεταβολικών ενζύμων και της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου προτείνεται να στηρίζεται σε συμβατικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε γενετικά καθορισμένους πληθυσμούς. Όταν αυτό δεν είναι δυνατό και συγχρόνως υπάρχει επαρκές βιβλιογραφικό υλικό, μπορούμε χρησιμοποιώντας αναστολέα του αντίστοιχου ενζύμου να αξιολογήσουμε την επίδραση της γενετικής/ών αλλαγής/ών. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητο να συνυπολογιστούν και τυχόν άλλες δράσεις του αναστολέα. Σύμφωνα με την EMA, αν η ένωση μεταβολίζεται σε βαθμό > 25% από ένα πολυμορφικό ένζυμο *in vivo*, προτείνεται η γονοτύπηση του αντίστοιχου γονιδίου σε όσο το δυνατόν περισσότερους συμμετέχοντες σε μελέτες Φάσης I και στις επόμενες φάσεις (Πίνακας 2). Με αυτό τον τρόπο μεγιστοποιείται η ποσότητα του υποστηρικτικού υλικού για επιπλέον συστάσεις που αφορούν μελέτες σε γενετικά καθορισμένους πληθυσμούς. Επιπρόσθετα, όπου χρειάζεται, παρατείνονται οι μελέτες Φάσης

Πίνακας 2: Σύνοψη των διαφορών μεταξύ των κατευθυντήριων γραμμών των τριών ρυθμιστικών αρχών σχετικά με τη φαρμακογονιδιωματική

Θέμα	EMA	PMDA	FDA
Φάσεις ανάπτυξης που καλύπτονται από τις κατευθυντήριες γραμμές/ οδηγίες	Προκλινική και Κλινική ανάπτυξη (Φασεις I-IV, εστιάζει στη ΦΚ)	Κλινική ανάπτυξη (Φασεις I-IV)	Πρώτες φάσεις κλινικής ανάπτυξης (Φασεις I-II)
Φύλαξη δειγμάτων DNA	Συνιστάται ανεπιφύλακτα	Ενθαρρύνεται*	Ενθαρρύνεται έντονα
Γενετικός έλεγχος	Απαιτείται [#]	Συνιστάται	Συνιστάται
In vitro όρια τιμών [§]	>50%	Καμία	Καμία
In vivo όρια τιμών [§]	>25%	Καμία	Καμία

* Δεν απευθύνεται στην κατηγορία A

Είναι έντονη απαίτηση μόνο όταν πληρούνται τα κριτήρια in vitro (>50%) ή in vivo (>25%)

§ Πότε απαιτείται φαρμακογονιδιωματική εξέταση στις φαρμακοκινητικές μελέτες

Ι ώστε να αξιολογηθούν σε γενετικά καθορισμένους υποπληθυσμούς οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και οι συνέπειες μη ανεπτυγμένων ή δυσλειτουργικών οργάνων, πριν γίνει μετάβαση στην κλινική Φάση II.

Ο απώτερος στόχος της φάσης II είναι η βελτιστοποίηση της δοσολογίας και ο σχεδιασμός της Φάσης III, συμπεριλαμβανομένης της απόφασης αν πρέπει να γίνει προσαρμογή της δόσης βάση γονοτύπου. Φαρμακογονιδιωματικά ευρήματα που επηρεάζουν την φαρμακοκινητική και φαίνεται να σχετίζονται με το κλινικό αποτέλεσμα όταν εντοπιστούν στην Φάση I, πρέπει να συνυπολογιστούν στο σχεδιασμό της Φάσης II. Η διερεύνηση τους στη Φάση II περιλαμβάνει είτε προσαρμογή της δοσολογίας βάση γονοτύπου ή βάση φαινοτύπου, είτε παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου για χορήγηση της κατάλληλης δοσολογίας (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) ή σχεδιασμός του δοσολογικού σχήματος με τη βοήθεια βιοδεικτών.

Όταν κατά τη Φάση II είναι πλέον ξεκάθαρο ότι οι διαφορές του βαθμού έκθεσης στο φάρμακο μεταξύ γενετικά χαρακτηρισμένων υποπληθυσμών είναι κλινικά σημαντικές, διεξάγονται επιπρόσθετες φαρμακοκινητικές μελέτες σε άτομα με φαινότυπο ενδιάμεσου μεταβολιστή, δηλαδή που μεταβολίζουν με ενδιάμεσο ρυθμό. Ακόμα και αν ο χορηγός αποφασίσει ότι δεν είναι απαραίτητο να γίνει προσαρμογή της δόσης βάσει γονοτύπου ή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου βάσει βιοδεικτών, στη Φάση II πρέπει να συνεχίζεται η μέτρηση του επιπέδου έκθεσης στην μη προσαρμοσμένη δόση του φαρμάκου σε γενετικά καθορισμένους υποπληθυσμούς.

Τα δεδομένα που εξάγονται κατά την δεύτερη φάση κλινικών μελετών καθορίζουν το αν θα χρειαστεί κατά

την Φάση III να γίνει γονοτύπηση ή/και φαινοτύπηση όλων των ασθενών που συμμετέχουν σε αυτή και να προσαρμοστεί η δόση αναλόγως. Αυτό φυσικά εξαρτάται από το πόσο διαφέρει ο βαθμός έκθεσης του οργανισμού ή η κατανομή του φαρμάκου (ή κύριου μεταβολίτη) σε πληθυσμούς με γενετικά καθορισμένους πολυμορφισμούς. Η γνώση που αποκτάμε κατά τη Φάση II σχετικά με τις συνέπειες ενός πολυμορφισμού στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα εξυπηρετεί και το σχεδιασμό της Φάσης III (**Εικόνα 1**).

Όσον αφορά γενετικές αλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που δρουν ως μεταφορείς φαρμάκων, μπορεί άτομα με διαφορετικούς γονοτύπους να μην παρουσιάζουν διαφορές στα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα. Αντιθέτως, ως αποτέλεσμα των πολυμορφισμών μπορεί να αλλάξει η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ή η κατανομή στα όργανα (επηρεάζοντας σε κυτταρικό επίπεδο την επαφή του φαρμάκου με το στόχο). Το τι θα συμβεί σε αυτή την περίπτωση εξαρτάται από τη σχέση της τοπικής συγκέντρωσης στην περιοχή του στόχου και των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων της ουσίας. Αν φαίνεται να εμπλέκονται πολυμορφικοί πρωτεϊνικοί μεταφορείς φαρμάκων ενθαρρύνεται και εδώ η γονοτύπηση.

Τη στιγμή της έγκρισης του φαρμάκου λίγα είναι αυτά που γνωρίζουμε για την ασφάλειά του. Τα αίτια της έλλειψης πληροφοριών για την ασφάλεια έγκειται κυρίως στον περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες, σε συνδυασμό με την ύπαρξη γενετικών υποπληθυσμών, τα αυστηρά κριτήρια για την επιλογή τους και οι αυστηρές συνθήκες κατά τη θεραπευτική αγωγή. Επιπρόσθετα, σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις είναι πιθανό να γίνουν αντιληπτές και

να χαρακτηριστούν στα μετέπειτα στάδια ανάπτυξης ή ακόμα και μετά την έγκριση όπου μεγάλος αριθμός ατόμων εκτίθεται στο φάρμακο. Τα παραπάνω δικαιολογούν την ανάγκη για συστηματική ένταξη των φαρμακογονιδιωματικών εφαρμογών στο πρόγραμμα διαχείρισης κινδύνου (risk management plan).

Η EMA επί του παρόντος συντάσσει μια κατευθυντήρια γραμμή για τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθοδολογιών στη φάση της φαρμακοεπαγρύπνησης. Αναδρομικές αναλύσεις υψηλής ποιότητας των αποθηκευμένων γονιδιωμάτων που συλλέχθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες ή μετά την έγκριση και κυκλοφορία του προϊόντος πιστεύεται ότι θα αποδειχτούν αναντικατάστατες στην εξακρίβωση της εμπλοκής φαρμακογονιδιωματικών παραγόντων στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή στην έλλειψη αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Είναι σημαντικό ωστόσο να υπάρχει επαρκές ιστορικό, ώστε να μπορεί να γίνει σύνδεση με τις πληροφορίες από το γενετικό υλικό στις αναδρομικές αναλύσεις. Επιπλέον, τέτοιου είδους αναλύσεις φέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα, όταν η συλλογή δεδομένων είναι πλήρης και ολοκληρωμένη (πλήρες γονιδίωμα και κλινικές παρατηρήσεις). Για αυτό το σκοπό, η κατευθυντήρια γραμμή της EMA, δηλώνει ρητά να φυλάσσονται τα DNA όλων όσων συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες των Φάσεων I – III.

Ο ρόλος των πολυμορφικών πρωτεϊνών που αναγνωρίζεται η συσχέτιση τους κατά τις Φάσεις I - IV

Η ιδανική περίπτωση και ο τρόπος λήψης των αποφάσεων όπως διατυπώθηκε από την EMA περιλαμβάνει τον εντοπισμό του φαρμακογονιδιωματικού δείκτη, που φέρεται να επηρεάζει κάποιες φαρμακοκινητικές παραμέτρους, στα πρώτα στάδια ανάπτυξης και η διερεύνηση και επαλήθευση του σε όλα τα επόμενα στάδια. Ωστόσο, η πραγματικότητα μπορεί να διαφέρει και η γνώση όσον αφορά γενετικές αλλαγές που να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της υπό μελέτη ουσίας είναι συνήθως περιορισμένη κατά τα αρχικά στάδια ανάπτυξης. Τα δεδομένα που αποκτώνται στα επόμενα στάδια και αφορούν την φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μπορεί να ενθαρρύνουν φαρμακογονιδιωματικές μελέτες, στις οποίες να αξιολογείται η συμβολή των γενετικών παραγόντων στη κλινική ανταπόκριση. Ο εντοπισμός πιθανών γενετικών παραγόντων στην πορεία της ανάπτυξης είναι συνήθης στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Όταν ένας εντελώς άγνωστο ή ελάχιστα μελετημένο πολυμορφικό ένζυμο ή μεταφορέας φαρμάκων, φέ-

ρεται να σχετίζεται με τον μεταβολισμό ή την μεταφορά της ουσίας, αντίστοιχα.

2. Όταν ανακαλύπτονται λειτουργικές γενετικές αλλαγές γονιδίου, γνωστού ενζύμου ή μεταφορέα φαρμάκων που συμμετέχει στην φαρμακοκινητική της ουσίας.
3. Όταν στις φαρμακοκινητικές μελέτες των Φάσεων I-IV, παρατηρούνται ακραίες τιμές σε κάποια πεδία.

Για τις περιπτώσεις 1 και 2 υπάρχει ανάγκη να εφαρμοστούν κατάλληλες πρότυπες φαρμακογονιδιωματικές διαδικασίες στα επόμενα στάδια αξιολόγησης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις ακραίες τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων (όπως στην τρίτη περίπτωση) καθώς μπορεί να προέρχονται από κάποιο σπάνιο αλληλόμορφο το οποίο προκαλεί λειτουργικές τροποποιήσεις στην αντίστοιχη πρωτεΐνη. Όταν οι ακραίες τιμές εντοπίζονται κατά τις Φάσεις I και II προτείνεται επιπρόσθετη διερεύνηση. Οι επιπρόσθετες μελέτες περιλαμβάνουν λεπτομερή γονοτύπηση (όχι μόνο σε γνωστά υποψήφια γονίδια), φαινοτύπηση ή/και μελέτες συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους. Στις παραπάνω περιπτώσεις ενδείκνυται εκ των προτέρων ανάλυση όλων των γονιδίων που σχετίζονται λογικά με κάποιο τρόπο. Στην καθοδήγηση της διαδικασίας ανάπτυξης, συμβάλουν και οι μετα-αναλύσεις συγκεντρωτικών δεδομένων, που εξήχθηκαν ως αποτελέσματα διαφορετικών φαρμακοκινητικών ή κλινικών μελετών. Όποτε είναι δυνατό, οι μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στις μετα-αναλύσεις προτιμάται να είναι παρόμοιες όσον αφορά τους μη γενετικούς παράγοντες. Στις παραπάνω τρεις περιπτώσεις, πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες χρησιμεύουν στη δημιουργία νέων υποθέσεων.

Συμπεράσματα αναδρομικών αναλύσεων σχετικά με νέους γενετικούς παράγοντες που πιθανολογείται ότι επηρεάζουν κάποιες φαρμακοκινητικές παραμέτρους, γίνονται δεκτά εφόσον υποστηρίζεται ο μηχανισμός τους από τα υπάρχοντα *in vitro* ή φαρμακοκινητικά δεδομένα. Θα ήταν προτιμότερο να έχει εξασφαλιστεί ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα γενετικού υλικού ατόμων που συμμετείχαν στις Φάσεις I-III. Στην περίπτωση που κατά τις αναδρομικές αναλύσεις ανακαλυφθεί μια νέα συσχέτιση πολυμορφισμού είναι επόμενο να πραγματοποιηθούν συμπληρωματικές *in vitro* και φαρμακοκινητικές αναλύσεις. Στόχος των συμπληρωματικών μελετών είναι να επιβεβαιωθεί η επίδραση του πολυμορφισμού στην φαρμακοκινητική του φαρμάκου και να βρεθεί ο μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου επηρεάζει τη φαρμακοκινητική.

Κλινικές συνέπειες των πολυμορφικών γονιδίων και μετάφραση σε συστάσεις για τη

Θεραπευτική αγωγή

Οι κλινικές συνέπειες της παρατηρούμενης ποικιλομορφίας στην έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο, εξαιτίας των γενετικών παραλλαγών σε ένα γονίδιο σε γενετικά καθορισμένους υποπληθυσμούς, εξαρτώνται από τα παρακάτω:

1. Τις μεταβολές του βαθμού έκθεσης στο φάρμακο που προκαλείται από τον πολυμορφισμό
2. Τη σχέση μεταξύ φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του φαρμάκου
3. Τη σχέση δόσης / αποτελέσματος / ανεπιθύμητων δράσεων
4. Τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών και/ή των συνεπειών της μειωμένης ανταπόκρισης στο φάρμακο

Οι δοσολογικές συστάσεις πρέπει να εξασφαλίζουν ότι ο ασθενής θα λάβει ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο. Ως αρχή, ο EMA θεωρεί ότι η επίδραση της γενετικής παραλλαγής πρέπει να αντισταθμιστεί με προσαρμογή της δόσης, εκτός και αν αποδειχτεί ότι η μεταβολή στον βαθμό έκθεσης στην δραστική ουσία και στο μεταβολίτη δεν επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Για αυτό το σκοπό μπορεί να γίνει προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος βάση γονότυπου ή φαινοτύπου ή να γίνει εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης βασισμένη σε παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται βελτίωση της ανταπόκρισης ή μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ανάλογα με τις ανάγκες. Αν γίνει τιτλοδότηση της δόσης βάση βιοδεικτών, πρέπει παράλληλα να υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια του φαρμάκου στους γενετικά καθορισμένους υποπληθυσμούς, που φέρουν τα διαφορετικά αλληλόμορφα.

Η κατευθυντήρια γραμμή της ρυθμιστικής αρχής PMDA της Ιαπωνίας

Η ρυθμιστική αρχή Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) της Ιαπωνίας προωθεί με διάφορους τρόπους τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων στην διαδικασία ανάπτυξης των φαρμάκων. Καταρχήν, η PMDA σε συνεργασία με το Υπουργείο Υγείας, Εργασίας και Ευημερίας της Ιαπωνίας, διαμορφώνει κατευθυντήριες γραμμές, διοργανώνει επιστημονικά συμβούλια με τις φαρμακευτικές εταιρίες και τις βιομηχανίες παραγωγής ιατρικών μηχανημάτων και συσκευές για την ανάπτυξη κατάλληλων βιοδεικτών (Ishiguro, 2008; Uyama, 2012). Η ακόλουθη ενότητα αποτελεί μια σύνοψη του περιεχομένου των πρόσφα-

των κατευθυντήριων γραμμών της PMDA όσον αφορά τον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής και τις μελλοντικές προοπτικές της φαρμακογονιδιωματικής στην διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων (**Πίνακας 1**).

Αξιολόγηση της φαρμακογονιδιωματικής σε φαρμακοκινητικές μελέτες

Το 2001 δημοσιεύτηκαν δύο κατευθυντήριες γραμμές που σχετίζονται με τις φαρμακοκινητικές μελέτες και προτείνουν ότι ο χορηγός πρέπει να εξακριβώσει πως οι πολυμορφισμοί σε μεταβολικά ένζυμα επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Συστήνουν επίσης να καθιερωθούν οι γενετικές αναλύσεις στις φαρμακοκινητικές μελέτες, έτσι ώστε όταν αναμένονται να σημειωθούν διαφορές στη φαρμακοκινητική του φαρμάκου από άτομο σε άτομο ή/και όταν ένα φάρμακο μεταβολίζεται κυρίως από πολυμορφικά ένζυμα να μπορούν να επιλέξουν από ένα ήδη κατηγοριοποιημένο βάσει γονότυπου πληθυσμό. Ο γονότυπος ή/και ο φαινότυπος ενός ατόμου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ερευνώνται πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Στο έγγραφο ερωτήσεων και απαντήσεων που επισυνάπτεται στη κατευθυντήρια γραμμή για τις κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αναφέρεται επίσης ότι όταν δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί μελέτη φαρμακοκινητικής με Ιάπωνες κακούς μεταβολιστές, η PMDA μπορεί να εισηγηθεί εξαγωγή συμπερασμάτων από επέκταση σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε μη Ιάπωνες και ανασκόπηση των δεδομένων.

Σε σύγκριση με τη κατευθυντήρια γραμμή της EMA, δεν διευκρινίζονται συγκεκριμένα κριτήρια (αριθμητικές τιμές) για το πότε είναι καλό να γίνονται φαρμακογονιδιωματικές μελέτες που σχετίζονται με την φαρμακοκινητική. Παρόλο που τέτοιες συζητήσεις γίνονται ανά περίπτωση μεταξύ της PMDA και του αντίστοιχου ενδιαφερόμενου χορηγού μέχρι στιγμής, οι γενικές αρχές είναι παρόμοιες με αυτές της κατευθυντήριας γραμμής από την EMA. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό ποσοστό γνώσης έχει συσσωρευτεί από τότε που δημοσιεύτηκαν αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές, όπως η επίδραση των μεταφορέων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική των ουσιών και η απόκτηση εμπειρίας σε φαρμακογονιδιωματικές μελέτες που εντάσσονται σε φαρμακοκινητικές μελέτες.

Απαιτήσεις σχετικά με τη συλλογή και αποθήκευση του DNA

Η PMDA ενθαρρύνει τους χορηγούς να συλλέγουν δείγματα DNA στις κλινικές δοκιμές για την ενδεχό-

μενη ή/και αναδρομική ανάλυση γενετικών δεικτών (**Πίνακας 2**). Στις κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύτηκαν το 2008, η δειγματοληψία κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών κατατάσσεται σε τρεις υποκατηγορίες βάση του σκοπού και των χαρακτηριστικών της φαρμακογονιδιωματικής ανάλυσης για την οποία προορίζεται το δείγμα.

Στην πρώτη και δεύτερη κατηγορία (κατηγορία A και B, αντίστοιχα), τα προς ανάλυση γονίδια καθορίζονται πριν την έναρξη των κλινικών μελετών και περιορίζονται στα πλαίσια του φαρμάκου που ερευνάται. Η διαφορά μεταξύ των κατηγοριών A και B έγκειται στον ορισμό της χρονικής στιγμής που θα διεξαχθούν οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες. Στην κατηγορία A, φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις τελούνται σε όλη τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, ενώ στη B η έναρξη και η διάρκεια της γονιδιωματικής ή της γενετικής ανάλυσης δεν είναι προκαθορισμένη. Στην κατηγορία C, μπορούν να γίνουν και διερευνητικές φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις που δεν σχετίζονται άμεσα στο φάρμακο που μελετάται. Αποθήκευση του DNA επιτρέπεται μόνο στις κατηγορίες B και C. Στη κατηγορία A, δεν θεωρείται απαραίτητο γιατί όλα τα γενετικά τεστ γίνονται κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών.

Οι κατευθυντήριες γραμμές της PMDA περιέχουν εισηγήσεις για το σχεδιασμό της φαρμακογονιδιωματικής μελέτης κάθε κατηγορίας. Περιλαμβάνουν πληροφορίες για το τι πρέπει να αναγράφεται στο έντυπο συγκατάθεσης που συμπληρώνεται από τον ασθενή και στο πρωτόκολλο. Συνεπώς, αυτά τα έγγραφα σαφώς υποστηρίζουν τη συλλογή DNA στις κλινικές μελέτες. Παρόλο που η EMA παρέχει περισσότερες λεπτομέρειες και οι δύο υπηρεσίες βαδίζουν σε ένα κοινό σκοπό.

Η Φαρμακογονιδιωματική στην παγκοσμιοποίηση της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων

Είναι σημαντικό να αναλογιστούμε την ένταξη της φαρμακογονιδιωματικής στην ανάπτυξη φαρμάκων και σε παγκόσμιο επίπεδο. Η χρήση φαρμακογονιδιωματικών μεθόδων σε κλινικές μελέτες που λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές ακλουθώντας τα ίδια πρωτόκολλα (Multi-Regional Clinical Trials, MRCTs), παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τις ομοιότητες και τις διαφορές στην απόκριση (αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) μεταξύ ατόμων διαφορετικών εθνικοτήτων. Ειδικότερα, όταν παρατηρούνται διαπληθυσμιακές διαφορές σε φαρμακοκινητικές παραμέτρους, η φαρμακογονιδιωματική ανάλυση μπορεί να εξηγήσει το λόγο ή τους λόγους που τις προκαλούν. Επιπλέον σε μεταγενέστερες κλινικές μελέτες

αυτή η γνώση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για κάθε πληθυσμό (παραδείγματος χάρη σε μια διερευνητική μελέτη εύρεσης δόσης).

Όταν οι γενετικές παραλλαγές του γονιδίου μεταβολικού ενζύμου ή μεταφορέα αναμένεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του υπό μελέτη φαρμάκου, η PMDA ενθαρρύνει τη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών αναλύσεων σε MRCTs, για να χαρακτηριστεί η επίπτωση της γενετικής παραλλαγής σε άτομα διαφορετικών εθνικοτήτων καθώς και η σχέση μεταξύ φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων και γονότυπου. Η PMDA συνέταξε ένα νέο έγγραφο που περιέχει εισηγήσεις για το σχεδιασμό MRCTs και την αξιολόγηση των δεδομένων που εξάγονται από αυτές. Αυτό το έγγραφο συνοδεύει την παλιότερη ανακοίνωση του 2007 με τίτλο "Basic Principles On Global Clinical Trials" («Βασικές Αρχές στις Παγκόσμιες Κλινικές Μελέτες») και ανακοινώθηκε το Σεπτέμβριο του 2012.

Οι κατευθυντήριες γραμμές του FDA στις Ηνωμένες Πολιτείες

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) συνειδητοποίησε ότι η ολοκλήρωση του Προγράμματος Χαρτογράφησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος θα έφερνε σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της εξατομικευμένης ιατρικής και επομένως θα δημιουργείτο ανάγκη αναθεώρησης της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων, με την προσθήκη της φαρμακογονιδιωματικής (Lesko & Woodcock, 2002). Συνεπώς, ανέπτυξαν προγράμματα φαρμακογονιδιωματικής (π.χ. το Εθελοντικό Πρόγραμμα Κατάθεσης Γονιδιώματος (F. Goodsaid & Rapaluca, 2010; F. M. Goodsaid et al., 2010), σε συνεργασία με την EMA, και εξέδωσαν κατευθυντήριες γραμμές για να διευκολυνθεί η επικοινωνία και η μετάφραση των φαρμακογονιδιωματικών δεδομένων σε βελτίωση της διαδικασίας ανάπτυξης και σε νέα ρυθμιστικά πλαίσια. Ως επακόλουθο ενισχύθηκε η ενσωμάτωση των αρχών της φαρμακογονιδιωματικής σε διάφορα στάδια της κλινικής ανάπτυξης (**Πίνακας 1**). Αξιοσημείωτη είναι η ενσωμάτωση των αρχών της φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική φαρμακολογία και στην επιλογή δείγματος ασθενών για μελέτες επιβεβαίωσης.

Το προσχέδιο της κατευθυντήριας γραμμής του FDA δόθηκε στο ευρύ κοινό για διαβούλευση και σχολιασμό το Φεβρουάριο του 2011 και κατατάσσεται ανάμεσα σε μια σειρά κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την εξατομικευμένη θεραπεία και την «ομαδοποιημένη ιατρική». Δημιουργήθηκε για να βοηθήσει τους υπεύθυνους

της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων και το προσωπικό των ρυθμιστικών αρχών, στις πρώτες φάσεις των κλινικών μελετών, να χαρακτηρίσουν τα γενετικά αίτια της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής ετερογένειας και να εξακριβώσουν πως γενετικά αίτια μπορεί να επηρεάζουν την ασφάλεια. Ο FDA τροφοδοτείται και από εξωτερικούς ενδιαφερόμενους και στην παρούσα φάση αναβαθμίζει/αναθεωρεί το αρχικό προσχέδιο.

Στις ακόλουθες παραγράφους παρατίθεται μια σύνοψη των κατευθυντήριων οδηγιών του FDA και οι σκέψεις του πάνω στις δυνατότητες της γονιδιωματικής να λύσει ερωτήματα που προκύπτουν στις πρώτες φάσεις της κλινικής ανάπτυξης των φαρμάκων. Η κατευθυντήρια οδηγία εστιάζει κυρίως σε μελέτες παρατήρησης και διερεύνησης που στοχεύουν να προσδιορίσουν την επίδραση των γενετικών παραλλαγών στη φαρμακοκινητική, στη φαρμακοδυναμική, στην ασφάλεια ή στην ανταπόκριση και να καταλήξουν σε κάποια υπόθεση που θα επαληθευτεί αργότερα στις δοκιμές επιβεβαίωσης των τελευταίων φάσεων. Από την άλλη, η κατευθυντήρια οδηγία δεν απευθύνεται στο σχεδιασμό μιας μελέτης ή στη στατιστική ανάλυση σε επόμενες φάσεις, ούτε σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες επιβεβαιωτικές κλινικές δοκιμές, ούτε την ανάπτυξη διαγνωστικών τεστ παράλληλα με την ανάπτυξη του φαρμάκου. Όπως συμβαίνει και με άλλες κατευθυντήριες γραμμές του FDA, η παρούσα δεν κατοχυρώνει την απόδοση νομικών ευθυνών στις φαρμακευτικές βιομηχανίες. Αντιθέτως, περιγράφει την σημερινή οπτική του FDA και πρέπει να αντιμετωπιστεί σα συμβουλή, εκτός από τα σημεία όπου παρατίθενται ειδικά ρυθμιστικά ή θεσπισμένα μέτρα.

Γενικά θέματα φαρμακογονιδιωματικής στην διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων

Ο FDA, με βάση την υπάρχουσα εμπειρία, αναφέρει ότι οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση των διαφορών στον βαθμό έκθεσης ή στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου μεταξύ διαφορετικών ατόμων. Επιπλέον, η σχέση δόσης - ανταπόκρισης ή συγκέντρωσης - ανταπόκρισης επηρεάζεται από γενετικές αλλαγές γονιδίων που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική του φαρμάκου. Όσον αφορά μη γενετικούς παράγοντες (ενδογενείς ή εξωγενείς), οι γενετικές αλλαγές πιθανώς λειτουργούν ως προγνωστικοί παράγοντες της πορείας της ασθένειας ή ως δείκτες πρόβλεψης της ανταπόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή.

Ο FDA αναγνωρίζει την χρησιμότητα των γενετικών φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών δεικτών ως

παράγοντες πρόγνωσης ή πρόβλεψης και θεωρεί ότι εμπλουτίζουν τις κλινικές δοκιμές. Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τον FDA, οι γενετικοί δείκτες αυξάνουν την αποδοτικότητα των κλινικών δοκιμών (για παράδειγμα, μειώνοντας το μέγεθος του δείγματος ή τη διάρκεια της αγωγής έως ότου ανταποκριθούν οι ασθενείς). Δεδομένα από τις πρώτες φάσεις δοκιμών χρησιμεύουν στο σχεδιασμό βελτιωμένων δοκιμών στις μετέπειτα φάσεις. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα των φαρμακογονιδιωματικών μελετών μπορούν να εμπλουτίσουν τις γνώσεις σε ένα θέμα με διάφορους τρόπους (Zineh & Pacanowski, 2011).

Απαιτήσεις σχετικά με τη συλλογή και αποθήκευση του DNA

Ένα καίριο ζήτημα στη διεξαγωγή φαρμακογονιδιωματικών αναλύσεων είναι η διαθεσιμότητα DNA από επαρκή αριθμό ασθενών. Η κατευθυντήρια οδηγία του FDA, που κινείται στο ίδιο μήκος κύματος με αυτή της EMA, ενθαρρύνει έντονα τη βασική συλλογή και αποθήκευση δειγμάτων DNA από όλους τους συμμετέχοντες σε όλους τους τομείς όλων των κλινικών μελετών. Αυτές περιλαμβάνουν επαρκείς διερευνητικές, αυστηρά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που προορίζονται να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νέων φαρμάκων. Πλήρης συλλογή γονιδιωμάτων συστήνεται να γίνεται εξ αρχής, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι δυσκολίες που προκύπτουν από την καθυστερημένη δειγματοληψία. Η έγκαιρη δειγματοληψία είναι ακόμα πιο σημαντική σε περιπτώσεις όπου μελετώνται θανατηφόρες ή νοσηρές καταστάσεις, υπάρχει υψηλό ποσοστό ατόμων που εγκαταλείπουν την μελέτη ή υπάρχει υψηλή πιθανότητα η θεραπεία να μη γίνει ανεκτή. Επιπρόσθετα, η κατευθυντήρια οδηγία συστήνει την αποθήκευση των δειγμάτων DNA, καθώς ερωτήματα για την ποικιλομορφία στην ανταπόκριση ή στην ασφάλεια που επιδέχονται φαρμακογονιδιωματικές διερεύνησης μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και πιθανά υποψήφια γονίδια μπορεί να μην έχουν υπολογιστεί εκ των προτέρων στο σχεδιασμό της κλινικής μελέτης.

Ο FDA έλαβε ποικίλα σχόλια από το κοινό σχετικά με τη στάση του για την απόκτηση των DNA δειγμάτων. Πολλοί επικρότησαν την θέση του για συλλογή των δειγμάτων από όλους τους συμμετέχοντες στα πλαίσια των πρώιμων, διερευνητικών κλινικών δοκιμών και τη θεώρησαν απαραίτητη προϋπόθεση για να υπάρξει πρόοδος στον τομέα. Κάποιοι επιχειρηματολόγησαν προς την αντίθετη κατεύθυνση, υποστηρίζοντας ότι δεδομένου της παγκόσμιας φύσης της ανάπτυξης

φαρμάκων και της ετερογένειας μεταξύ των επιτροπών δεοντολογίας και των Επιστημονικών Συμβουλίων Εγκρίσεων ανά περιοχή σχετικά με την ανασκόπηση πρωτοκόλλων φαρμακογονιδιωματικού περιεχομένου, η απόκτηση δείγματος από όλους τους συμμετέχοντες των κλινικών δοκιμών δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί. Ο FDA αναγνωρίζει τις προκλήσεις διεξαγωγής κλινικών δοκιμών σε παγκόσμιο επίπεδο. Παρόλα αυτά, η συλλογή DNA όταν αφορά τον χαρακτηρισμό του ρόλου των γενετικών παραλλαγών για τα φάρμακα είναι ιδιαίτερα σημαντική για πολλούς λόγους. Αυτοί οι λόγοι συμπεριλαμβάνουν τον χαρακτηρισμό της μεγάλης ενδοατομικής ποικιλομορφίας στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, κατανομές πολλών κορυφών για τις μετρούμενες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους, παρατήρηση διακυμάνσεων στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους μεταξύ ατόμων διαφορετικών φυλών και εθνικοτήτων, το μικρό θεραπευτικό εύρος κάποιων φαρμάκων και πιθανά ζητήματα ασφάλειας που έχουν συνδεθεί και παλαιότερα με γενετική προδιάθεση (για παράδειγμα, ηπατική βλάβη, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, επιμήκυνση του διαστήματος QT στο καρδιογράφημα). Είναι γεγονός ότι τα χαρακτηριστικά αυτών των φαρμάκων μπορεί να μην είναι δυνατόν να προβλεφθούν πριν το φάρμακο εισέλθει στη φάση κλινικών δοκιμών, έτσι ο FDA θεωρεί ορθή πρακτική την εξασφάλιση ενός υψηλού ποσοστού DNA δειγμάτων για τα περισσότερα φάρμακα που εισέρχονται στη φάση κλινικών δοκιμών. Αν η πλήρης συλλογή DNA δεν είναι δυνατή, πρέπει να γίνουν προσπάθειες συλλογής DNA από όσο το δυνατόν μεγαλύτερο ποσοστό συμμετεχόντων. Επιπροσθέτως, είναι σημαντικό να περιγράφονται οι ακριβείς λόγοι που δεν επέτρεψαν την πλήρη συλλογή δειγμάτων DNA. Πρέπει να αναφέρεται το που υφίστανται οι απώλειες (εγχώριες ή εξωχώριες) και να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο μεροληψίας, όπου είναι πιθανό.

Αξιολόγηση της φαρμακογονιδιωματικής σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του FDA τονίζουν τη σημασία των προκλινικών εκτιμήσεων στον καθορισμό της βέλτιστης προσέγγισης για την ενσωμάτωση της φαρμακογονιδιωματικής στα αρχικά στάδια των κλινικών μελετών. Τις *in vitro* μελέτες ακολουθούν οι μελέτες κλινικής φαρμακολογίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποκαλυφθεί μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, δηλαδή μεταξύ των γενετικών παρα-

λλαγών στα ένζυμα μεταβολισμού και μεταφοράς και στους στόχους των φαρμάκων. Σε περιπτώσεις όπου ο μεταβολισμός είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης στους ανθρώπους και το φάρμακο μεταβολίζεται πρωτίστως από γονίδιο που είναι γνωστό ότι είναι πολυμορφικό (για παράδειγμα, CYP2D6 και CYP2C19), όπως διαπιστώθηκε στις προκλινικές μελέτες, θα πρέπει να εκτιμηθεί η συμβολή γενετικών παραλλαγών στην φαρμακοκινητική ποικιλομορφία και εν συνεχεία στην επιλογή της δόσης ή της αγωγής σε επόμενες μελέτες στον άνθρωπο. Παρόλο που η κατευθυντήρια γραμμή της EMA συστήνει ότι η συμβολή ενός συγκεκριμένου πολυμορφικού μεταβολικού ενζύμου στην φαρμακοκινητική ποικιλομορφία θα πρέπει να εκτιμάται όταν τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι >50% του φαρμάκου προβλέπεται να υποστεί κάθαρση από αυτό το ένζυμο, ο FDA δεν προτείνει κάποιο τέτοιο περιορισμό καθώς μεταβολισμός σε μικρότερο βαθμό θα μπορούσε να είναι σημαντικός όταν η σχέση μεταξύ έκθεσης και απόκρισης είναι απότομη (η απόκριση αυξάνεται απότομα με την παραμικρή αύξηση της έκθεσης).

Γενικά συνιστάται οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες να γίνονται σε συνδυασμό με φαρμακοκινητικές μελέτες απλής ή πολλαπλών αυξανόμενων δόσεων. Αυτές οι μελέτες θα μπορούσαν να παρέχουν πληροφορίες για γενετικές παραλλαγές, γονιδίων που σχετίζονται με την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και με την απομάκρυνση του φαρμάκου, με μεγάλες επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Θα έπρεπε να συλλέγονται δείγματα DNA από όλους τους συμμετέχοντες στις πρώτες φάσεις κλινικών μελετών. Η συλλογή εξυπηρετεί πιθανές αναλύσεις με στόχο να βρεθεί η γενετική αιτία εμφάνισης ακραίων τιμών φαρμακοκινητικών παραμέτρων και να καθοριστεί η επίδραση των γενετικών παραλλαγών στην κατανομή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Ενδεχομένως να χρειαστεί γονοτύπηση όταν υπάρχει υψηλή πιθανότητα μια ομάδα ασθενών να εκτεθεί υπερβολικά στο φάρμακο εξαιτίας ελαττωματικού μεταβολισμού που οφείλεται σε γενετική παραλλαγή (αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό όταν υποπτευόμαστε δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα). Οι συμμετέχοντες που διαθέτουν αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν είτε να λάβουν προσαρμοσμένη δόση στις πρώτες κλινικές δοκιμές όπου προσαρμόζεται η δόση ή να εξαιρεθούν από τις αρχικές ομάδες μέχρι η *in vivo* αιτία της φαρμακοκινητικής ποικιλομορφίας να κατανοηθεί καλύτερα.

Για περιπτώσεις στις οποίες οι *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι το φάρμακο μεταβολίζεται εκτενώς από πολυμορφικό ένζυμο η κατευθυντήρια οδηγία του FDA

συνιστά ότι οι φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε συνδυασμό με φαρμακοκινητικές μελέτες μονής ή/και πολλαπλής δόσης ώστε να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος κοινών γενετικών παραλλαγών στη συγκέντρωση, *in vivo* (και στις μετρούμενες τιμές φαρμακοδυναμικής αν είναι δυνατό). Στο σχεδιασμό τέτοιων αναλύσεων θα πρέπει να συνυπολογίζονται γνωστές διαφορές στον επιπολασμό γενετικών παραλλαγών σχετικών με την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απομάκρυνση του φαρμάκου, μεταξύ φυλετικών ομάδων ή ομάδων διαφορετικής εθνικότητας. Επιλεγμένες γενετικές παραλλαγές πρέπει να μελετώνται όταν έχουν αξιοσημείωτο επιπολασμό στον πληθυσμό. Μια ειδική μελέτη κλινικής φαρμακολογίας με στοχευόμενη καταγραφή βάση γονοτύπου μπορεί να είναι επιθυμητή σε κάποιες περιπτώσεις και θα πρέπει να επιτρέπει χρήσιμες αναδρομικές αναλύσεις.

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε φάρμακα για τα οποία η μετατροπή σε ενεργούς μεταβολίτες διαμεσολαβείται από ένα πολυμορφικό μονοπάτι μεταβολισμού, καθώς οι ενδοατομικές διαφορές στην έκθεση στο μεταβολίτη μπορεί να επηρεάσουν τον καθορισμό της δόσης, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Αξίζει να σημειωθεί, ότι άλλες στρατηγικές εκτός από την προσέγγιση στόχευσης υποψήφιου γονιδίου, μπορεί να φανούν χρήσιμες στην εκτίμηση της ΦΚ ποικιλότητας στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του φαρμάκου. Για παράδειγμα σταχυολόγηση των συμμετεχόντων στις αρχικές κλινικές δοκιμές με τη βοήθεια μεθόδων υψηλής απόδοσης (μικροσυστοιχίες γονιδίων που σχετίζονται με απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση), μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τα αίτια της ΦΚ ή/και ΦΔ ποικιλότητας. Η κατευθυντήρια οδηγία του FDA αναγνωρίζει ότι αν υπάρχει σημαντική ποικιλομορφία των ΦΚ ιδιοτήτων ενός φαρμάκου (ή μεταβολίτη) και παρατηρηθεί στις δοκιμές Φάσης I, θα πρέπει να διαμορφώσει το σχεδιασμό των επακόλουθων κλινικών μελετών (για παράδειγμα, μελέτες δόσης-ανταπόκρισης σε γενετικούς υποπληθυσμούς). Για περιπτώσεις στις οποίες ο γονότυπος μπορεί να προβλέψει τα επίπεδα έκθεσης και τη δράση του φαρμάκου, αυτή η γνώση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στο σχεδιασμό των κλινικών μελετών που θα ακολουθήσουν. Για παράδειγμα, μπορεί να γίνεται επιλογή των ασθενών που θα συμμετάσχουν στις δοκιμές βάση γονοτύπου (όπως εμπλουτισμός με επιλογή ατόμων που ανταποκρίνονται ή με απόρριψη των ασθενών που είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν τοξικότητα), κατάταξη των ασθενών σε ομάδες και προσαρμογή των δόσεων. Αυτή η στρατηγική αυξάνει τη

μέση δράση, μειώνει την τοξικότητα και αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχίας της μελέτης.

Μια άλλη σημαντική πλευρά στο σχεδιασμό μελετών κλινικής φαρμακολογίας είναι η φαρμακογονιδιωματική αξιολόγηση της σχέσης δόσης – ανταπόκρισης. Αν προκύπτει συσχέτιση μεταξύ γονοτύπου και συστηματικής έκθεσης στο φάρμακο – ανταπόκρισης (αποτελεσματικότητας και/ή ασφάλειας) σε πρώιμες ΦΚ ή ΦΔ μελέτες, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να γίνουν μελέτες δόσης – ανταπόκρισης οι οποίες θα περιλαμβάνουν στρωματοποίηση της δοσολογίας βάση γονοτύπου, αλλά δεν θα περιορίζονται σε αυτή τη προσέγγιση.

Συζήτηση και μελλοντικές προοπτικές

Οι τρεις κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφονται στο παρόν άρθρο, αντιπροσωπεύουν τις θέσεις των ρυθμιστικών αρχών Ευρώπης, Ιαπωνίας και ΗΠΑ σχετικά με την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής σε φαρμακοκινητικές μελέτες και στοχεύουν να ολοκληρώσουν συνεχείς επιστημονικές συζητήσεις μεταξύ παραγωγών και ρυθμιστικών αρχών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Οι κατευθυντήριες γραμμές κατά κύριο λόγο σχετίζονται με τα φάρμακα που είναι ακόμα υπό ανάπτυξη και η εφαρμογή τους θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι η εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμάκων θα γίνει πριν την κυκλοφορία, σε αντίθεση με τις περιπτώσεις παλαιότερων φαρμάκων όπως η βαρφαρίνη, η ασενοκουμαρόλη, η κωδεΐνη, η τραμαδόλη και η κλοπιδογρέλη, στις οποίες έγινε μετά την κυκλοφορία. Όσον αφορά τα φάρμακα που ήδη κυκλοφορούν (πρωτότυπα ή γενόσημα), μπορεί να είναι απαραίτητες έρευνες που σχετίζονται με φαρμακογονιδιωματική και έχουν ενθαρρυνθεί από παρατηρήσεις κατά τη Φάση IV του κύκλου ζωής του φαρμάκου. Αυτές οι έρευνες, αυτή τη στιγμή, δεν καλύπτονται επαρκώς από τις κατευθυντήριες γραμμές των τριών ρυθμιστικών οργανισμών (**Πίνακας 1**). Η διευθέτηση αυτών των κρίσιμων ζητημάτων ήδη αποτελεί πρόκληση για την μελλοντική θεσμοθέτηση και άλλων κατευθυντηρίων γραμμών σχετικών με τη φαρμακογονιδιωματική. Για τον λόγο αυτόν υπάρχει αμοιβαία συνεργασία μεταξύ EMA και FDA, ενώ τον Οκτώβριο του 2012 διοργανώθηκε στο Λονδίνο διεπιστημονική συνάντηση εργασίας μεταξύ εμπειρογνομώνων-μελών των Ομάδων Εργασίας Φαρμακογονιδιωματικής από τους προαναφερθέντες ρυθμιστικούς Οργανισμούς.

Διαφορές στην προσέγγιση των βασικών

Ζητημάτων

Υπάρχουν αρκετές διαφορές στον τρόπο η κάθε ρυθμιστική αρχή αντιμετωπίζει τα κρίσιμα ζητήματα που αφορούν την εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής στις φαρμακοκινητικές μελέτες (**Πίνακας 2**).

Πρώτον, ενώ η κατευθυντήρια γραμμή της EMA καλύπτει τις προκλινικές και κλινικές Φάσεις I-IV, εστιάζοντας κυρίως στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, η κατευθυντήρια γραμμή της PMDA καλύπτει μόνο κλινικές Φάσεις I-IV και η κατευθυντήρια οδηγία του FDA εστιάζει μόνο σε πρώιμες κλινικές φάσεις (I-II). Ένα πιθανώς παράγοντας στον οποίο οφείλονται οι διαφορές αυτές είναι ότι η EMA, σε αντίθεση με τον FDA και τον PMDA, δεν αναμιγνύεται συστηματικά στο σχεδιασμό πρώιμων κλινικών δοκιμών. Ως εκ τούτου, η EMA υιοθέτησε μια ρεαλιστική και εστιασμένη προσέγγιση που διευκολύνει τις συζητήσεις σε επιστημονικές συμβουλευτικές συναντήσεις (scientific advice meetings) και επιτρέπει τη συλλογή δεδομένων με ένα σύστημα προ-καθορισμένο από ρυθμιστικής απόψεως.

Δεύτερον, υπάρχουν διαφορές στην αυστηρότητα των συστάσεων σχετικά με τη φύλαξη των δειγμάτων DNA για φαρμακογονιδιοματικές αναλύσεις. Η φύλαξη δειγμάτων DNA συνιστάται έντονα από την EMA και ενθαρρύνεται έντονα από τον FDA, ενώ μόνο ενθαρρύνεται από την PMDA και μόνο για εκείνες τις περιπτώσεις κατά τις οποίες οι φαρμακογονιδιοματικές αναλύσεις δεν αποτελούν προτεραιότητα. Οι διαφορές αυτές οφείλονται στο ότι η φύλαξη DNA από τις κλινικές μελέτες απαιτεί την έγκριση των περιφερειακών επιτροπών δεοντολογίας και μπορεί επίσης να υπόκεινται στις εθνικές νομοθετικές και ρυθμιστικές διατάξεις. Ως εκ τούτου, μπορεί μόνο να δοθεί εντολή για γενική φύλαξη DNA για φαρμακογονιδιοματικές μελέτες στο πλαίσιο των κατευθυντήριων γραμμών, εφόσον επιτρέπεται από τη νομοθεσία και οι επιτροπές δεοντολογίας συμφωνούν ότι αυτή η διαδικασία είναι προς το συμφέρον του συμμετέχοντα ή/και του ευρύτερου κοινού. Για παράδειγμα, επιτρέποντας αναδρομικές αναλύσεις σε περιπτώσεις στις οποίες είναι εμφανής η σύνδεση μεταξύ γενετικού παράγοντα και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων. Πλήρεις επιστημονικά τεκμηριωμένες ρυθμιστικές κατευθυντήριες οδηγίες, θα μπορούσαν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τις επιτροπές δεοντολογίας σχετικά με την ανάγκη για φαρμακογονιδιοματικές μελέτες και να ενθαρρύνουν την ανάπτυξη σταθερών και ισχυρών προσεγγίσεων για την εποπτεία της συλλογής δειγμάτων, τη συλλογή δεδομένων και την προστασία των δεδομένων.

Το τρίτο σημείο στο οποίο υπάρχουν διαφορές μετα-

ξύ των τριών ρυθμιστικών αρχών, είναι τότε οι φαρμακοκινητικές μελέτες που περιλαμβάνουν φαρμακογονιδιοματική προσέγγιση απαιτούνται ή συνιστώνται. Τα σαφή in vitro και in vivo όρια τιμών, που χρησιμοποιούνται για την καθοδήγηση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων των παραγωγών κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης ανάπτυξης φαρμάκων, που ορίστηκαν από την EMA δεν τα ενστερνίστηκαν οι αντίστοιχες αρχές στις ΗΠΑ ή την Ιαπωνία. Η εμπειρία της EMA με τα αντίστοιχα όρια τιμών αναμφίβολα θα συμβάλει στην τόνωση των συζητήσεων σχετικά με την διαδικασία εναρμόνισης των τριών οργανισμών. Η μελλοντική εναρμόνιση των αντίστοιχων κατευθυντήριων γραμμών είναι και θα συνεχίσει να είναι μια μεγάλη πρόκληση, αλλά θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά τα παγκόσμια προγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων (Issa, 2002) με την παροχή ρεαλιστικής, ενιαίας και διαφανούς καθοδήγησης για τους παραγωγούς φαρμάκων. Ένα τέτοιο εγχείρημα ωστόσο, θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει τις εθνικές νομοθεσίες, καθώς οι περιφερειακές επιτροπές δεοντολογίας συμμετέχουν άμεσα στον έλεγχο της κλινικής ανάπτυξης φαρμάκων.

Άλλα ζητήματα σχετικά με ρυθμιστικές οδηγίες για τη φαρμακογονιδιοματική

Ένα μείζον ζήτημα στην έγκυρη «μετάφραση» των φαρμακογονιδιοματικών δεδομένων στη καθημερινή φροντίδα των ασθενών, είναι η δυσκολία να καταστούν χρήσιμα για τους κλινικούς ιατρούς. Αντιστρόφως, η ταχεία εξάπλωση μη αξιολογημένων φαρμακογονιδιοματικών συσχετίσεων και εργαλείων, θα μπορούσε να οδηγήσει στην πρόωρη ή ανάρμοστη ένταξη τους στην διαδικασία λήψης αποφάσεων από τους κλινικούς ιατρούς. Για παράδειγμα, η έρευνα με πίνακες από μελέτες συσχέτισης γονιδιοματικού εύρους με μικροσυστοιχίες ή άλλες αναλύσεις μαζικής γονότυπησης μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικές ή αρνητικές συσχετίσεις (που ονομαστήκαν 'incidentalome' (Kohane, 2012; Kohane, Hsing, & Kong, 2012; Kohane, Masys, & Altman, 2006)), που θα μπορούσαν να υπονομεύσουν τα επιτεύγματα στη «μετάφραση» σημαντικών, λειτουργικά, μεταλλάξεων, στην προσαρμογή της δοσολογίας του φαρμάκου. Η χρήση «informed cohorts» (γενετικά καθορισμένων και φαινοτυπικά χαρακτηρισμένων υποπληθυσμών) (Kohane et al., 2007) σε όλη τη διάρκεια των προγραμμάτων ανάπτυξης φαρμάκων θα μπορούσε να βοηθήσει την διατύπωση συστάσεων, επαληθευμένων από εμπειρογνώμονες σχετικά με την προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου, καθώς και προτάσεις σχετικά με την υγειονομική περι-

θαλψη (Shah, 2003).

Η EMA εφαρμόζει πολιτική διαφάνειας και συνεργασίας των ενδιαφερομένων όπως η PGWP, σε ανοικτά συνέδρια, όπως την διεπιστημονική συνάντηση για τη Φαρμακογονιδιωματική: από την επιστήμη στην κλινική φροντίδα (Οκτώβριος 2012). Αυτή η προσέγγιση εξυπηρετεί στη μελλοντική διάδοση υψηλότερου επιπέδου πληροφοριών, για να διασφαλιστεί η κατανόηση της συμβολής των επικυρωμένων φαρμακογονιδιωματικών δοκιμών στη δημόσια υγεία. Οι τρέχουσες αναθεωρήσεις της νομοθεσίας για τα *in vitro* διαγνωστικά πειράματα στην Ευρώπη θα ενισχύσει περαιτέρω την εποπτεία των γονιδιωματικών τεστ και θα περιορίσει τους αβάσιμους ισχυρισμούς. Ο FDA έχει πραγματοποιήσει επίσης μια σειρά ανοικτών ημερίδων, σε συνεργασία με τον Drug Information Association, προκειμένου να προωθήσουν την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην ανάπτυξη φαρμάκων, την ενημέρωση σχετικά με την πολιτική ανάπτυξης για την φαρμακογονιδιωματική και την αύξηση της διαφάνειας μεταξύ των ενδιαφερομένων. Οι τρέχουσες και μελλοντικές προκλήσεις στον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής περιλαμβάνουν την επιτυχή και ομαλή εφαρμογή της παράλληλης ανάπτυξης φαρμάκων και συσκευών, προκειμένου να αναβαθμιστεί η κλινική χρησιμότητα και η εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής. Όπως αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες, εκτός από τα ένζυμα μεταβολισμού άλλοι μοριακοί καθοριστικοί παράγοντες της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απομάκρυνσης περιλαμβάνουν τους μεταφορείς φαρμάκων ή/και διαύλους, οι οποίοι επιτρέπουν τη διακίνηση φαρμάκων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης (Paulmichl et al., 1992). Τα τελευταία χρόνια, έχει δημοσιευτεί πλήθος άρθρων που περιγράφουν τις πιθανές επιπτώσεις των γενετικών παραλλαγών των μεταφορέων στην αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων (Giacomini et al., 2010). Ένα παράδειγμα είναι ορισμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο *SLCO1B1*, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μεταφορά οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), η οποία μεταβάλλει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και τις ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων όπως οι στατίνες (Ho et al., 2006; Link et al., 2008; Pasanen, Neuvonen, Neuvonen, & Niemi, 2006). Εξίσου σημαντικό είναι το γεγονός ότι γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν την μεταφορά του φαρμάκου μπορεί να μεταβάλλουν και την έκθεση του στόχου σε κυτταρικό επίπεδο, η οποία είναι πιο πολύπλοκο να μετρηθεί και να παρακολουθηθεί σε σύγκριση με συστηματική έκθεση. Γενικά, οι επιδράσεις αυτών των

γενετικών παραλλαγών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες δεν έχουν εξετασθεί εκτενώς συγκριτικά με εκείνες των μεταβολικών ενζύμων και αναμένεται ότι καθώς η έρευνα συνεχίζεται, θα εντοπίζονται και θα χαρακτηρίζονται και άλλες σημαντικές γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν την λειτουργία των μεταφορέων και κατά επέκταση τη μεταφορά φαρμάκου.

Μέχρι σήμερα, η «μετάφραση» της γνώσης που αφορά την επίδραση των γενετικών παραλλαγών (τόσο των ενζύμων μεταβολισμού όσο των πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά των φαρμάκων) σε συγκεκριμένες ρυθμιστικές συστάσεις έχει αποδειχθεί πρόκληση. Με την αναμενόμενη επέκταση των γνώσεων σχετικά με αυτές τις γενετικές παραλλαγές και το λειτουργικό 'interactome' (κυτταρικό δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρωτεϊνών) (Fürst et al., 2006; Ge, Liu, Church, & Vidal, 2001; Lim et al., 2006; Rual et al., 2005; Stumpf et al., 2008; Venkatesan et al., 2009; Vidal, Cusick, & Barabási, 2011; Yu et al., 2011) στο οποίο εμπλέκονται - καθώς και τις έρευνες σχετικά με το ρόλο των microRNA, και των επιγενετικών τροποποιήσεων των γονιδίων που εμπλέκονται στην απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απομάκρυνση αναμένεται ότι η κατανόηση της βάσης των ενδοατομικών διαφορών στην έκφραση και στη λειτουργία των γονιδίων AKMA θα αυξηθεί εκθετικά τα επόμενα χρόνια και έτσι νέα εργαλεία θα αναπτυχθούν στον τομέα αυτόν, με αντίκτυπο στις διάφορες πτυχές του κύκλου ζωής φαρμάκου. Για αυτό το λόγο, μηχανισμοί, όπως οι συνδριάσεις της διεπιστημονικής ομάδας 'Innovation Task Force', η διαδικασία εκτίμησης των νέων μεθοδολογιών για τα φάρμακα και οι επιστημονικές συμβουλές (που παρέχονται μέσω των ρυθμιστικών αρχών), είναι στη διάθεση της επιστημονικής κοινότητας. Αξιοποίηση των παραπάνω μηχανισμών μπορεί να εξασφαλίσει πλατφόρμες διαλόγου και εξέλιξη των ρυθμιστικών προτύπων, σύμφωνα με την επιστημονική πρόοδο.

Τέλος, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, ακόμη και η πλήρης κατανόηση της επιρροής των γενετικών παραλλαγών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμάκων θα ήταν μόνο ένα συστατικό της στοχευμένης ιατρικής ('precision medicine') (Mirnezami, Nicholson, & Darzi, 2012). Για ορισμένα φάρμακα, οι γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται άμεσα με τη ΦΔ - για παράδειγμα, μία γενετική παραλλαγή της πρωτεΐνης-στόχου - θα μπορούσαν να επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την ποικιλομορφία στην ανταπόκριση από ότι οι γενετικές παραλλαγές σχετικές με τις ΦΚ παραμέτρους. Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για τα φάρμακα στοχευμένης θεραπείας, για τα οποία η γενετική παραλλαγή του μονοπα-

τιού είναι το κλειδί για το κλινικό αποτέλεσμα, όπως η βεμουραφενίβη, η κετουξιμάβη και η πανιτουμουμάβη. Η μελέτη τέτοιων γενετικών παραλλαγών είναι πιο προηγμένη στον τομέα της ογκολογίας, η οποία υπήρξε το επίκεντρο της ιδιαίτερης προσοχής των ρυθμιστικών αρχών. Για παράδειγμα, η εμπειρία της EMA με τη φαρμακογονιδιωματική στον τομέα της ογκολογίας έχει συνοψιστεί σε ένα έγγραφο προβληματισμού (reflection paper), ενώ τα επόμενα χρόνια οι ρυθμιστικές αρχές πρέπει να αναλογιστούν την ανάγκη για νέες κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπλέον, η επίδραση των γενετικών παραλλαγών, μέσω του μοριακού στόχου του φαρμάκου και των μη επιθυμητών θέσεων πρόσδεσης, στην ενδοατομική ποικιλομορφία στην ανταπόκριση στο φάρμακο θα μπορούσε να είναι ακόμα μεγαλύτερη, αν αυτές οι παραλλαγές επηρεάζουν πρωτεΐνες που είναι

μέρος μεγάλων δικτύων αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών (και ιδίως αν οι πρωτεΐνες αυτές είναι κόμβοι). Ωστόσο, η επίδραση των γενετικών παραλλαγών δεν είναι τόσο μεγάλη όταν οι πρωτεΐνες είναι μόνο συστατικά του μονοπατιού-στόχου. Τελικά, όπως επισημαίνεται (Kohane, 2012), η στοχευμένη ιατρική (precision medicine) (Mirnezami et al., 2012) «... ενημερωμένη με μοριακούς φαινότυπους, με περιβαλλοντικούς παράγοντες ρύθμισης της φυσιολογίας και με μια προσέγγιση πολλαπλών συστημικών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων ...», μαζί με την ενσωμάτωση της φαρμακογονιδιωματικής (Lesko & Woodcock, 2004; Lindpaintner, 2002; Ma & Lu, 2011; Sim & Ingelman-Sundberg, 2011; Wang, McLeod, & Weinshilboum, 2011) στα φαρμακοκινητικά δεδομένα, θα αποτελέσει το θεμέλιο για την εξατομικευμένη ιατρική. ●

ABSTRACT

Pharmacogenomics and regulatory aspects for the evaluation of new drug treatment interventions

Eleni Merkouri Papadima and George P. Patrinos

University of Patras School of Health Sciences Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy, University Campus, Rion, GR-26504, Patras, Greece

Pharmacogenomics, one of the cornerstones of personalized medicine, has the potential to change the way medical care is delivered today, classifying patients into different categories before treatment initiation, i.e. patients that will most likely respond to treatment, not respond or develop adverse effects. In order to advance the drug development process,

regulatory authorities have issued guidelines for the field of pharmacogenomics. This article summarizes the new guidelines for the application of pharmacogenomics in new drug development process, with a common regulatory perspective between Europe, the United States and Japan, with an emphasis on clinical pharmacokinetics.

KEY WORDS: Personalized Medicine, Pharmacogenomics, regulatory bodies, EMA, FDA, PMDA, guidelines

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Maliepaard, M. (2013). Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*, 12, 103-115.
- Daly, A. K. (2010). Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J*, 429(3), 435-449. doi: 10.1042/BJ20100522
- Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M., & Evans, W. E. (2006). Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*, 57, 119-137. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724
- Evans, W. E., & Relling, M. V. (1999). Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, 286(5439), 487-491.
- Frueh, F. W., Amur, S., Mummaneni, P., Epstein, R. S., Aubert, R. E., DeLuca, T. M., . . . Lesko, L. J. (2008). Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*, 28(8), 992-998. doi: 10.1592/phco.28.8.992
- Fürst, J., Bottà, G., Saino, S., Dopinto, S., Gandini, R., Dossena, S., . . . Paulmichl, M. (2006). The ICIn interactome. *Acta Physiol (Oxf)*, 187(1-2), 43-49. doi: 10.1111/j.1748-1716.2006.01549.x
- Ge, H., Liu, Z., Church, G. M., & Vidal, M. (2001). Correlation between transcriptome and interactome mapping data from *Saccharomyces cerevisiae*. *Nat Genet*, 29(4), 482-486. doi: 10.1038/ng776
- Giacomini, K. M., Huang, S. M., Tweedie, D. J., Benet, L. Z., Brouwer, K. L., Chu, X., . . . Consortium, I. T. (2010). Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 9(3), 215-236. doi: 10.1038/nrd3028
- Goodsaid, F., & Papaluca, M. (2010). Evolution of biomarker qualification at the health authorities. *Nat Biotechnol*, 28(5), 441-443. doi: 10.1038/nbt0510-441
- Goodsaid, F. M., Amur, S., Aubrecht, J., Burczynski, M. E., Carl, K., Catalano, J., . . . Zineh, I. (2010). Voluntary exploratory data submissions to the US FDA and the EMA: experience and impact. *Nat Rev Drug Discov*, 9(6), 435-445. doi: 10.1038/nrd3116
- Ho, R. H., Tirona, R. G., Leake, B. F., Glaeser, H., Lee, W., Lemke, C. J., . . . Kim, R. B. (2006). Drug and bile acid transporters in rosuvastatin hepatic uptake: function, expression, and pharmacogenetics. *Gastroenterology*, 130(6), 1793-1806. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.034
- Ishiguro, A. (2008). Current Japanese regulatory situations of pharmacogenomics in drug administration. In S. a. U. Toyoshima, Y. (Ed.), (Vol. 1, pp. 505-514). *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*
- Issa, A. M. (2002). Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process. *Nat Rev Drug Discov*, 1(4), 300-308. doi: 10.1038/nrd771
- Katz, D. A., Murray, B., Bhatena, A., & Sahelijo, L. (2008). Defining drug disposition determinants: a pharmacogenetic-pharmacokinetic strategy. *Nat Rev Drug Discov*, 7(4), 293-305. doi: 10.1038/nrd2486
- Kohane, I. S. (2012). (Mis)treating the pharmacogenetic incidentalome. *Nat Rev Drug Discov*, 11(2), 89-90. doi: 10.1038/nrd3659
- Kohane, I. S., Hsing, M., & Kong, S. W. (2012). Taxonomizing, sizing, and overcoming the incidentalome. *Genet Med*, 14(4), 399-404. doi: 10.1038/gim.2011.68
- Kohane, I. S., Mandl, K. D., Taylor, P. L., Holm, I. A., Nigrin, D. J., & Kunkel, L. M. (2007). Medicine. Reestablishing the researcher-patient compact. *Science*, 316(5826), 836-837. doi: 10.1126/science.1135489
- Kohane, I. S., Masys, D. R., & Altman, R. B. (2006). The incidentalome: a threat to genomic medicine. *JAMA*, 296(2), 212-215. doi: 10.1001/jama.296.2.212
- Lenzi, P., Wadelius, M., Kimmel, S., Anderson, J. L., Jorgensen, A. L., Pirmohamed, M., . . . Gage, B. F. (2010). Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 87(5), 572-578. doi: 10.1038/clpt.2010.13
- Lesko, L. J., & Woodcock, J. (2002). Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspective. *Pharmacogenomics J*, 2(1), 20-24.
- Lesko, L. J., & Woodcock, J. (2004). Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*, 3(9), 763-769. doi: 10.1038/nrd1499
- Lim, J., Hao, T., Shaw, C., Patel, A. J., Szabó, G., Rual, J. F., . . . Zoghbi, H. Y. (2006). A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell*, 125(4), 801-814. doi: 10.1016/j.cell.2006.03.032

- Lindpaintner, K. (2002). The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 1(6), 463-469. doi: 10.1038/nrd823
- Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., . . . Group, S. C. (2008). SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*, 359(8), 789-799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936
- Ma, Q., & Lu, A. Y. (2011). Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*, 63(2), 437-459. doi: 10.1124/pr.110.003533
- Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., Shen, L., Walker, J. R., Simon, T., . . . Sabatine, M. S. (2010). Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*, 376(9749), 1312-1319. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1
- Mega, J. L., Simon, T., Collet, J. P., Anderson, J. L., Antman, E. M., Bliden, K., . . . Sabatine, M. S. (2010). Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 304(16), 1821-1830. doi: 10.1001/jama.2010.1543
- Mirnezami, R., Nicholson, J., & Darzi, A. (2012). Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*, 366(6), 489-491. doi: 10.1056/NEJMp1114866
- Moving toward precision medicine. (2011). *Lancet*, 378(9804), 1678. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61725-X
- Ozsolak, F. (2012). Third-generation sequencing techniques and applications to drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*, 7(3), 231-243. doi: 10.1517/17460441.2012.660145
- Pasanen, M. K., Neuvonen, M., Neuvonen, P. J., & Niemi, M. (2006). SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*, 16(12), 873-879. doi: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90
- Paulmichl, M., Li, Y., Wickman, K., Ackerman, M., Peralta, E., & Clapham, D. (1992). New mammalian chloride channel identified by expression cloning. *Nature*, 356(6366), 238-241. doi: 10.1038/356238a0
- Phillips, K. A., & Van Bebber, S. L. (2005). Measuring the value of pharmacogenomics. *Nat Rev Drug Discov*, 4(6), 500-509. doi: 10.1038/nrd1749
- Rual, J. F., Venkatesan, K., Hao, T., Hirozane-Kishikawa, T., Dricot, A., Li, N., . . . Vidal, M. (2005). Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network. *Nature*, 437(7062), 1173-1178. doi: 10.1038/nature04209
- Shah, J. (2003). Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. *Nat Biotechnol*, 21(7), 747-753. doi: 10.1038/nbt0703-747
- Shuldiner, A. R., O'Connell, J. R., Bliden, K. P., Gandhi, A., Ryan, K., Horenstein, R. B., . . . Gurbel, P. A. (2009). Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*, 302(8), 849-857. doi: 10.1001/jama.2009.1232
- Sim, S. C., & Ingelman-Sundberg, M. (2011). Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 32(2), 72-81. doi: 10.1016/j.tips.2010.11.008
- Stumpf, M. P., Thorne, T., de Silva, E., Stewart, R., An, H. J., Lappe, M., & Wiuf, C. (2008). Estimating the size of the human interactome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(19), 6959-6964. doi: 10.1073/pnas.0708078105
- Teichert, M., Eijgelsheim, M., Rivadeneira, F., Uitterlinden, A. G., van Schaik, R. H., Hofman, A., . . . Stricker, B. H. (2009). A genome-wide association study of acenocoumarol maintenance dosage. *Hum Mol Genet*, 18(19), 3758-3768. doi: 10.1093/hmg/ddp309
- Uyama, Y., Ishiguro, A., Nakamura, H. & Nakamura, H. (2012). Predictive approaches in drug discovery and development: biomarkers and in vitro/in vivo correlations (J. Williams, Lalonde, R., Koup, J. & DD, C. Ed. Vol. Ch. 11): John Wiley & Sons.
- Venkatesan, K., Rual, J. F., Vazquez, A., Stelzl, U., Lemmens, I., Hirozane-Kishikawa, T., . . . Vidal, M. (2009). An empirical framework for binary interactome mapping. *Nat Methods*, 6(1), 83-90. doi: 10.1038/nmeth.1280
- Vidal, M., Cusick, M. E., & Barabási, A. L. (2011). Interactome networks and human disease. *Cell*, 144(6), 986-998. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.016
- Wang, L., McLeod, H. L., & Weinshilboum, R. M. (2011). Genomics and drug response. *N Engl J Med*, 364(12), 1144-1153. doi: 10.1056/NEJMra1010600
- Weinshilboum, R., & Wang, L. (2004). Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov*, 3(9), 739-748. doi: 10.1038/nrd1497

- Williams, J. A., Andersson, T., Andersson, T. B., Blanchard, R., Behm, M. O., Cohen, N., . . . Wrighton, S. A. (2008). PhRMA white paper on ADME pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol*, 48(7), 849-889. doi: 10.1177/0091270008319329
 - Yu, H., Tardivo, L., Tam, S., Weiner, E., Gebreab, F., Fan, C., . . . Vidal, M. (2011). Next-generation sequencing to generate interactome datasets. *Nat Methods*, 8(6), 478-480. doi: 10.1038/nmeth.1597
 - Zineh, I., & Pacanowski, M. A. (2011). Pharmacogenomics in the assessment of therapeutic risks versus benefits: inside the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*, 31(8), 729-735. doi: 10.1592/phco.31.8.729
- Περισσότερες πληροφορίες**
- Committee for Medicinal Products for Human Use:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp&mid=WC0b01ac0580028c79
 - EMA — Qualification of novel methodologies for medicine development:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0
 - EMA workshop on pharmacogenomics: from science to clinical care:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/04/event_detail_000559.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3
 - Innovation Task Force:
 - http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9
 - International Conference on Harmonisation — Guidelines:
 - <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
 - Pharmacogenomics Working Party:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000018.jsp&mid=WC0b01ac0580028d91
 - Pharmacokinetics Working Party:
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000070.jsp&mid=WC0b01ac05802327c9
 - Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels:
 - <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>