

РОЛЯ НА ФАРМАКОГЕНОМИКАТА В ПРОЦЕСА НА РАЗРАБОТВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Станислав Цанков¹, Тони Веков², Валентина Белчева³, Евгени Григоров⁴

¹Регионална фармацевтична колегия – София-столична

²Български кардиологичен институт – София

³Тракийски университет – Стара Загора

⁴Катедра по организация и икономика на фармацията, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна

ROLE OF PHARMACOGENOMICS IN THE DRUG DEVELOPMENT PROCESS

Stanislav Tsankov¹, Toni Vekov², Valentina Belcheva³, Evgeni Grigorov⁴

¹Regional Pharmaceutical College – Sofia-capital region

²Bulgarian Cardiac Institute – Sofia

³Trakia University – Stara Zagora

⁴Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

В процеса на разработване на нови лекарства повечето съединения-кандидати, действащи върху лекарствената цел (мишена) в ранните фази, не успяват да се появят на пазара като одобрени за употреба лекарствени продукти. В този контекст през последните години се разширява приложението на фармакогеномиката (PGx), която навлиза в територията на откриването и разработването на лекарства. В зависимост от естеството на изследователското кандидат-лекарство различни генетични варианти могат да причинят токсичност или терапевтичен неуспех на лечението във всяко клинично изпитване. Фармакогеномиката може да се използва за идентифициране на тези генетични фактори. PGx има ключова роля на всеки етап от развойната дейност и регулаторния процес. В момента фармакогеномните методи се използват по целия свят, особено за оценка на профила на безопасност на лекарствата. Постепенното включване на PGx изследвания в откриването и разработването на лекарства ще доведе до значително намаляване на разходите за развойна дейност, ще подобри съотношението риск/полза на изпитваните лекарства и ще намали клиничните неуспехи.

Ключови думи: фармакология, фармакогеномика, лекарствени продукти, разработване

ABSTRACT

During the process of new drug development, most candidate compounds that demonstrate activity against a drug target in the early stages fail to reach the market as approved medicinal products. In this context, the application of pharmacogenomics (PGx) has expanded in recent years, extending into the field of drug discovery and development. Depending on the nature of the investigational drug, different genetic variants may cause toxicity or therapeutic failure during clinical trials. Pharmacogenomics can be used to identify these genetic factors. PGx plays a key role at every stage of the development process and throughout the regulatory pathway. Currently, pharmacogenomic approaches are used worldwide, particularly for the assessment of drug safety profiles. The gradual integration of PGx studies into drug discovery and development is expected to significantly reduce research and development costs, improve the risk–benefit ratio of investigational drugs, and decrease the rate of clinical trial failures.

Keywords: pharmacology, pharmacogenomics, medicinal products, drug development

ВЪВЕДЕНИЕ

В процеса на разработване на нови лекарства повечето съединения-кандидати, които действат върху лекарствената цел (мишена) в ранните фази, не успяват да се появят на пазара като одобрени за употреба лекарствени продукти. Това може да се дължи на неочакван провал на ефикасността и/или появата на нежелани лекарствени реакции (ADR). В този контекст приложението на фармакогеномиката (PGx) през последните години се разширява и навлиза в територията на откриването и разработването на лекарства (1).

Генетичните фактори, които могат да повлияват лекарствения отговор, включват вариации в гените, кодиращи ензими, рецептори и транспортери, участващи в целевото действие и биотрансформацията на лекарствата. Класически пример за генетичен полиморфизъм, засягащ лекарствения метаболизъм, е този на ензима CYP2C9, който е кодиран от полиморфния ген CYP2C9. Неговите вариантни алели CYP2C9*2 и CYP2C9*3 са слаби метаболизатори, съответно с 12% и 5% ензимна активност, в сравнение с дивия тип алел CYP2C9*1 (2). Вариациите в лекарствения отговор, дължащи се на полиморфизъм на рецепторите, могат да бъдат демонстрирани с полиморфизми на β 2-адренергичните рецептори, където пациенти с хомозиготни вариантни алели с намалена експресия на β 2-адренергични рецептори нямат предвидим отговор на употребата на лекарства като salbutamol - за лечение на астма (3).

По подобен начин полиморфизмите на транспортерите влияят на лекарствените ефекти. Промоторният регион на гена на серотониновия транспортер съществува в две форми - къса и дълга. Късата форма на този полиморфизъм е свързана с намален клиничен отговор на лечение с citalopram на деца и юноши с депресия или тревожност (4). Интересното е, че същият полиморфизъм 5HTTLPR на серотониновия транспортер е свързан с много бърз терапевтичен отговор при лечение със sertraline на възрастни пациенти с голямо депресивно разстройство (5). Освен това едновременно наличие на 5HTTLPR и вариантния алел CYP2C9*3 се асоциира със значително повишен риск от голямо депресивно разстройство (6).

В зависимост от естеството на тестваното лекарство генетични варианти, подобни на описаните примерни полиморфизми, могат да причинят токсичност или терапевтичен неуспех на лечението във всяко клинично изпитване. PGx методи могат да се използват за идентифициране на тези генетични фактори (7). Когато в клинично изпитване са

включени голям брой пациенти, те могат да бъдат генотипизирани чрез високопроизводителни методи като Ampifluor или TaqMap на разумна цена. Методи като хаплотипно картографиране, при което се изследват едновременно повече от един вариант в една хромозома, могат да идентифицират генетични детерминанти както на заболявания, така и на нови терапевтични цели за разработване на лекарства (8).

PGx може да окаже пряко влияние върху ключовите фактори в процеса на разработване на нови лекарства: 1) време; 2) разходи; 3) риск от прекратяване на клиничното изпитване.

Времевият фактор е много важен, защото откриването и разработването на лекарства е сложен, скъп и отнемащ време процес. Необходимият период - от синтеза на ново химично/биологично съединение до неговото пускане на пазара, в наши дни е средно между 9 и 12 години (9).

Увеличената продължителност на времето е резултат от строгите регулации и сложността на предклиничните и клиничните изпитвания, състоящи се от три задължителни и контролирани фази.

Обобщено процесът на разработване и пускане на пазара на лекарства включва идентифициране на биохимични пътища и избор на цел, скрининг на химични или биологични (DNA, RNA, протеини) съединения, разработване на лекарствен продукт (път и доза на приложение, лекарствена форма), предклинични и клинични проучвания и накрая - разрешение за пускане на пазара и постмаркетинг на новото лекарство.

Вторият ключов фактор са огромните разходи при разработването на ново лекарство. Проучване на разходите за разработване на лекарство установява, че през 2000 г. са били необходими \$ 802 млн. за предклинични и клинични изпитвания до неговото пускане на пазара (10). Разходите за всяка следваща фаза на клинично изпитване са по-високи от разходите за предходната фаза.

В повечето случаи прекратяването на клинично изпитване поради липса на ефикасност и/или наличие на неприемлива токсичност се случва по време на фаза II и предимно във фаза III, когато вече са използвани мултимилионни финансови ресурси и загубата за инвеститора е много голяма. Една от основните възможности за намаляване на финансовите загуби е съкращаване на продължителността на клиничните изпитвания, но това от своя страна застрашава валидността на резултатите за терапевтична ефикасност и безопасност.

Третият ключов фактор за едно клинично проучване е рискът за неговото предсрочно прекратяване.

Най-честата причина за това е липсата на ефикасност, последвана от опасения за безопасността (11). Това се случва най-вече във фаза II и фаза III на клиничните изпитвания. Проучване във фаза III, провеждано в мултинационален мащаб и върху голяма изследвана популация, използва много голям дял от ресурсите. Когато едно изпитване приключи по този начин, понесените финансови и времеви загуби са неприемливи за фармацевтичната индустрия.

Създаването и успешното внедряване на иновации бележи миналото, настоящето и бъдещето

ност и разработването на нови лекарствени продукти. Потенциалът на PGx е анализиран в контекста на идентифицирането на потенциална лекарствена цел, клиничните изпитвания за лекарствена ефикасност и безопасност, вариабилността на лекарствения отговор и регулаторните въпроси.

PGx в процеса на разработване на лекарства

Приложенията на PGx в процеса на разработване на лекарства обобщено са представени в табл. 1. PGx има ключова роля на всеки етап от развойната дейност и регулаторния процес.

Табл. 1. Приложение на PGx в процеса на разработване на нови лекарства

Етап	Приложение на PGx
Идентификация на мишената на лекарството	Идентифициране и характеризирание на гена, кодиращ лекарствената мишена, и оценка на неговата вариабилност в контекста на фармакодинамиката на изпитваното лекарство
Клинично изпитване фаза I	Селекция на пациенти в контекста на вариабилността на гените, повлияващи фармакокинетиката на изпитваното лекарство - абсорбция, разпределение, метаболизъм, екскреция (ADME)
Клинично изпитване фаза II	Промяна на дозата за индивидите с генетични полиморфизми от интерес
Клинично изпитване фаза III	Интерпретация на резултатите от изпитванията въз основа на данните от фармакогеномните тестове
Постмаркетингово проучване фаза IV	Анализ на възможните геномни асоциации на съобщените нежелани лекарствени реакции
Регулаторни въпроси	Изисквания за подаване на фармакогеномни данни от регулаторите (FDA, EMA) по време на разработването и одобрението на лекарствата

на фармацевтичната индустрия, но глобалните тенденции и бързото развитие изискват нови нагласи и капацитет за поемане и справяне с предизвикателствата на всички участници в здравеопазването (12).

Преди появата на фармакогеномиката и протеомика опасенията за ефикасност и безопасност на изпитваните лекарствени продукти са били трудно предвидими. В нашето съвремие прогнозирането на лекарствената ефикасност и безопасност в процеса на научноизследователска дейност и разработването на лекарства е възможно и приложимо, защото и двата показателя са повлияни от генетичния статус на индивида, който може предварително да бъде оценен чрез PGx тестване.

В обзора за анализирани възможностите и перспективите за интегриране на фармакогеномиката в разработването на нови лекарствени продукти на всички етапи - от идентификация на биологичната цел на лекарството, клинични изпитвания, постмаркетингови проучвания до регулаторно одобрение. Представени са документални методи за анализ на публикувани данни от приложението на фармакогеномно тестване в научноизследователската дей-

1. Лекарствена мишена на PGx

Процесът на откриване на лекарство започва с идентифицирането на потенциална цел, върху която лекарството може да действа. Целта може да бъде ензим в жизненоважен път, рецептор, транспортер, протеин в сигналната трансдукция или всеки протеин, произведен в патологично състояние. След секвениране на човешкия геном броят на лекарствените мишени се оценява на около 8000, от които върху 4990 е възможно да се въздейства чрез антитела и лекарствени протеини (13). Въз основа на проучване за свързване на лиганди са идентифицирани 399 молекулярни цели, принадлежащи към 130 протеинови семейства (14). Известно е, че тези мишени имат различни варианти поради генетични полиморфизми. Лекарствата, които имат за цел мишени, показващи широк спектър от полиморфизми, могат да проявяват вариации в своя ефект. Например полиморфизмът на β_2 -адренорецепторния ген води до фенотипове на отговарящи и неотговарящи на лечението пациенти (4). Това може да доведе до противоречиви резултати в предклиничните и клиничните изпитвания. Такива мишени могат да бъдат

избегнати при създаването на иновативна терапевтична стратегия и да бъдат заменени с други подходящи цели.

По този начин на ранен етап мишените могат да бъдат характеризирани въз основа на PGx проучвания, комбинирани с протеомика, и избрани подходящи лекарствени съединения, кандидати за последващи инвестиции.

В повечето случаи вариациите в лекарствения отговор при дадено заболяване се дължат на много гени, а не на единична генна мутация. В такива случаи PGx изследването е много подходящо, когато сравнява картите на еднонуклеотидните полиморфизми (SNP) и генната експресия между нормални и засегнати индивиди. Това може да идентифицира генетични фактори, свързани със заболяването, и по този начин да осигури нови потенциални цели за характеризирани и оценка с цел разработване на лекарства.

С наличието на усъвършенствани човешки геномни последователности гените вече могат да бъдат анализирани *in silico* за кодиращи региони на потенциални лекарствени мишени. Например полиморфизмите на P2Y₁₂ рецепторите в тромбоцитите чрез хаплотипен анализ са идентифицирани като свързани с повишен риск от коронарна артериална болест. В резултат на това откритие са създадени лекарствени продукти P2Y₁₂ инхибитори като clopidogrel, prasugrel, ticagrelor. Следователно изборът на правилна мишена за разработване на лекарство е ключов базисен въпрос, на който PGx може да даде достоверен отговор (15).

2. Клинични изпитвания и PGx

Приложението на PGx в клиничните изпитвания е сравнително нова област, в която фармацевтичната индустрия проявява значителни колебания, въпреки че включването на PGx тестване в клиничните изпитвания има множество предимства.

Двата най-важни въпроса при разработването на нови лекарства са свързани с ефикасността и безопасността. Преди появата на PGx предвидимостта и на двата фактора е много ниска. Това се изразява в големи финансови загуби поради провал на изпитваното лекарство по време на клиничните проучвания. В днешно време ситуацията е значително променена, защото с наличието на усъвършенствани PGx инструменти рискът от провал е значително намален. Следователно финансовите загуби на фармацевтичната индустрия също могат да бъдат намалени. С *in vitro* методи може да се установи по време на предклиничните изпитвания дали лекарството се метаболизира от полиморфни ензими и да се вземе

решение относно продължаване на научноразвойната дейност (16). PGx информацията може да помогне както при селектирането на подходящи пациенти с нормални метаболизиращи ензими във фаза I на клиничното изпитване, така и за предотвратяване на нежелани лекарствени ефекти (17). Трябва да се отбележи обаче, че PGx принципи могат да се използват за критерии за включване/изключване на участници в клинични изпитвания само когато метаболитният път на лекарството е известен.

3. Прогнозиране на ефикасността на лекарството

Новите лекарства, разработени с PGx подкрепа, са с предварително прогнозиран статус на ефикасност. Вероятността лекарството да се провали в предклинични и клинични проучвания поради липса на ефикасност е сведена до минимум. Ефикасността на лекарството до голяма степен се определя от подходящ избор на мишена, който може да се ръководи от PGx методи. Например лекарството trastuzumab, моноклонално антитяло срещу рецептора HER2, използвано за лечение на метастатичен карцином на гърдата, се оказва ефективно само при жени, които са свърх експресирали HER2 по време ранните клинични изпитвания. В резултат на това последващите фази на клиничните изпитвания са проведени само върху жени, за които е установено, че експресират HER2 протеина (18). Лекарството получава одобрение за пускане на пазара с изискване за тестване за свърхекспресия на HER2 преди започване на терапия. Ако trastuzumab беше тестван върху цялата популация без генетична стратификация, ефикасността му нямаше да бъде доказана.

PGx може да се използва и за идентифициране на целевата популация, която би имала най-голяма полза от конкретно лекарство. Типичен пример е връзката между полиморфизмите в аполипопротеин E (ApoE) с прогресирането на атеросклерозата и сърдечносъдовите събития. Доказано е, че пациентите с такива полиморфизми получават максимална полза от HMG-CoA инхибиторите в сравнение с тези без полиморфизми (19).

4. Прогнозиране на безопасността на лекарството

Вторият основен проблем в клиничното изпитване е профилът на безопасност на лекарството. Данните, представени от предклинични изпитвания, могат само до известна степен да се прилагат за хора. По време на клинично изпитване появата на сериозно нежелано събитие може да застраши статуса на лекарството. Обикновено такова събитие би довело до прекратяване на изпитването.

Лекарствената токсичност се дължи главно на повишени плазмени нива на лекарството, което може да е резултат от слаб метаболизиращ капацитет поради генетични полиморфизми.

С наличието на високопроизводителни методи за генотипизиране PGx тестването може да бъде включено в критериите за подбор на участници в изпитването. Тези, които са идентифицирани като слаби метаболизатори на лекарството, са склонни да постигат по-висока плазмена концентрация и следователно по-висока честота на токсичност. Когато слабите метаболизатори се избягват в проучването, честотата на сериозните нежелани реакции намалява. Например полиморфизмите на UGT1A1 определят нивото на токсичност на irinotecan, защото те повишават плазмените му нива (20). Следователно изследваната популация може да бъде стратифицирана в групи въз основа на своя капацитет за метаболизиране на лекарството, а индивидите с намален капацитет могат да бъдат избегнати в клиничното изпитване или да получат намалени стандартни дози. По този начин лекарствата могат да бъдат предлагани на пазара с PGx насоки, което ще представлява голяма крачка в посока на персонализираната медицина.

5. PGx в протоколите на рандомизирани клинични изпитвания (RCT)

Използването на PGx инструменти и разбирането на причините за нежеланите ефекти могат реално да намалят индуцираната от лекарствата заболяемост при слабите метаболизатори и така да се развие моделът за предписване на лекарства с подходящо персонализирани дози. Трябва също да се разбере, че подгрупата от популацията със слаб метаболизиращ капацитет, произтичащ от генетичен полиморфизъм, е само малък сегмент с много ниско честотно разпределение, което няма да се отрази неблагоприятно върху бъдещия пазарен потенциал на новото лекарство. В случай на ензимен полиморфизъм, възникващ в по-голяма популация, фармацевтичната индустрия може да предприеме ранни мерки за прекратяване на инвестирането в разработване на такова лекарство.

6. Вариабилност на лекарствения отговор и PGx

И днес вариабилността в лекарствения отговор в редица случаи трудно може да бъде обяснена само с PGx данни. Например вариацията в лекарствения отговор към ACE инхибиторите се базира на значително противоречиви публикации в научната литература. Няколко проучвания показват различна връзка между генотиповете ACE I/I, ACE I/D

и ACE D/D и отговора към ACE инхибитори (21). Според едно от проучванията генотипът на ACE не предсказва ефективността на терапията с ACE инхибитори за намаляване на масата на лявата камера при пациенти с хронична уремия (22). Според друго проучване се показва, че има значително намаляване на индекса за маса на лявата камера при пациенти с бъбречна трансплантация и левокамерна хипертрофия, лекувани с lisinopril, с генотип ACE D/D (23). В трето проучване се стига до извода, че пациентите с ACE D/D генотип са по-малко склонни към регресия на левокамерната хипертрофия, когато се лекуват с ACE инхибитори (21). Тези противоречиви резултати налагат извода, че е необходимо всеобхватно проучване, включващо множество гени или алелни варианти, за да се разберат механизмите на вариабилността на лекарствения отговор и да се идентифицират факторите, които го повлияват. Методите, които могат да се използват за тази цел, са подход с кандидат-гени, подход с геномно сканиране и хаплотипен анализ.

7. Методи за изучаване на генетичните основи на вариабилността на лекарствения отговор

7.1. Подход с кандидат-гени (CGA)

CGA с цел идентифициране на генетични детерминанти на вариабилността на лекарствения отговор включва установяване на връзка между различни алелни варианти или SNP в кандидат-гена и лекарствения отговор (24). Първата стъпка в CGA е да бъдат определени кандидат-гените. Те обикновено са тези, които кодират ензимите, метаболизиращи лекарството, транспортни и рецепторни протеини и други, за които е установено, че участват в клетъчните механизми. Кандидат-гените се изследват за алелни варианти. Проучванията на кандидат-гени са по-евтини от проучванията за неравновесие на връзката и сканирането на целия геном (24). Основното ограничаване на CGA е, че може да има фалшиво положителни резултати, когато интервенционалната и контролната група в проучването не са адекватно съвпадащи. Освен това варианти в други гени, които отдалечено влияят на лекарствения отговор, не могат да бъдат идентифицирани. В допълнение, за да се открият кандидат-гени, е необходимо задълбочено познаване и разбиране на механизма на действие и метаболизма на лекарството.

7.2. Сканиране на целия геном (WGS, WES)

Това е обширен и сложен метод за изследване на ефектите от различни алелни варианти, срещащи се в целия геном, и лекарствения отговор при определено заболяване. Този метод включва идентифициране на всички алелни варианти в целия човешки геном и

създаване на SNP карта. След това картата се тества за връзка с вариациите в лекарствения отговор (25).

Предимството на подхода за сканиране на целия геном в сравнение с другите методи е, че той може да идентифицира полигенни детерминанти на лекарствения отговор. Недостатъците на подхода са, че е много скъп за изпълнение и тъй като са картографирани голям брой SNP, те трябва да бъдат допълнително оценени, защото стратегията не е основана на хипотези както при подхода с кандидат гени (26).

7.3. Хаплотипен анализ

Този подход за анализ на вариациите в лекарствения отговор включва изучаване на клъстери от SNP, срещащи се в неравновесие на връзката в хромозома и тяхната възможна асоциация с лекарствения отговор. Хаплотипният анализ предоставя повече информация от фармакогенетичното изследване на еднонуклеотидни полиморфизми и е икономически ефективен.

Въз основа на изброените типове изследвания могат да бъдат идентифицирани различните генетични детерминанти на лекарствения отговор и разработването на лекарства може да бъде до голяма степен персонализирано. Същите методи могат да се използват в клиничните изпитвания за идентифициране на групи с висок риск от нежелани реакции и за обяснение на отклоненията в изследваната група поради липса на ефикасност.

8. Одобрение и етикетирание на лекарства и PGx

PGx данните могат да бъдат интегрирани в етикета на лекарствения продукт в процеса на неговото регулаторно одобрение за пускане на пазара. Такива данни могат да бъдат полезни за идентифициране на пациенти, които се нуждаят от корекция на дозата за предотвратяване на нежелани реакции или при липса на ефикасност. Например FDA одобрява включването на фармакогеномни данни в етикета на лекарства като warfarin и irinotecan главно от съображения за безопасност (27). Включването на PGx данни за подобряване на ефикасността на лекарството е задача трудна за постигане поради причини като ниска предвидимост при PGx тестване, включващо полиморфизми в един ген, както и потенциален компрометиращ маркетинг на продукта. Препоръките на регулаторите (FDA/EMA) изискват, когато се включват фармакогеномни данни в етикета на лекарството, фармацевтичната индустрия трябва да разработи методи за фармакогеномно тестване за целевия биомаркер и да предостави пълна инфор-

мация за теста и неговата интерпретация, както и за модулацията на дозата (28).

ОБСЪЖДАНЕ

Въпреки че регулатори като FDA насърчават включването на PGx данни в етикетите на лекарствени продукти, съществуват определени ограничения при прилагането на PGx методи.

Основното ограничение е, че вариабилността в лекарствения отговор, дължаща се на негенетични фактори (възраст, пол, коморбидност и др.), не може да бъде предвидена. Данните, получени чрез генетично тестване, трябва да се вземат предвид само с ограничението, че има и други фактори, определящи лекарствения отговор.

Етническото разнообразие на човешката популация изисква фармакогеномното тестване да се провежда във всяка етническа група, за да може лекарственият продукт да се използва оптимално в тази група (29). В допълнение към фармакогеномните данни за различни етнически групи е необходимо да има центрове за фармакогеномно тестване в страните, където лекарството е одобрено за продажба. Това изисква избор на стандартен метод за PGx тестване, за да се избегнат вариации в резултатите от тестовете. Същевременно е необходимо цената на тестването да бъде достъпна и приемлива за широката общественост.

В допълнение, клиницистите трябва да бъдат обучени да използват фармакогеномни данни с цел вземане на информирано решение за предписване на лекарствена терапия. Трябва да се има предвид, че клиницистите могат да се колебаят да използват лекарствен продукт, който изисква PGx тестване, тъй като това би довело до допълнително време и разходи за пациента. Необходимо е те да разполагат със съответните знания за начина, по който да модулirat терапиите въз основа на PGx данни. Докато тази цел не бъде постигната, фармацевтичната индустрия ще се въздържа да използва PGx при разработването на лекарства.

FDA е публикувала определени насоки за представяне на данни от PGx тестове от фармацевтичната индустрия като част от разработването и одобрението на лекарства (28). Тъй като повечето от резултатите от PGx тестове не са напълно установени научно, такива проучвания не могат да бъдат използвани от FDA за регулаторни решения.

Понастоящем FDA е направила подаването на PGx данни задължително за специфични случаи и подкрепя доброволното подаване при други, специфични случаи. Публикувани са и насоки относно

времето, когато трябва да се подаде пълен фармакогеномен доклад и кога трябва да се подаде съкратен доклад. Съществуват отделни насоки за подаване на PGx данни със заявленията за изпитване на нови лекарства и със заявленията за одобрение за пускане на пазара. Въпреки че FDA е на мнение, че PGx интеграцията в разработването на лекарства е предимство за всички сектори, фармацевтичната индустрия е склонна да има различно мнение по този въпрос. Основната причина е, че PGx тестването свива потенциалния пазар за всеки нов лекарствен продукт (30).

Както беше обсъдено, за вземане на регулаторни решения от FDA е необходим добре установен PGx тест на валиден биомаркер.

Пример за валиден биомаркер при PGx тестването биха били ензимите, които метаболизират определено лекарство, като маркери за неговата безопасност и ефикасност. Например пациентите с вариантни алели на гените CYP2C9 и VKORC1 се нуждаят от по-ниски дози warfarin в сравнение с пациентите с нормални алели от див тип. Това е валиден биомаркер и PGx данните са включени в етикета на лекарството warfarin.

FDA изисква задължително представяне на пълен доклад с PGx данни, ако такива данни са използвани за вземане на решения в предклиничните изпитвания върху животни, в подкрепа на безопасността на лекарството или в клиничните изпитвания, за подбор на участници, диапазон на дозата или нейната модификация. Пълен доклад се изисква и в случаите, когато спонсорът използва резултатите от PGx тест, за да валидира безопасността, ефикасността, избора на дозата и механизма на действие в клиничните изпитвания. В случаите обаче, когато такива резултати от PGx тест не се използват от спонсора в подкрепа на резултатите от изпитването, но тестът е валиден биомаркер за това лекарство, на FDA трябва да бъде представен съкратен доклад за PGx теста. В случаите, когато PGx тестването е проведено с изследователски цели, не е задължително да се представят такива данни, тъй като те не могат да се считат за валидни биомаркери. Въпреки това FDA насърчава доброволното предоставяне на такива изследователски данни от PGx тестове. Събирането и анализът на PGx данни са полезни както за спонсора на едно клинично изпитване, така и за регулатори като FDA и EMA. Това може да помогне за запознаването на регулаторите с PGx принципите и по този начин - за намаляване на ненужното забавяне при разглеждането на бъдещи заявления, при които PGx тестването е било използвано като нераз-

делна част от разработването на лекарството. Също така спонсорите могат да се срещнат с експертите на FDA, да обсъдят научни данни и да получат тяхното експертно мнение. Спонсорът може да използва резултатите от PGx тестовите, за да подкрепи безопасността и ефикасността на новото лекарство (31).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение може да се обобщи, че фармакогеномиката би могла да е потенциален инструмент за фармацевтичната индустрия, който има очаквано бъдещо приложение за максимална полза. В момента фармакогеномните методи се използват по целия свят, особено за оценка на профила на безопасност на лекарствата. Пренасянето на резултатите от PGx тестове в клиничната практика е възможно само за малка част от общия брой проведени PGx изследвания. Необходимостта от анализ на множество гени е двигател за разработването на методи като хаплотипен анализ и сканиране в целия геном. Въпреки това с настоящата приемлива цена на анализа за един SNP хаплотипният анализ и сканирането в целия геном няма да навлязат в обичайната клинична практика за тестване на пациенти. Тези методи обаче могат да бъдат използвани от фармацевтичната индустрия в процеса на разработване на нови лекарства. Постепенното включване на PGx изследвания в откриването и разработването на лекарства ще доведе до значително намаляване на разходите за развойна дейност, ще подобри съотношението риск/полза на изпитваните лекарства и ще намали клиничните неуспехи. По този начин много потенциални лекарства, които могат да бъдат загубени поради ефектите от отклоненията в едно проучване, ще бъдат запазени, когато PGx тестването се използва в бъдеще.

Благодарности

Това изследване е част от Националния план за възстановяване и устойчивост на Република България, Компонент „Иновативна България“, Инвестиция 1 „Програма за ускоряване на икономическото възстановяване и трансформация чрез наука и иновации“, Процедура чрез директно предоставяне на безвъзмездна финансова помощ „Създаване на мрежа от изследователски висши училища в България“, Проект № BG-RRP-2.004-0006-C02 „Развитие на научните изследвания и иновациите в Тракийски университет в услуга на здравето и устойчивото благосъстояние“.

ЛИТЕРАТУРА

1. Surendiran A, Pradhan SC, Adithan C. Role of pharmacogenomics in drug discovery and development. *Indian J Pharmacol.* 2008;40(4):137-143. doi:10.4103/0253-7613.43158
2. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics.* 1994 Feb;4(1):39-42. doi:10.1097/00008571-199402000-00005
3. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest.* 1995 Apr;95(4):1635-1641. doi:10.1172/JCI117838
4. Durham LK, Webb SM, Milos PM, Clary CM, Seymour AB. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 Aug;174(4):525-529. doi:10.1007/s00213-003-1562-3
5. Kronenberg S, Apter A, Brent D, Schirman S, Melhem N, Pick N, et al. Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007 Dec;17(6):741-750. doi:10.1089/cap.2006.0144
6. Dorado P, Peñas-Lledó EM, González AP, Cáceres MC, Cobaleda J, Llerena A. Increased risk for major depression associated with the short allele of the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR-S) and the CYP2C9*3 allele. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007 Aug;21(4):451-3. doi:10.1111/j.1472-8206.2007.00501.x
7. Dubey AK, Subish P, Shankar PR, Prabhu M, Bista D, Khadka CA, et al. Understanding the essentials of pharmacogenomics – the potential implications for the future pharmacotherapy. *J Clin Diagn Res.* 2008 Feb;2(1):681-9. doi:10.7860/JCDR/2008/209
8. Tsuchihashi Z, Dracopoli NC. Progress in high throughput SNP genotyping methods. *Pharmacogenomics J.* 2002;2(2):103-10. doi:10.1038/sj.tpj.6500094
9. Dickson M, Gagnon JP. The cost of new drug discovery and development. *Discov Med.* 2004 Jun;4(22):172-9. PMID: 20704981.
10. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 2003 Mar;22(2):151-185. doi:10.1016/S0167-6296(02)00126-1
11. McCarthy AD, Kennedy JL, Middleton LT. Pharmacogenetics in drug development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005 Aug 29;360(1460):1579-1588. doi:10.1098/rstb.2005.1688
12. Балкански С, Найденов Т, Кирилов Б, Гетов И. Тенденции и очаквания за иновациите във фармацевтичната индустрия. *Здравна политика и мениджмънт.* 2018;18(3):26-31.
13. Burgess J, Golden I. Cracking the druggable genome. *Bio-IT World [Internet].* 2002. Available from: <https://www.bio-itworld.com>
14. Hopkins AL, Groom CR. The druggable genome. *Nat Rev Drug Discov.* 2002 Sep;1(9):727-730. doi:10.1038/nrd892
15. Cavallari U, Trabetti E, Malerba G, Biscuola M, Girelli D, Olivieri O, et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease. *BMC Med Genet.* 2007 Sep 5;8:59. doi:10.1186/1471-2350-8-59
16. Birkett DJ, Mackenzie PI, Veronese ME, Miners JO. In vitro approaches can predict human drug metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 1993 Aug;14(8):292-294. doi:10.1016/0165-6147(93)90043-j
17. Abraham BK, Adithan C. Genetic polymorphism of CYP2D6. *Indian J Pharmacol.* 2001;33(3):147-169.
18. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Herceptin Multinational Investigator Study Group. *Semin Oncol.* 1999 Aug;26(4 Suppl 12):71-77. PMID: 10337886.
19. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, Savolainen M, Klausen IC, Hansen PS, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study. *Circulation.* 2000 Mar 28;101(12):1366-71. doi:10.1161/01.cir.101.12.1366
20. Mani S. UGT1A1 polymorphism predicts irinotecan toxicity: Evolving proof. *AAPS PharmSci.* 2001 Sep 1;3(3):3. doi:10.1208/ps0303_commentary2
21. Kohno M, Yokokawa K, Minami M, Kano H, Yasunari K, Hanehira T, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med.* 1999 May;106(5):544-9. doi:10.1016/s0002-9343(99)00067-4
22. Cannella G, Paoletti E, Barocci S, Massarino F, Delfino R, Ravera G, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and reversibility of uremic left ventricular hypertrophy following long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int.* 1998 Aug;54(2):618-26. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00027.x
23. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragán A, Lorenzo V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int.* 2000 Aug;58(2):889-97. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00239.x
24. Kwon JM, Goate AM. The candidate gene approach. *Alcohol Res Health.* 2000;24(3):164-168. PMID: 11199286.
25. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature.* 2000 Jun 15;405(6788):857-865. doi:10.1038/35015728
26. Johnson JA. Drug target pharmacogenomics: an overview. *Am J Pharmacogenomics.* 2001;1(4):271-81. doi:10.2165/00129785-200101040-00004
27. Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetics of irinotecan: clinical perspectives on the utility of genotyping. *Pharmacogenomics.* 2006 Dec;7(8):1211-21. doi:10.2217/14622416.7.8.1211
28. United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2005 Mar. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacogenomic-data-submissions>
29. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol.* 2007 Jan;2(1):93-109. doi:10.2174/157488407779422302

30. Little S. The impact of FDA guidance on pharmacogenomic data submissions on drug development. IDrugs. 2005 Sep;8(9):648-650. PMID: 16121280.
31. Bullock PL. Pharmacogenetics and its impact on drug development. Drug Benefit Trends. 1999;11(1):53-54.



Адрес за кореспонденция:

Проф. Евгени Григоров
Факултет по фармация
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: evgeni.grigorov@mu-varna.bg

ORCID: 0000-0002-8290-5182