

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА:
значения для проведения клинических
исследований и клинической
фармакологии**

д.м.н., проф. Сычев Д.А.,
д.м.н., проф. Журавлева М.В.
академик РАМН, проф. Кукес В.Г.

*Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ
(Ген. Директор, проф. Миронов А.Н.),
Москва, Россия*

Предпосылки...

Современная фармакотерапия не безопасна!

- 2 миллиона серьезных НПР ежегодно
- 100-240 тысяч смертей от НПР ежегодно
- НПР выходят на 4-6 место по причинам смертности
- 10-16% госпитализаций приходится на НПР
- 136 миллиардов \$ тратится на лечение НПР ежегодно
- 10-20% расходов, идущих на здравоохранение тратиться на лечение пациентов с НПР



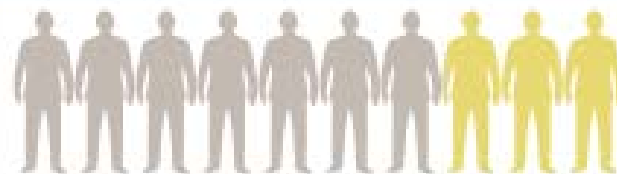
FDA, 2001-2007
WHO, 2005-7

Современная фармакотерапия не достаточно эффективна!

PATIENTS CAN RESPOND DIFFERENTLY TO THE SAME MEDICINE

HYPERTENSION DRUGS
ACE Inhibitors

10-30%



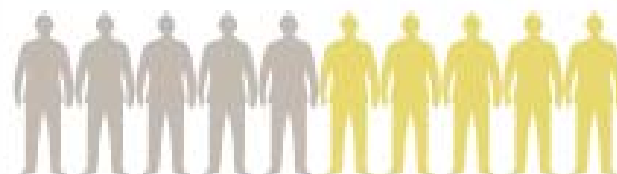
HEART FAILURE DRUGS
Beta Blockers

15-25%



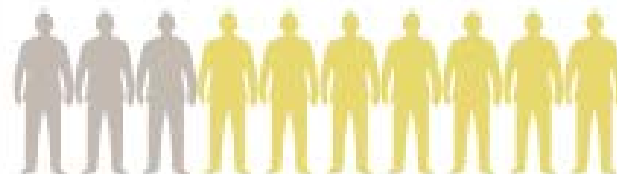
ANTI-DEPRESSANTS

20-50%



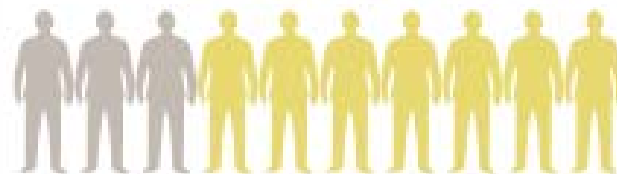
CHOLESTEROL DRUGS
Statins

30-70%



ASTHMA DRUGS
Beta-2-agonists

40-70%

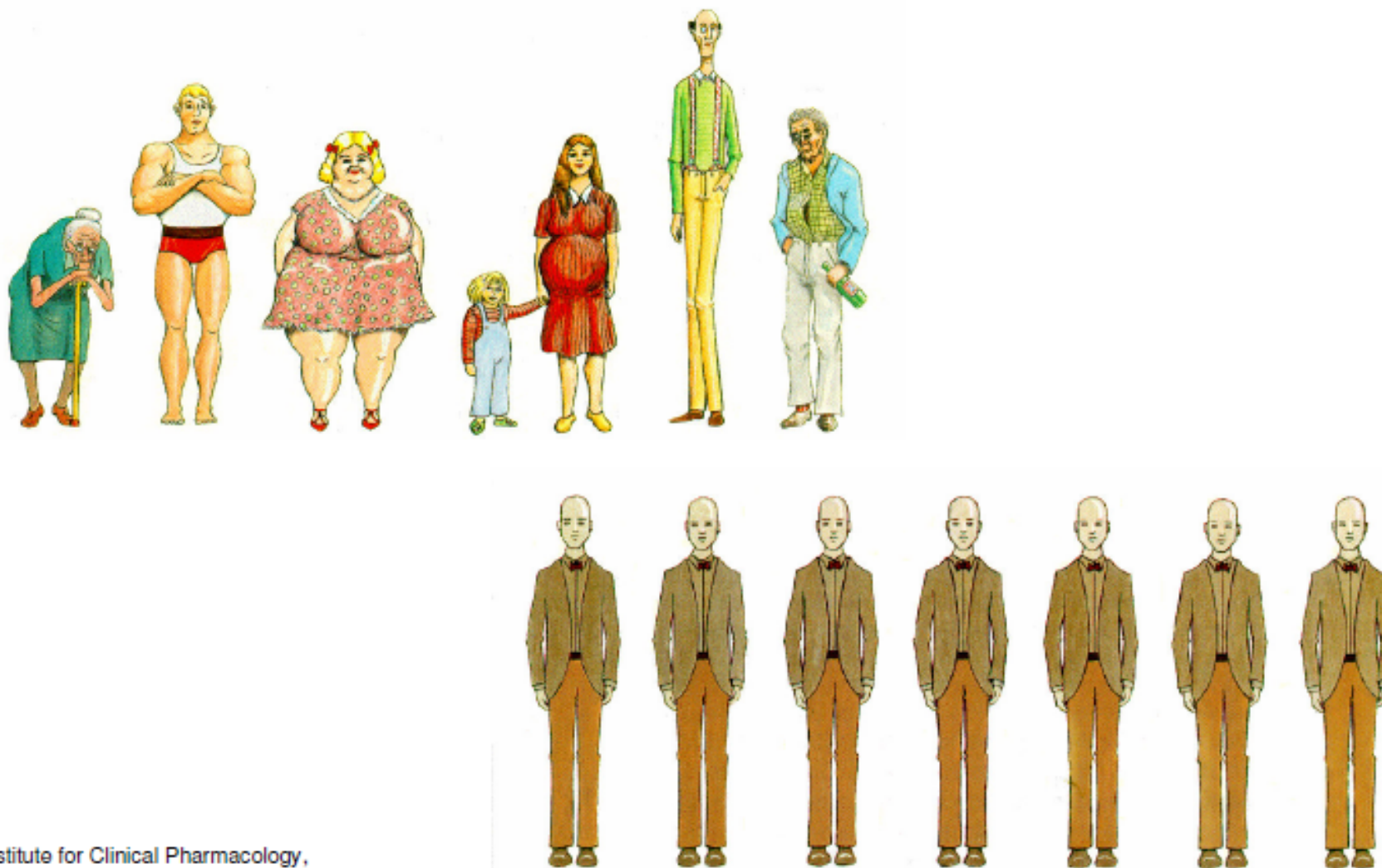


Percentage of the patient population for which any particular drug is ineffective

Суть...

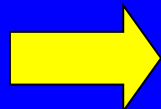
Все люди разные и на лекарства они реагируют по-разному.

Персонализация фармакотерапии необходима?



Для персонализации фармакотерапии нужно учитывать индивидуальные факторы, влияющие на фармакологический ответ

Генетические особенности пациента



«ОТВЕТ» НА
ЛЕКАРСТВЕННОЕ
СРЕДСТВО

50%

Пол

Возраст

Тяжесть течения
основного
заболевания

Сопутствующие
заболевания,
особенно печени и
почек

Совместно
применяемые ЛС и
БАД

Особенности питания

Вредные привычки:
курение, алкоголь,
наркотики

50%



Что такое персонализированная медицина?

ПМ- это подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иной вмешательства.

При этом профилактические и лечебные вмешательства должны быть применены у тех у кому они действительно пойдут на пользу, буду безопасны и приведет к экономии затрат.

What is Personalised Medicine?

**THERAPEUTIC
NEED**

+

**INNOVATIVE
MEDICINES**



**PATIENT-TARGETED
THERAPIES**

Right Medicine



Right Patient



Right Disease



Right Time



Right Dose



Right Response



«Инструменты» персонализированной медицины: биомаркеры

- ГЕНОМИКА
- ТРАНСКРИТОМИКА

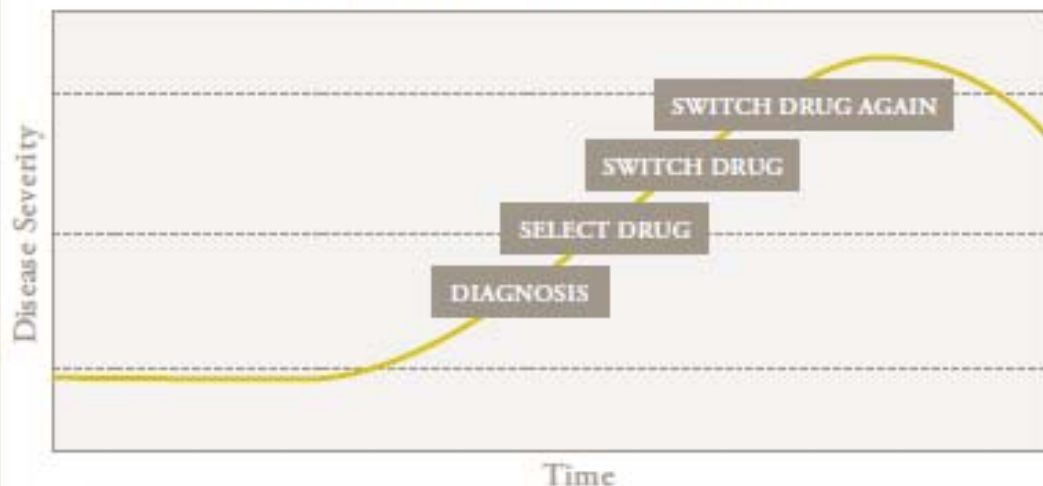


- ПРОТЕОМИКА
- МЕТАБОЛОМИКА
- МИКРОБИОМИКА

«ИНТЕПРЕТОМИКА»

PERSONALIZED MEDICINE INTRODUCES A HEALTHCARE SHIFT FROM REACTIVE TO PREVENTIVE

REACTIVE MEDICAL CARE

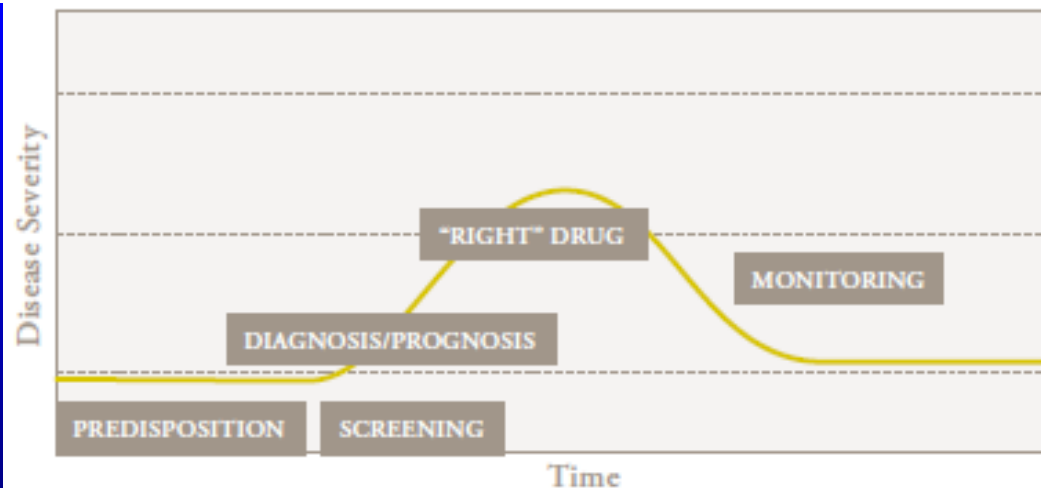


Diagnose Disease; Treat Symptoms;
Costly, Trial and Error Treatment

А ЗАВТРА: 3-4 Р МЕДИЦИНА:
-Предиктивная
-Превентивная
-Персонализированная
-Партнерская

ОДНАКО, СЕГОДНЯ ЧАЩЕ
ВСЕГО ТАК...

EFFICIENT MEDICAL CARE



Health Management; Molecular Screening; Early Detection;
Rapid Effective Treatment; Improved Quality of Care

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

BIOMARKERS RELATED TO DRUG OR
BIOTECHNOLOGY PRODUCT DEVELOPMENT:
CONTEXT, STRUCTURE AND FORMAT OF QUALIFICATION SUBMISSIONS

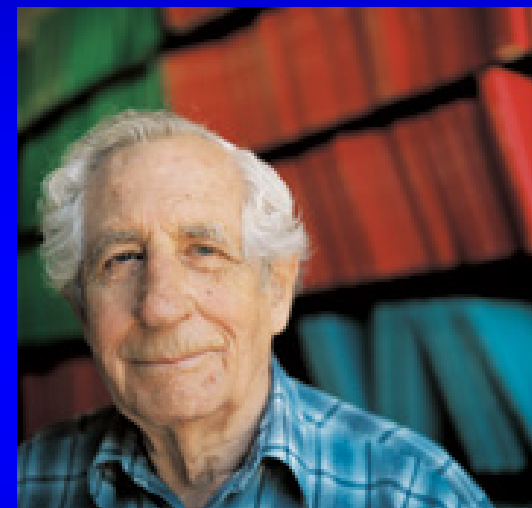
E16

Current Step 4 version
dated 20 August 2010

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

Биомаркеры при
разработке ЛС:
руководство ICH

Фармакогенетика- это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства

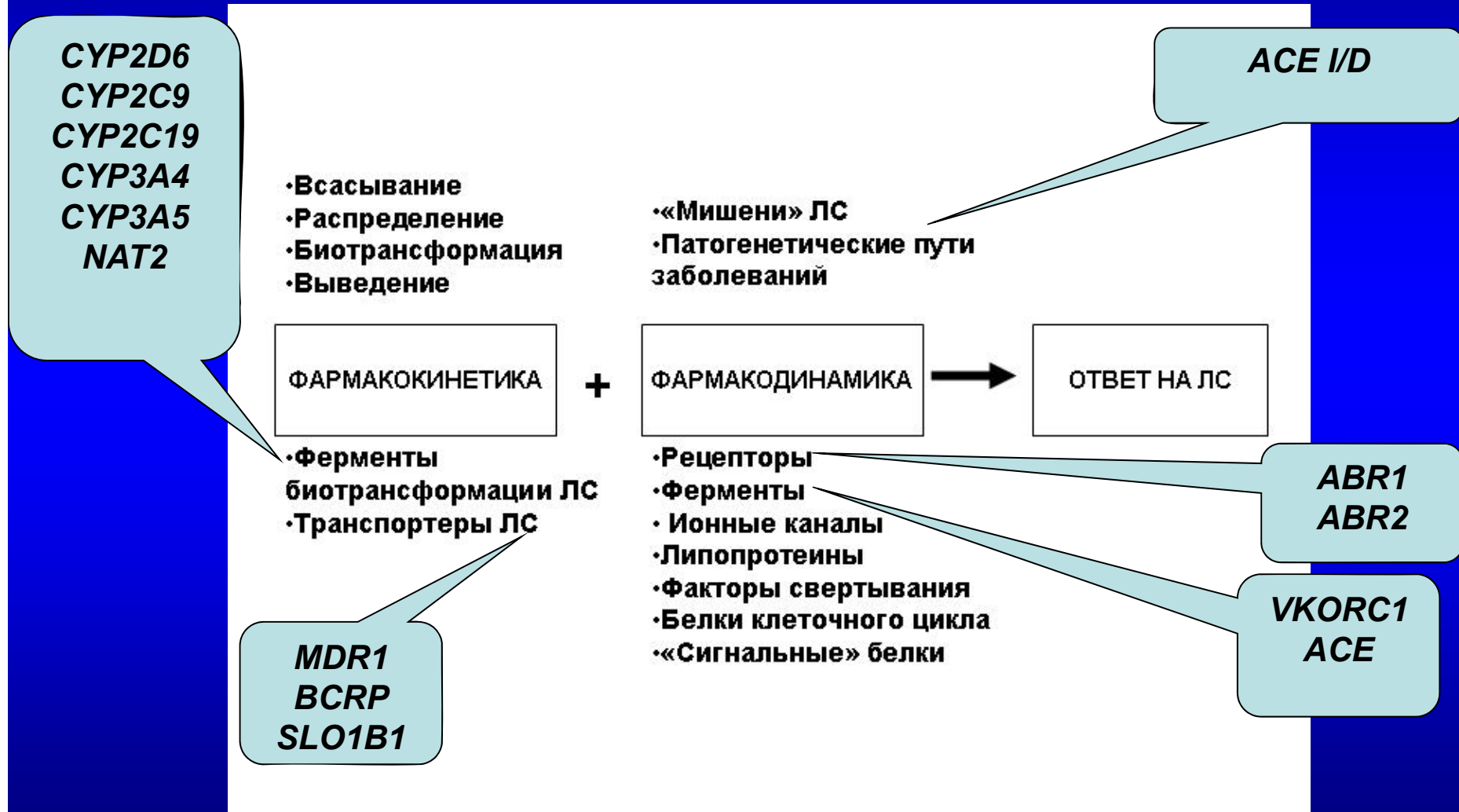


- В 1957 году Арно Мотульский публикует статью о вкладе генетических факторов в развитии неблагоприятных лекарственных реакций.
- В 1959 году Фридрих Вогель ввел термин «фармакогенетика».
- В 1962 году Вернер Калоу опубликовал монографию «Фармакогенетика».



Парадигмой современной фармакогенетики стало положение о том, что основной формой наследственного различия между людьми является так называемый однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism)

Гены-кандидаты, полиморфизмы в которых влияют на фармакологический ответ





ФГБУ НЦЭСМП
Минздрава России

О ФГБУ Экспертная деятельность Научная деятельность Образовательная деятельность

РОСЗДРАВНАДЗОР

Рекомендации от 05.02.2009

«Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению»

**Федеральная служба по надзору
в сфере здравоохранения и социального развития**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения
и социального развития

Н.В. Юргель

2009 г.



**Рекомендации для фармацевтических компаний по
изучению биотрансформации и транспортеров новых
лекарственных средств: дизайн исследований, анализ
данных и внесение информации в инструкции по
применению**

Информация о биотрансформации ЛС *in vitro*
(CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A)

По данным исследований *in vitro* ЛС не является субстратом или ЛС- субстрат, но биотрансформация не является основным путем элиминации данного ЛС

В инструкции к применению ЛС указываются данные, полученные в исследованиях *in vitro*

По данным исследований *in vitro* ЛС является субстратом и вклад биотрансформации в элиминацию данного ЛС не ясен

Провести исследования *in vivo* с сильными ингибиторами и индукторами

Имеется значимое взаимодействие?

Да

Нет

Провести клинические исследования с другими ингибиторами / индукторами, отобранными на основании вероятности совместного применения

Требуется ли Изменение дозировки?

Да

Нет

В инструкции к применению ЛС указывается как должны быть изменена дозировка ЛС

Дальнейшие исследования не требуются

В инструкции к применению ЛС указываются данные, полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo*

По данным исследований *in vitro* ЛС является ингибитором или индуктором

Провести исследования *in vivo* с чувствительными субстратами

Имеется значимое взаимодействие?

Да

Нет

Провести клинические исследования с другими субстратами, отобранными на основании вероятности совместного применения

Требуется ли Изменение дозировки?

Да

Нет

В инструкции к применению ЛС указывается как должны быть изменена дозировка ЛС

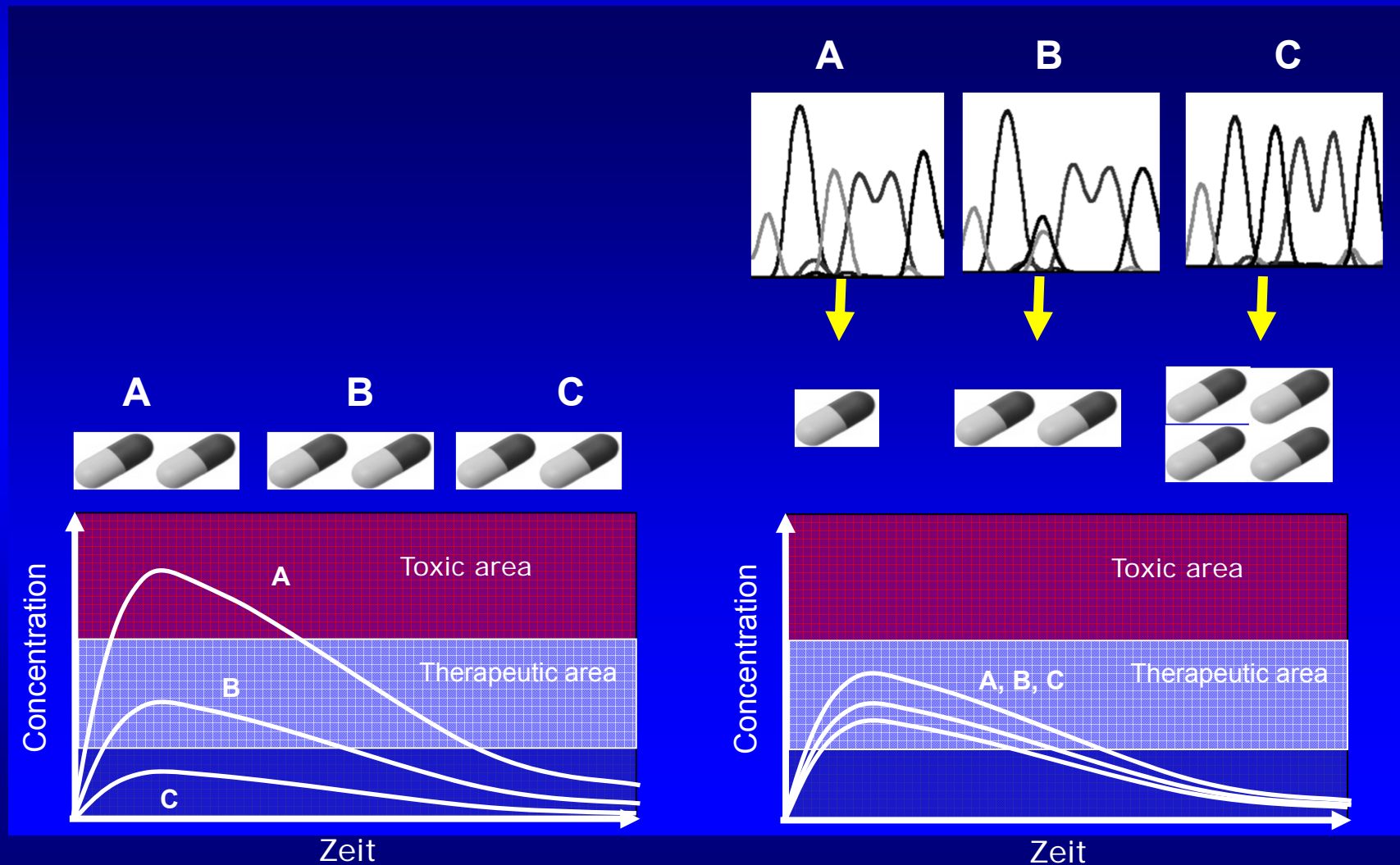
По данным исследований *in vitro* ЛС не является ингибитором или индуктором

В инструкции к применению ЛС указываются данные, полученные в исследованиях *in vitro*

Дальнейшие исследования не требуются

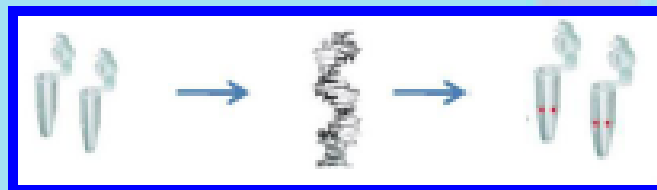
В инструкции к применению ЛС указываются данные, полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo*

Персонализация фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования: общий принцип



Фармакогенетический тест- это выявление конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (*генотипирование пациентов*), ассоциированных с изменением фармакологического ответа.

ПЦР в различных вариантах- основа ФГ тестирования



↓ Выделение ДНК



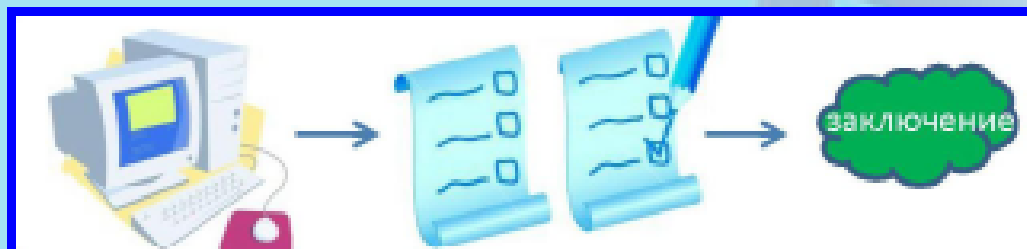
↓ синтез праймеров



↓ ПЦР амплификации ДНК фрагментов



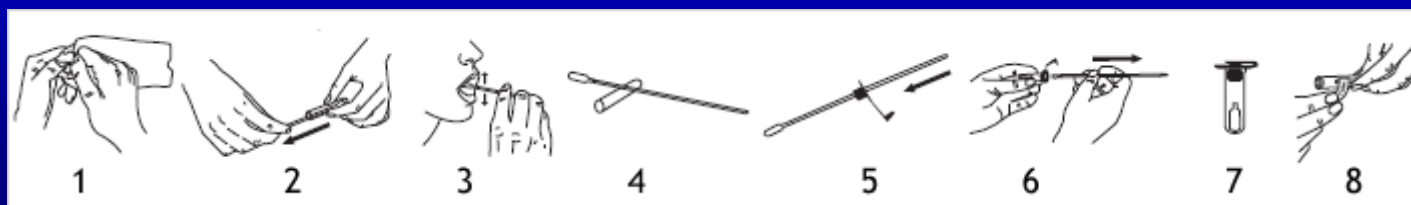
↓ Определении мутаций\полиморфизмов



Анализ полученных данных, отчет



Забор биологического материала (кровь / соскоб буккального эпителия)





Вот мой
генотип!





European Medicines Agency

London, 15 November 2007
Doc. Ref. EMEA/CHMP/PGxWP/201914/2006

**COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS
(CHMP)**

**REFLECTION PAPER ON
PHARMACOGENOMIC SAMPLES, TESTING AND DATA HANDLING**

DRAFT AGREED BY THE PGWP WORKING PARTY	October 2006
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	November 2006
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	February 2007
AGREED BY THE PGWP WORKING PARTY	October 2007
ADOPTION BY CHMP	November 2007

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 88 13

E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

©EMA 2007. Reproduction and/or distribution of this document is authorized for non commercial purposes only provided the EMA is acknowledged

ФГ тестирование: позиция ЕМЕА

**Фармакогенетические
биомаркеры в клинических
исследованиях**

Guidance for Industry

Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

January 2013

Clinical Pharmacology
Clinical/Medical

ФГ В КИ:
ПОЗИЦИЯ FDA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 December 2011
EMA/CHMP/37646/2009
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products

Draft Agreed by Pharmacogenomics Working Party and EWP- PK	March 2010
Adoption by CHMP for release for consultation	22 April 2010
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2010
Agreed by Pharmacogenomics Working Party	October 2011
Adoption by CHMP	19 January 2012
Date for coming into effect	1 August 2012

This guideline replaces the Reflection Paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products (EMA/128517/2006).

Keywords	Pharmacogenetics, pharmacokinetics, clinical development
----------	--

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 5400 Facsimile +44 (0)20 7418 5416
Email info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



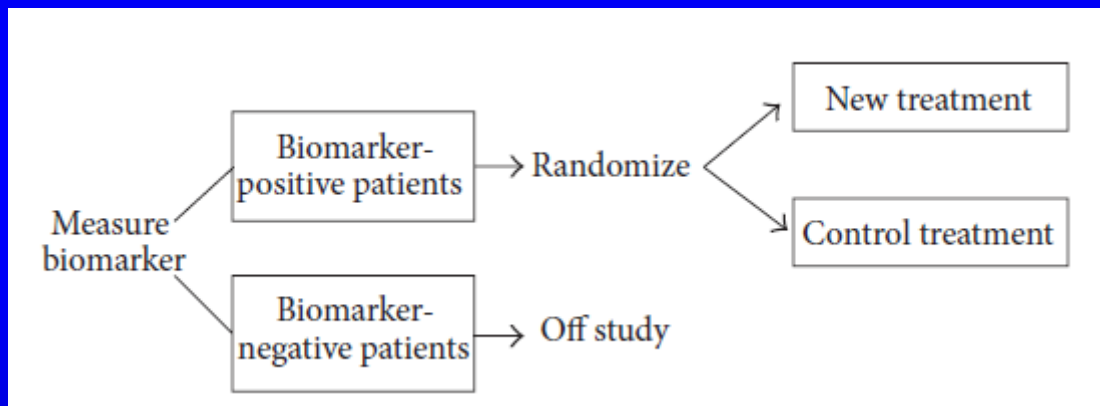
© European Medicines Agency, 2012. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

ФГ В КИ: ПОЗИЦИЯ ЕМЕА

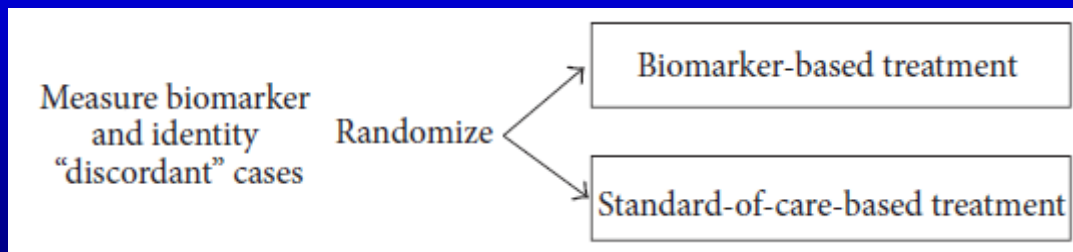
Review Article

Genomic Biomarkers for Personalized Medicine: Development and Validation in Clinical Studies

Shigeyuki Matsui



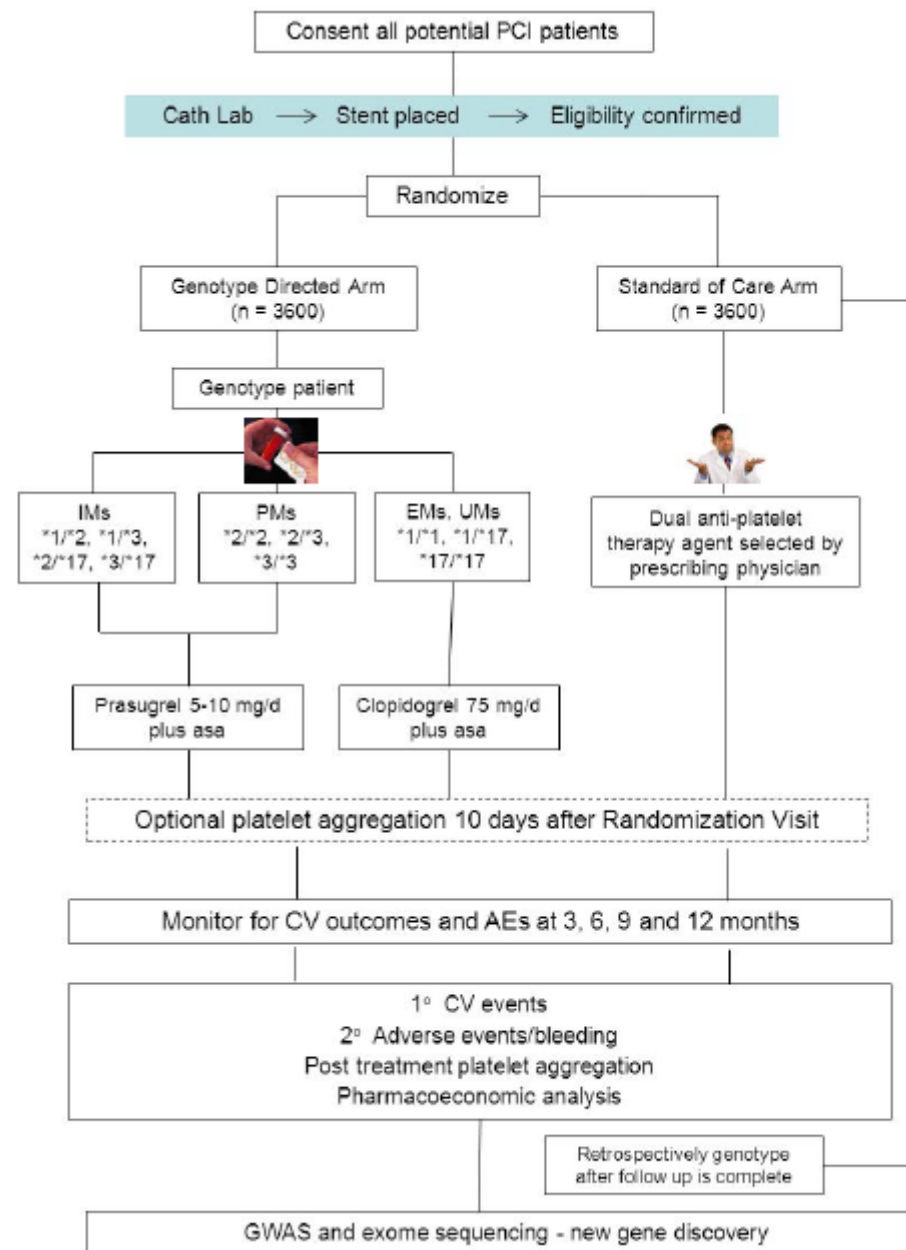
I-III фазы



IV фаза

PAPI-2 Study

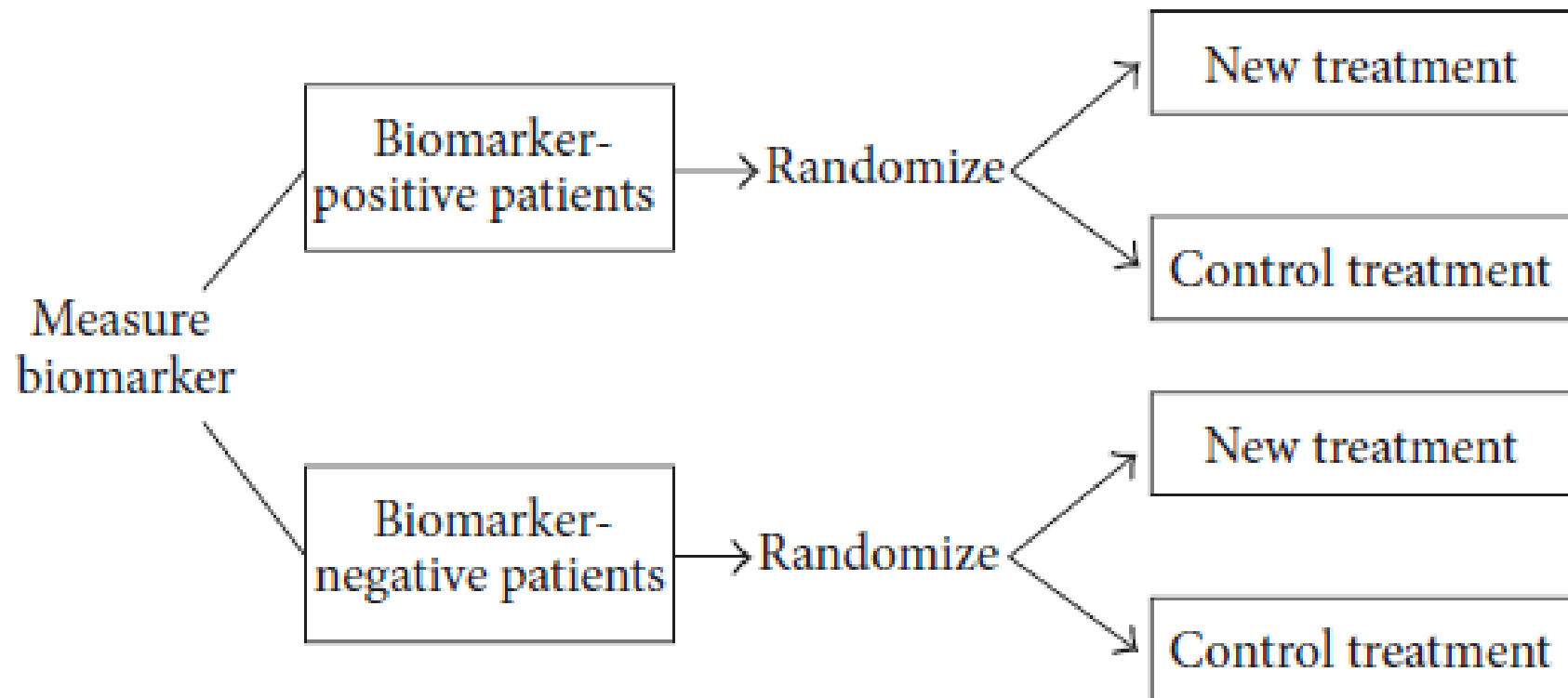
Спонсор- Институт сердца, легких и крови США



Review Article

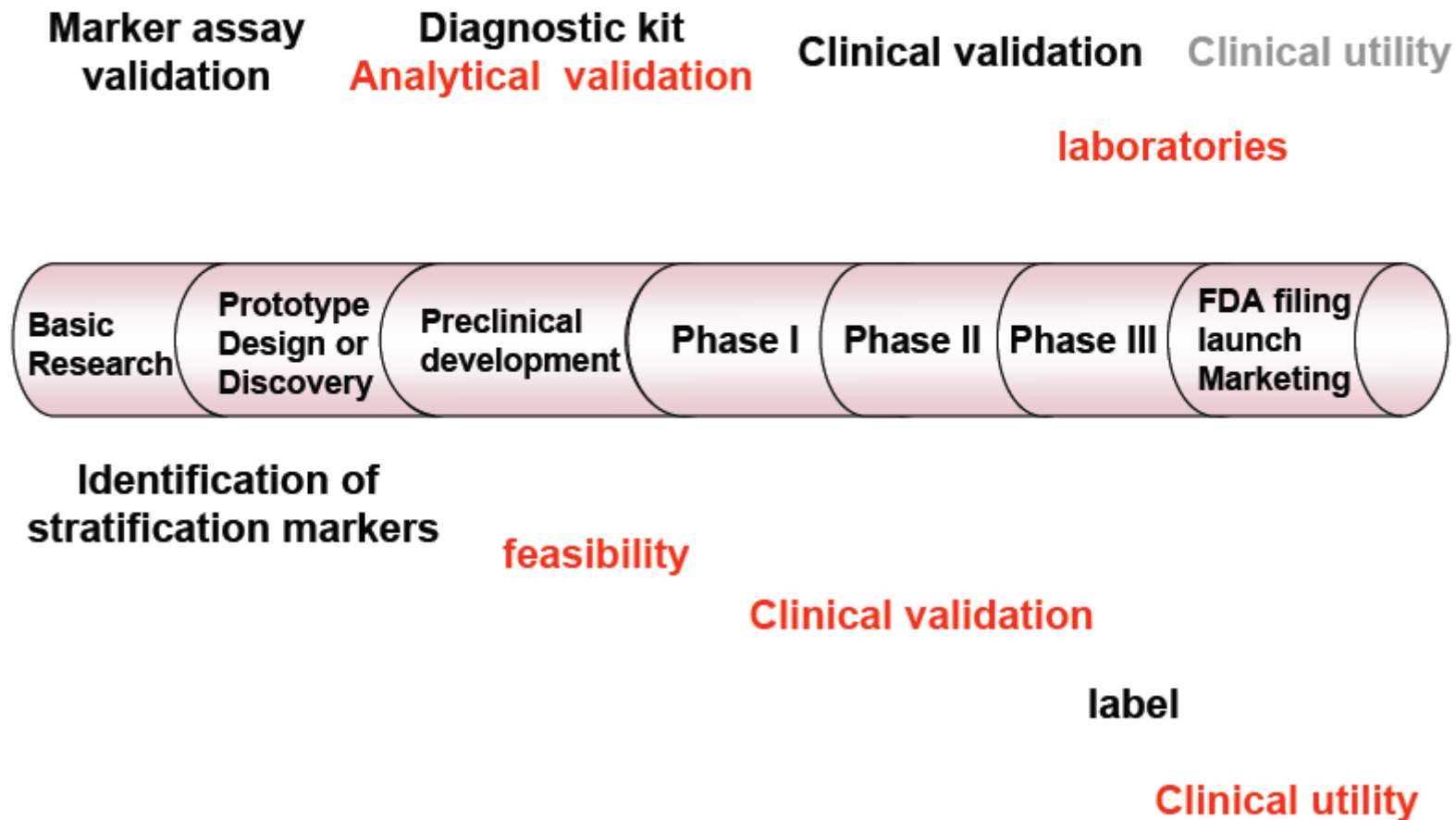
Genomic Biomarkers for Personalized Medicine: Development and Validation in Clinical Studies

Shigeyuki Matsui



Но до клинической практике фармакогенетический тест должен пройти путь валидации

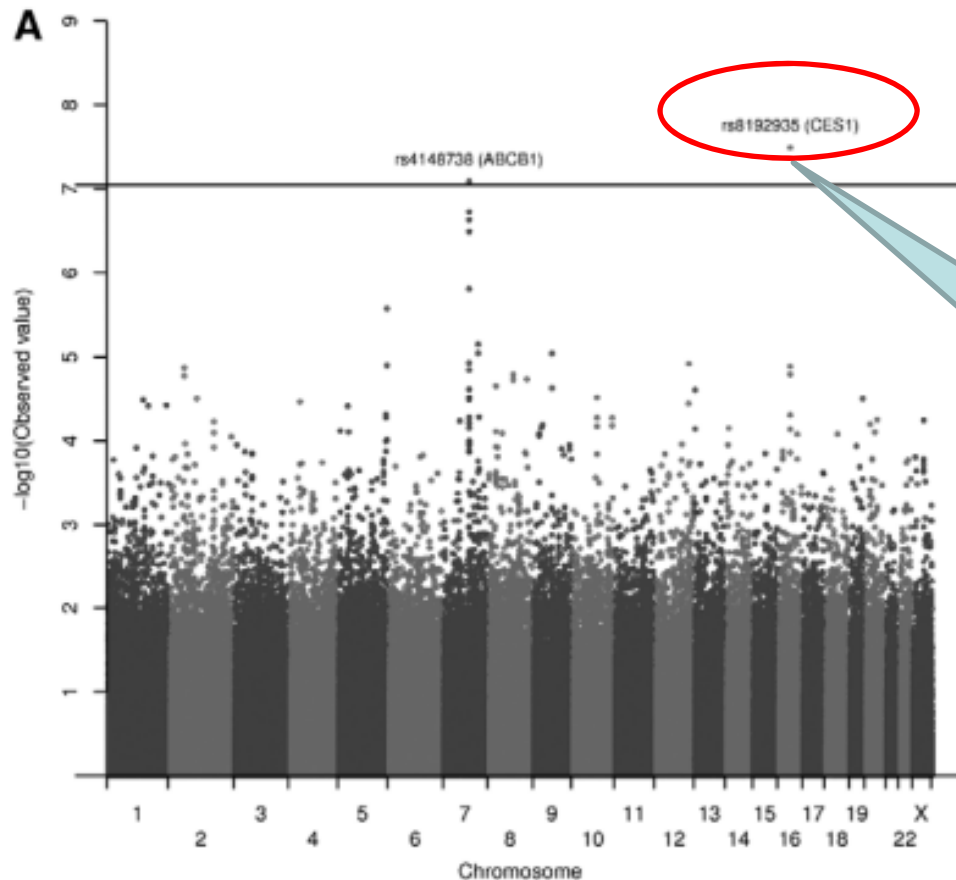
Co-development



**«Генетический поданализ» в
клинических исследованиях:
ИСТОЧНИК НОВЫХ
фармакогенетических
биомаркеров**

Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding

Guillaume Paré, Niclas Eriksson, Thorsten Lehr, Stuart Connolly, John Eikelboom, Michael D. Ezekowitz, Tomas Axelsson, Sebastian Haertter, Jonas Oldgren, Paul Reilly, Agneta Siegbahn, Ann-Christine Syvanen, Claes Wadelius, Mia Wadelius, Heike Zimdahl-Gelling, Salim Yusuf and Lars Wallentin



Circulation. 2013;127:1404-1412

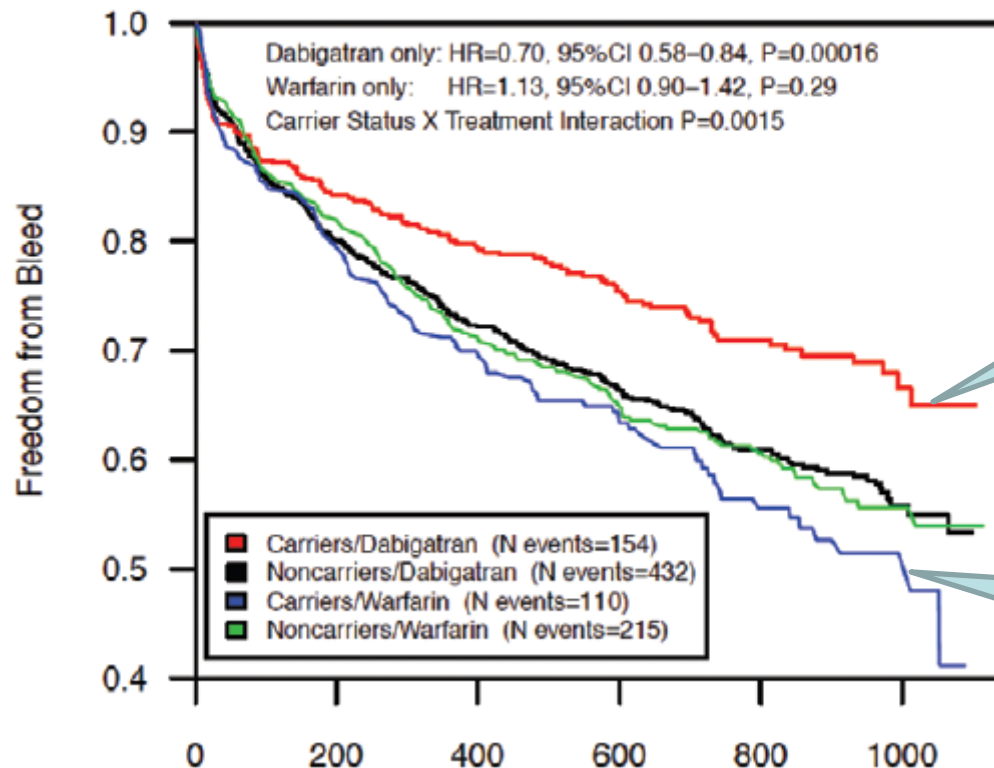
Высокая степень
достоверности ассоциации
между CES1 и концентрацией
дабигатрана (пролекарство)

Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding

Guillaume Paré, Niclas Eriksson, Thorsten Lehr, Stuart Connolly, John Eikelboom, Michael D. Ezekowitz, Tomas Axelsson, Sebastian Haertter, Jonas Oldgren, Paul Reilly, Agneta Siegbahn, Ann-Christine Syvanen, Claes Wadelius, Mia Wadelius, Heike Zimdahl-Gelling, Salim Yusuf and Lars Wallentin

Circulation. 2013;127:1404-1412

Freedom from Bleed According to rs2244613 Carrier Status



Кровотечения у носителей
полиморфного маркера гена
CES1 на дабигатране

Кровотечения у носителей
полиморфного маркера гена
CES1 на варфарине

Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of coronary heart disease among those randomized to antihypertensive treatment: the GenHAT study

Amy I. Lynch^a, John H. Eckfeldt^b, Barry R. Davis^c, Charles E. Ford^c, Eric Boerwinkle^d, Catherine Leidencker-Foster^b and Donna K. Arnett^a

Table 7 Gene function for all panel variants

Panel	Variants	RS number	Gene name	Gene function ^a
A	NOS3	rs3918226	Nitric oxide synthase 3	Nitric oxide synthases synthesize nitric oxide from L-arginine. Nitric oxide, a reactive-free radical, mediates neurotransmission, antimicrobial and antitumoral processes.
	SELE	rs5361	Selectin E	The endothelial protein encoded by SELE is thought to mediate cell adhesion to the vascular lining at sites of inflammation.
	ICAM1	rs1799969	Intercellular adhesion molecule 1	The cell surface glycoprotein encoded by ICAM1 binds to CD11a/CD18 or CD11b/CD18 integrins, and is expressed on endothelial and immune cells.
	AGT	rs5051	Angiotensinogen	Angiotensinogen precursor, the protein encoded by this gene, is cleaved by angiotensin-converting enzyme to generate the active enzyme angiotensin II, which is involved in blood pressure regulation.
	GNAS	rs7121	Guanine nucleotide-binding protein, α -stimulating polypeptide 1	With a very complex imprinted expression pattern, the transcripts that are derived from four alternative promoters and exons from this gene are maternally, paternally, and biallelically expressed. They may regulate imprinting in the region.
B	MMP1	rs1799750	Matrix metalloproteinase 1	The secreted enzymes encoded by this gene break down interstitial collagens type I, II, and III during disease processes as well as normal processes such as tissue remodeling.
	NPPA	rs5065	Natriuretic peptide precursor A	The natriuretic proteins encoded by this gene regulate extracellular fluid volume and electrolyte homeostasis.
	PDE4D	rs6450512	Phosphodiesterase 4D	The protein encoded by this gene has 3',5'-cyclic-AMP (cAMP) phosphodiesterase activity, degrades cAMP, acting as a signal transduction molecule for various cell types.
	MMP9	rs2274756	Matrix metalloproteinase 9	The secreted enzymes encoded by this gene break down interstitial collagens type IV and V during disease processes as well as normal processes such as tissue remodeling.
	F5	rs6025	Coagulation factor V	The cofactor encoded by this gene circulates in plasma and is essential in the blood coagulation cascade.
C	AGT	rs5051	Angiotensinogen	Angiotensinogen precursor, the protein encoded by this gene, is cleaved by angiotensin-converting enzyme to generate the active enzyme angiotensin II, which is involved in blood pressure regulation.
	PON1	rs705379	Paraoxonase 1	Encodes an enzyme, arylesterase, which hydrolyzes paraoxon to form p-nitrophenol.
	MMP12	rs652438	Matrix metalloproteinase 12	The protein encoded by this gene is thought to be cleaved at both ends to produce active enzyme that breaks down elastin during disease processes as well as normal processes such as tissue remodeling.
	F12	rs1801020	Coagulation factor XII	The gene product, coagulation factor XII, circulates in the blood as a zymogen. Through a cascade of processes this factor is involved in blood coagulation, fibrinolysis, and bradykinin and angiotensin production.
	GP1BA	rs6065	Platelet glycoprotein Ib (α -polypeptide)	The platelet surface membrane glycoprotein encoded by this gene is involved in platelet activation, thrombosis, and hemostasis.
	PDE4D	rs27653	Phosphodiesterase 4D	The protein encoded by this gene has 3',5'-cAMP phosphodiesterase activity and degrades cAMP, acting as a signal transduction molecule for various cell types.
D	F2	rs1799963	Coagulation factor II	In the first step of the coagulation process, which suppresses blood loss, coagulation factor II is cleaved to form thrombin.
	PAI1	rs1799768	Plasminogen activator inhibitor 1	The product of this gene inhibits fibrinolysis through the inhibition of tissue plasminogen activator and urokinase.
	MMP7	rs11568818	Matrix metalloproteinase 7	The secreted enzymes encoded by this gene break down proteoglycans, fibronectin, elastin, and casein during disease processes as well as normal processes such as tissue remodeling.
	AGT	rs5050	Angiotensinogen	Angiotensinogen precursor, the protein encoded by this gene, is cleaved by angiotensin-converting enzyme to generate the active enzyme angiotensin II, which is involved in blood pressure regulation.
	ACE	rs4343	Angiotensin I-converting enzyme	The enzyme encoded by this gene is a catalyst in the conversion of angiotensin I into angiotensin II, which regulates blood pressure and fluid-electrolyte balance through vasopressin and aldosterone stimulation.
	MMP2	rs243865	Matrix metalloproteinase 2	The enzymes encoded by this gene break down type IV collagen, which are a structural component of basement membranes, during disease processes as well as normal processes such as tissue remodeling.

^aNational Institutes of Health/National Center for Biotechnology Information.

**Фармакогенетика и
исследования
биоэквивалентности**



Pharmacogenetic relevance of the *CYP2C9**3 allele in a tenoxicam bioequivalence study performed on Spaniards

A.M. Peiró^{a,b,*}, J. Novalbos^{c,d,1}, P. Zapater^{a,b,d},
R. Moreu^b, R. López-Rodríguez^{c,d}, V. Rodríguez^{c,d},
F. Abad-Santos^{c,d}, J.F. Horga^{a,b,d}

^a Division of Pharmacology and Therapeutics, Instituto de Bioingeniería, Miguel Hernández University, Campus de San Juan, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain

^b Division of Clinical Pharmacology, Hospital General de Alicante, 0310 Alicante, Spain

^c Service of Clinical Pharmacology, Hospital Universitario de la Princesa, 28006 Madrid, Spain

^d Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid, 28029 Madrid, Spain

ФГ и биоэвивалентность
теноксидами: «разброс»
ФК параметров разный!

Table 2

Influence of *CYP2C9* polymorphisms on the tenoxicam bioequivalence 90% classical confidence interval (IC90) (wt: wildtype, SNPg: *CYP2C9**2 or *CYP2C9**3).

Parameter	IC90 GLOBAL (<i>n</i> = 18)	IC90 C9 wt (<i>n</i> = 10)	IC90 2C9 SNPg (<i>n</i> = 8)
ln (AUC _{0-∞})	90–100%	84–105%	91–123%
ln (C _{max})	92–113%	86–104%	88–121%

Table 1. CYP2D6 genotypes and classification according to active genes

Genotype	Group	CYP2D6 active genes	N
($*1/*1$) × 2	(II)	> 2	1
$*1/*1$	(II)	2	32
($*1/*4$) × 2	(II)	2	1
$*1/*9$	(II)	2	1
$*1/*4$	(I)	1	18
$*1/*5$	(I)	1	2
$*1/*6$	(I)	1	4
$*4/*9$	(I)	1	1
$*3/*9$	(I)	1	1
$*4/*6$	(0)	0	1
$*4/*4$	(0)	0	6

Abbreviations: (II), two or more active genes; (I), one active gene; (0), no active gene.

ORIGINAL ARTICLE

Use of pharmacogenetics in bioequivalence studies to reduce sample size: an example with mirtazapine and CYP2D6

N González-Vacarezza¹, F Abad-Santos², A Carcas-Sansuan³, P Dorado¹, E Peñas-Lledó³, F Estévez-Carrizo⁴ and A Llerena¹

ФГ и биоэвивалентность миртазапина: можно уменьшить количество добровольцев?

Table 2. Analysis of pharmacokinetic parameters for the three groups separately, according to the number of CYP2D6 active genes ((0), (I) and (II)), for the groups including individuals in groups (0)+(I) and (I)+(II) and for the total of individuals regardless of CYP2D6 genotype

	(0) (N = 7)	(I) (N = 26)	(II) (N = 35)	(0)+(I) (N = 33)	(I)+(II) (N = 61)	Total (N = 68)
<i>LnAUC_{0-last}</i>						
Geometric mean (ng h ml ⁻¹)	899.2	757.8	669.4	785.8	705.8	723.6
MSE	0.00589	0.00711	0.0222	0.00655	0.0163	0.0150
CV _w (%)	7.69	8.45	15.0	8.10	12.8	12.3
CI 95%	[4.79–18.99]	[6.59–11.77]	[12.1–19.8]	[6.50–10.79]	[10.9–15.7]	[10.5–14.8]
% ^a	0	9.9	95.1	5.3	66.4	59.9
<i>LnAUC_{0-∞}</i>						
Geometric mean (ng h ml ⁻¹)	947.5	792.8	702.5	823.3	739.6	758.7
MSE	0.00696	0.00758	0.0219	0.00703	0.0174	0.0150
CV _w (%)	8.36	8.72	14.9	8.40	13.2	12.3
CI 95%	[5.21–20.68]	[6.81–12.16]	[12.0–19.7]	[6.73–11.18]	[11.2–16.2]	[10.5–14.8]
% ^a	0	4.3	78.2	0.48	57.9	47.1
<i>LnC_{max}</i>						
Geometric mean (ng ml ⁻¹)	80.1	81.1	70.4	80.8	74.7	75.3
MSE	0.0447	0.0481	0.0602	0.0450	0.0554	0.0532
CV _w (%)	21.4	22.2	24.9	21.5	23.9	23.4
CI 95%	[13.3–55.6]	[17.3–31.2]	[20.0–33.2]	[17.1–28.8]	[20.2–29.3]	[19.9–28.4]
% ^a	0	3.7	16.4	0.47	11.7	9.3

Abbreviations: CI 95%, 95% confidence interval for CV_w; C_{max}, maximum concentration; CV_w (%), intra-subject coefficient of variation; (0), subjects with no CYP2D6 active gene; (I), subjects with one CYP2D6 active gene; (II), subjects with two or more CYP2D6 active genes; LnAUC_{0-last}, log-transformed area under the concentration-time curve from 0 to the last quantifiable concentration; LnAUC_{0-∞}, log-transformed AUC_{0-∞}; MSE, mean squared error.

^aPercentage increment with respect to group (0) CV_w(%).

Table 1. CYP2D6 genotypes and classification according to active genes

Genotype	Group	CYP2D6 active genes	N
([*] 1/ [*] 1) × 2	(II)	> 2	1
[*] 1/ [*] 1	(II)	2	32
([*] 1/ [*] 4) × 2	(II)	2	1
[*] 1/ [*] 9	(II)	2	1
[*] 1/ [*] 4	(I)	1	18
[*] 1/ [*] 5	(I)	1	2
[*] 1/ [*] 6	(I)	1	4
[*] 4/ [*] 9	(I)	1	1
[*] 3/ [*] 9	(I)	1	1
[*] 4/ [*] 6	(0)	0	1
[*] 4/ [*] 4	(0)	0	6

Abbreviations: (II), two or more active genes; (I), one active gene; (0), no active gene.

ORIGINAL ARTICLE

Use of pharmacogenetics in bioequivalence studies to reduce sample size: an example with mirtazapine and CYP2D6

N González-Vacarezza¹, F Abad-Santos², A Carcas-Sansuan³, P Dorado¹, E Peñas-Lledó¹, F Estévez-Carrizo⁴ and A Llerena¹

ФГ и биоэвивалентность миртазапина: можно уменьшить количество добровольцев?

Table 3. Estimation of sample size of bioequivalence studies for the three groups separately, according to number of CYP2D6 active genes ((0), (I) and (II)), for the groups including individuals in groups (0)+(I) and (I)+(II) and for the total of individuals regardless of CYP2D6 genotype

	T/R	(0)	(I)	(II)	(0)+(I)	(I)+(II)	Total
LnAUC _{0-last}	1.05	4	4	13	4	10	9
	1.10	9	9	30	9	22	20
LnAUC _{0-∞}	1.05	4	4	13	4	10	9
	1.10	10	9	29	9	23	20
LnC _{max}	1.05	23	30	36	27	34	32
	1.10	51	66	81	61	76	72

Abbreviations: C_{max}, maximum concentration; EM, extensive metabolizer subjects (I)+(II); LnAUC_{0-last}, log-transformed area under the concentration-time curve from 0 to the last quantifiable concentration; LnAUC_{0-∞}, log-transformed AUC_{0-∞}.

Sample size estimated with the formula II indicated in Figure 2, for Test:Reference ratios of 1.05 (or 0.95) and 1.10 (or 0.90). (0), poor metabolizer subjects; (I), subjects with one active gene; (II), subjects with two active genes.

УТВЕРЖДАЮ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

профессор _____ Р.А. ХАЛЬФИН
«__» _____ 2008 г.

ОЦЕНКА БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Методические указания

3.7. Скрининговое обследование добровольцев до начала исследований

После подписания информированного согласия проводится клиническое и параклиническое обследование добровольцев, включающее врачебный осмотр с учетом особенностей ожидаемого действия изучаемого лекарственного средства, а также следующие лабораторные тесты:

Если известно, что исследуемое лекарственное вещество подвергается биотрансформации, контролируемой генетически полиморфными изоферментами цитохрома Р-450 (СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6), для снижения вариабельности фармакокинетических параметров целесообразно генотипирование добровольцев с целью исключения участия в исследовании лиц с генотипами "медленного" и "быстрого" метаболизма.

Фармакогенетика: «спасение» оригинальных лекарств

Genome-wide pharmacogenetic investigation of a hepatic adverse event without clinical signs of immunopathology suggests an underlying immune pathogenesis

ФГ: спасение ксимелагатрана?

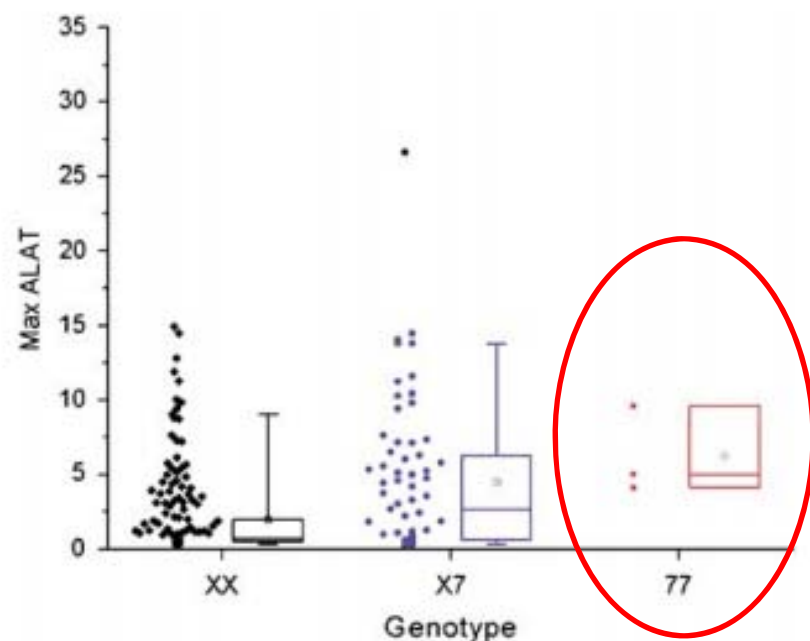


Figure 3 DRB1*0701 genotypes versus maximum ALAT (in units of xULN) in all samples from EXGEN. Subjects designated as 'XX' carry two alleles of DRB1 that are not DRB1*0701, as 'X7' are heterozygous for DRB1*0701, and as '77' are homozygous for DRB1*0701. The scatter plots show the maximum ALAT in each genotype group, demonstrating the overlap in ALAT measurements between individuals in different genotype groups. The box-whisker plots (in which the box represents the 25th–75th percentiles of the distribution, the whiskers extend to 5th and 95th percentiles, the central line the median and the small square the mean) demonstrate that the means and distributions of maximum ALAT clearly differ between the genotype groups, with a trend towards increased maximum ALAT with increased copy number of DRB1*0701.

**Регламентация
использования в клинике:
клинические руководства и
инструкции**

Фармакогенетическое тестирование для повышения эффективности / безопасности особенно необходимо в следующих клинических ситуациях:

КАКИМ ДОЛЖНО БЫТЬ ЛС?

- Безальтернативное ЛС
- ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций
- При длительном применении ЛС (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.)
- ЛС с узкой терапевтической широтой

КАКИМ ДОЛЖЕН БЫТЬ ПАЦИЕНТ?

- Пациент из группы риска развития неблагоприятных побочных реакций
- С наследственным анамнезом по неблагоприятной побочной реакции

CHEST[®]

Official publication of the American College of Chest Physicians

Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Anne Holbrook, Sam Schulman, Daniel M. Witt, Per Olav Vandvik, Jason
Fish, Michael J. Kovacs, Peter J. Svensson, David L. Veenstra, Mark
Crowther and Gordon H. Guyatt

Chest 2012;141:e152S-e164S
DOI 10.1378/chest.11-2295

2.2. For patients initiating VKA therapy, we recommend against the routine use of pharmacogenetic testing for guiding doses of VKA (Grade 1B).



Всероссийское научное общество кардиологов



Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

ПРОЕКТ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.
Рекомендации ВНОК и ВНОА,
2011 г.**

«ФГ тестирование может быть оправдано у пациентов с **высоким риском кровотечений...**»

**Принят ВНОК в
октябре 2012**

Таблица 10. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Буква*	Клиническая характеристика ^а	Число баллов
H	Артериальная гипертензия	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

Примечание:

Варфарин: безальтернативное лекарство?

ВАРФАРИН



Апиксабан
Ривароксабан
Дабигатран

Эффективнее и безопаснее?

Не нужен коагулологический контроль (МНО и т.д.) и сложный подбор дозы

Эффективность и безопасность не зависит от генотипа

ROCKET AF:
частота инсульта на варфарине- 2,2%, ривароксабане- 1,7% ($p < 0,001$), NNT-200, значимые кровотечения на варфарине- 14,5%, на ривароксабане- 14,9% ($p = 0,44$)

- Ограниченные показания
- Межлекарственное взаимодействие?
- Дозирование при нарушениях функции почек?
- Коагулологический контроль?
- Антидоты?

Показания для фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для прогнозирования резистентности к клопидогрелу: официальная позиция

- Фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 нецелесообразно для всех пациентов, получающих клопидогрел (АНА 2011: класс III, уровень доказательности C).
- Ситуации, при которых желательно проводить фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 (АНА 2011: класс IIb, уровень доказательности C. ESC 2011: класс IIb, уровень B)
 - вмешательства на незащищенном стволе ЛКА (АНА 2011),
 - бифуркационный стеноз ствола ЛКА (АНА 2011),
 - стеноз единственной проходимой коронарной артерии (АНА 2011),
 - повторные ЧКВ (АНА 2011),
 - тромбоз стента в анамнезе (СРІС 2011),
 - клинические факторы высокого риска (ОКС, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) (СРІС 2011).

Лекарственные средства, для которых FDA регламентировало внесение ФГ информации в инструкции (2012) (1)

- непрямые антикоагулянты: варфарина, аценокумарола (определение полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*)
- клопидогрел / празугрел (*CYP2C19*)
- антидепрессанты (флуоксетин) и нейролептики (определение полиморфизмов гена *CYP2D6*)
- изониазид, пиразинамид, рифампицин (определение полиморфизмов гена *NAT2*)
- оральные контрацептивы (определение т.н. «мутации Лейдена» в гене V фактора свертывания)
- кодеин (*CYP2D6*)
- целекоксиб (*CYP2C9*)
- аторвастатин (рецепторы LDL)
- атомoksetин (определение полиморфизмов гена *CYP2D6*)
- вориконазол (определение полиморфизмов гена *CYP2C19*)
- карбамазепин (определение полиморфного маркера *HLA-B*1502*)

Лекарственные средства, для которых FDA регламентировало внесение ФГ информации в инструкции (2012) (2)

- абакавир (определение полиморфного маркера *HLA-B*5701*)
- азатиоприн, 6-меркаптопурин (определение полиморфизмов гена *TPMT*)
- разбуриказа, примахин (Г-6-ФДГ)
- иринотекан (определение полиморфизма гена *UGT1A1*)
- капецитабин (DPD)
- иматиниб, эрлотиниб, цетуксимаб, трастазумаб, мараविрик, леналидомид, ранитумумаб, дазатиниб, нилотиниб, бусульфан (выявление экспрессии определенных генов в опухолевой ткани)

Диапазоны возможных колебаний поддерживающей дозы варфарина в зависимости от результатов ФГ тестирования (инструкция, утвержденная FDA)

Генотип <i>VKORC1</i>	Генотип <i>CYP2C9</i>					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
<i>GG</i>	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг
<i>AG</i>	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг
<i>AA</i>	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг



**Need for Pharmacogenomic Information Also for Generic Medications;
Recommendation of the European Society of Pharmacogenomics and Theranostics (ESPT)**

III. Call

The ESPT calls for a harmonized and consensus-based approach to an updatable drug labeling of generic versions for pharmacogenomic information, as is the case for the original drug. This requirement is, undoubtedly, not limited to Clopidogrel and should be extrapolated to all medications which are marketed as both branded and generic versions.

ФГ тестирование: внедрение в клиническую практику



NAVAGATE: a rubric to move from
pharmacogenomics science to pharmacogenomics
practice

Pharmacogenomics (2012) **13**(11), 1307–1313

Mary W Roederer

*Institute for Pharmacogenomics &
Individualized Therapy, UNC Eshelman
School of Pharmacy, Department of
Family Medicine, University of North
Carolina at Chapel Hill, 120 Mason
Farm Road, Campus Box 7361, Chapel
Hill, NC 27599-7361, USA
Tel.: +1 919 966 1020
Fax: +1 919 966 5863
mroederer@unc.edu*

Необходимость

- Лекарство необходимо пациенту?

Альтернативы

- Существуют ли альтернативные методы лечения?

Валидизация ФГ теста

- Есть регламентация использования (FDA, EMA, M3)
- Разработанная схема поступления биологического материала и выдача заключений

Соответствующие сроки выполнения ФГ теста

- Будет ли результат ФГ теста представлен в клинически значимые сроки?

Хорошее доказательство эффективности ФГ тестирования

- Есть ли алгоритмы клинической интерпретации ФГ тестирования?
- Изменение дозирования, мониторинг эффективности и безопасности?

Доступность и востребованность

- Лаборатории с поставленными ФГ тестами
- Востребованность врачами / пациентами

Кто Платит за ФГ тест?

- Как пациент будет платить за ФГ тест?

Оценка результатов и документов

- Как будет документироваться результат ФГ тестирования в медицинских картах или электронных медицинских записей?

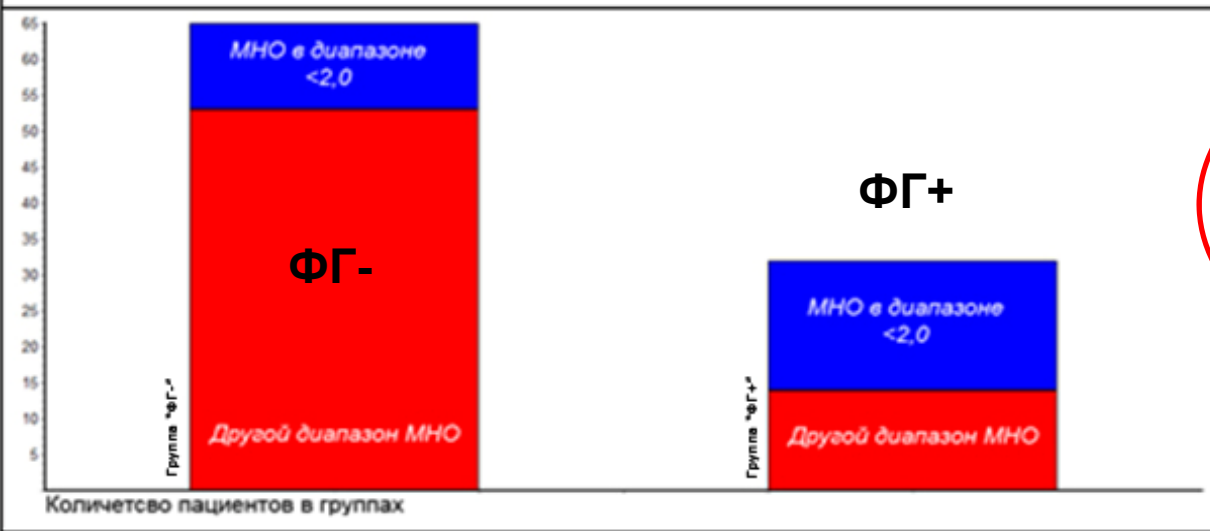
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ (1)

Количество пациентов, у которых показатель МНО, при выписке, было меньше 2,0 в группах.

$P=0.0003;$ $Od=0,1761;$ $Xu=12,619$	МНО меньше 2,0	МНО в другом диапазоне
«ФГ-», n=65	12 (18,4%)	53 (81,6%)
«ФГ+», n=32	18 (56,3%)	14 (43,7%)

НЕ БЫЛО АКТИВНОГО УЧАСТИЯ ВРАЧА-КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА!!!

Количество пациентов, у которых показатель МНО, при выписке, было меньше 2,0 в группах.



ПЕРЕОЦЕНКА ФГ ВРАЧАМИ! ВЫПИСЫВАНИЕ В СООТВЕТСТВИИ С МЭС!

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ (2)

Количество койко-дней до выписки, с момента назначения варфарина, у всех пациентов в группе «ФГ₋», и пациентов в группе «ФГ₊», с показателем МНО выше 2,0.

	«ФГ ₋ » n=55	«ФГ ₊ » n=11
$P=0,0015$ $t=3.294$		
Среднее значение	19,6	11,0
Стандартное отклонение	8,044	4,346
Стандартная ошибка среднего	0,9978	1,374
Минимум/максимум	6/36	4/16

Количество койко-дней до выписки, с момента назначения варфарина, у всех пациентов в группе «ФГ₋», и пациентов в группе «ФГ₊», с показателем МНО выше 2,0.



ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ СНИЖАЕТ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ АДЕКВАТНОГО ДОЗИРОВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ МНО- ПРИ ДОСТИЖЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЗНАЧЕНИЙ (2-3)!!!

**Приказ Министра здравоохранения
РФ**

№1022 от 22.11.10

**«Об утверждении Порядка оказания
медицинской помощи населению по
профилю «Клиническая фармакология»**

**«Решение о направлении пациента на
консультацию к врачу- клиническому
фармакологу принимается лечащим
врачом в следующих случаях:**

. . .

**Подозрение на наличие и / или
выявление фармакогенетических
особенностей пациента»**

В таких условиях клинический фармаколог должен решать два вопроса относительно ФГ тестирования:

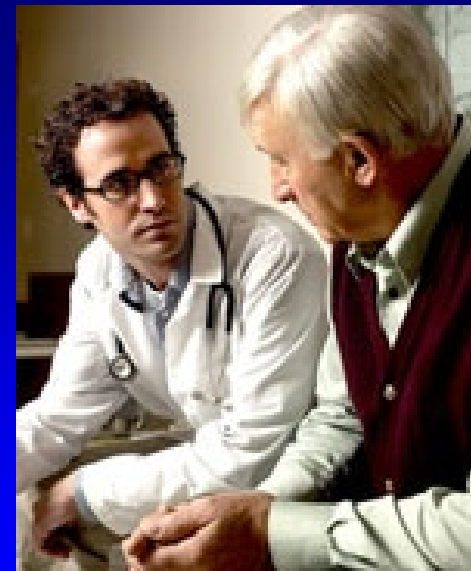
- 1. Кому ФГ тестирование выполнять (ПОКАЗАНИЯ)?**
- 2. Как интерпретировать результат ФГ тестирования?**



Лаборатория ФГ



**ВРАЧ-
Клинический
фармаколог**



Лечащий врач

Пациент



2010/02/11 12:54

АРХИВ БАНКА ДОКУМЕНТОВ САЙТА МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ



ОБЫЧНАЯ

[← ВЕРНУТЬСЯ ИЗ БАНКА ДОКУМЕНТОВ НА САЙТ](#)

[ПОИСК ДОКУМЕНТОВ →](#)

Стандарты оказания медицинской помощи

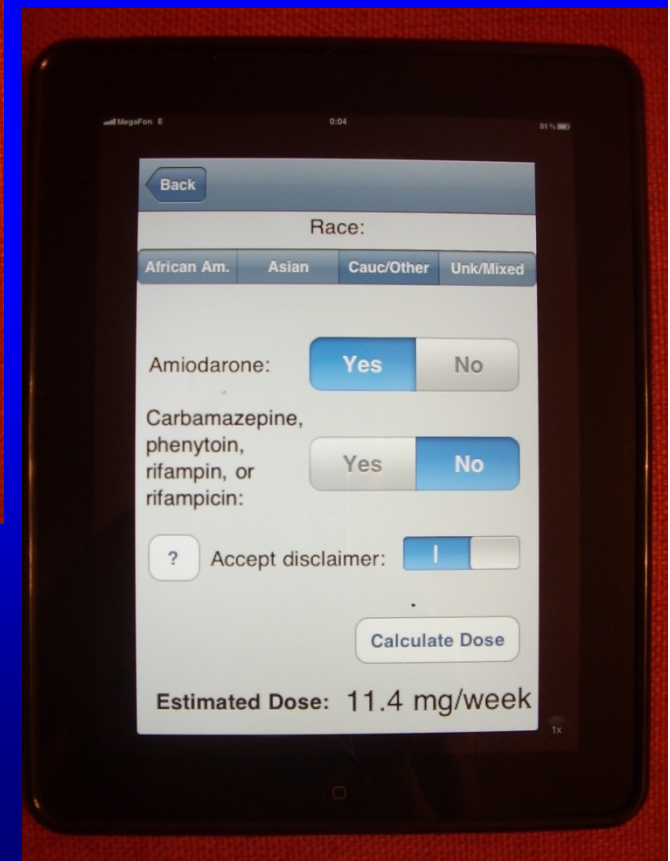
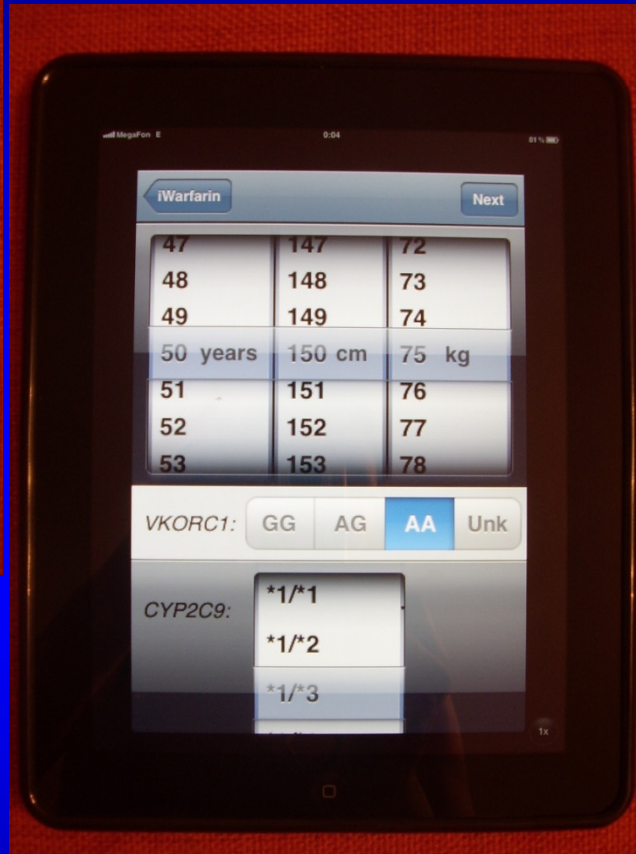
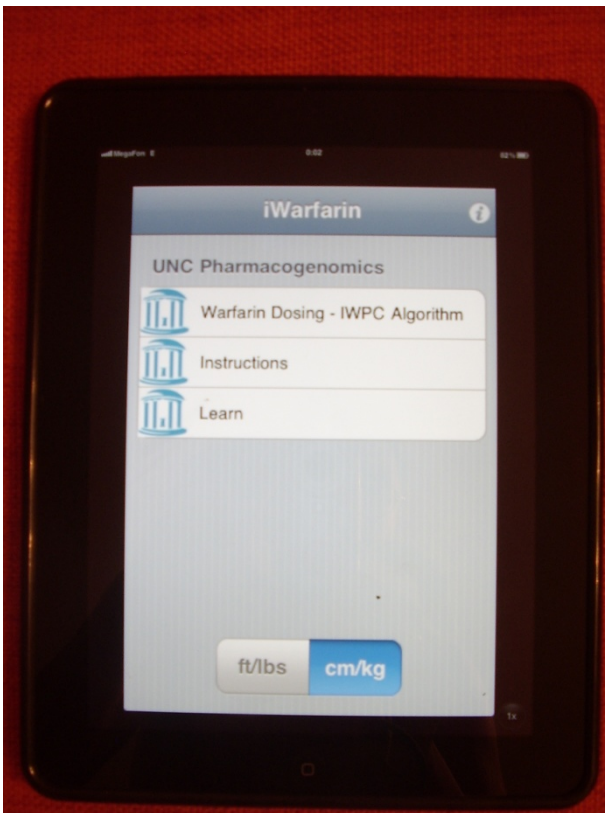
ПРОЕКТЫ
СТАНДАРТОВ
МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ/

Проекты стандартов медицинской помощи по кардиологии —
«Стандарты медицинской помощи по кардиологии»

- ▣ *Стандарт специализированной медицинской помощи больным с острым и повторным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (.doc, 331 Кб)*
- ▣ *Стандарт специализированной медицинской помощи больным с нестабильной стенокардией, острым и повторным инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы (.doc, 338 Кб)*
- ▣ *Стандарт медицинской помощи больным с сердечной недостаточностью (.doc, 589 Кб)*
- ▣ *Состав рабочей группы по кардиологии (.doc, 38 Кб)*

Формирование компетенций...

ФГ калькулятор для мобильных устройств



Pharmacogenomics in the pocket of every patient? A prototype based on quick response codes

Matthias Samwald,^{1,2} Klaus-Peter Adlassnig^{1,3}



The 1200 Patients Project: Creating a New Medical Model System for Clinical Implementation of Pharmacogenomics

PH O'Donnell^{1,2,3}, A Bush³, J Spitz³, K Danahey⁴, D Saner⁴, S Das^{2,5}, NJ Cox^{1,2,3,5} and MJ Ratain^{1,2,3}

The screenshot shows a web browser window titled "1200 Patients - Patient Info - Windows Internet Explorer". The address bar shows the URL: <https://med-www02.bsd.uchicago.edu/TwelveHundredPatients/PatientInfo.aspx>. The page header includes the University of Chicago logo and the text "The 1200 Patients Project". Navigation links include "Patient Roster", "FAQ", "About", and "Logout".

The main content area is titled "Physician Portal" and displays patient information for Rebecca Clark:

- Patient Name : Clark, Rebecca
- Sex : F
- DOB : 11/15/1956

There are links for "Back to Patient Roster" and "Patient Home/Current Medications". A "Search Drugs/Classes" button is also present.

The "Patient's Current Medications" section contains a table with the following data:

Medication	Pharmacogenomic Signal	Level of Evidence	Primary Literature Sources
amlodipine		Level 2	PMID: 19907160
omeprazole		Level 2	PMID: 16415245 PMID: 18294333

Below the table are three legends:

- Legend - Signal Definitions:**
 - Favorable: your patient has a genotype which suggests an improved chance of benefit or a decreased risk of toxicity with this medication.
 - Caution: your patient has a genotype associated with possible undesirable outcomes when using this medication.
 - Warning: your patient has a genotype which confers a significant increase in risk with use of this medication.
 - ⊙ There is no known pharmacogenomic information relevant to this medication.
 - Pharmacogenomic information is associated with this drug, but your patient has a genotype or genotypes for which the composite pharmacogenomic result is neither favorable nor cautionary.
- Legend - Levels of Evidence:**
 - Level 1 - From a well-performed large study including replication, or replicated by two or more large, well-performed studies. Published dosing guidelines or FDA label information likely exists.
 - Level 2 - From at least one well-performed study of at least 100 patients; Or from several small or moderately-sized studies which show consistent results.
 - Level 3 - From a relatively small single study (<100 patients); Or several similarly-executed contradictory studies exist.
- Legend - New Information Available:**
 - ⓘ - This symbol denotes that new patient specific information is available for this medication since physician's last login.

Received 26 April 2012; accepted 12 June 2012; advance online publication 29 August 2012. doi:10.1038/clpt.2012.117



Профессор James P. Evans (США):

«Мы опасаемся, что если мы будем не критичны и наивны в нашем энтузиазме по поводу этих прогрессивных технологий, мы рискуем утратить их ценный потенциал преждевременным внедрением с причинением вреда пациентам, с одной стороны, и ущербом для всей медицинской геномики с другой стороны»

«Самый мощный предсказатель эффективности и безопасности лекарства, зависит от генетики в меньшей степени, чем от правильности применения лекарства у пациентов»

[Genomics. Deflating the genomic bubble.](#)

Evans JP, Meslin EM, Marteau TM, Caulfield T.
Science. 2011 Feb 18;331(6019):861-2.

Комментарий к статье на русском: <http://echo.msk.ru/programs/granit/753546-echo/>



Я не виноват,
это все мой
геном!

STAYSKAL
2000 TAMPA
TRIBUNE

ВЫВОДЫ

- Технологии персонализированной медицины активно используются при проведении КИ, что уже получило регламентацию
- Технологии персонализированной медицины могут использоваться для применения определенных ЛС для определенных категорий пациентов, что позволит повысить эффективность и безопасность фармакотерапии

Технологии персонализированной медицины позволяют «увидеть» за таблеткой человека!

