

Litteratur

1. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* 2000;287:1960-4.
2. Petersen SB, Bohr H, Bohr J et al. Training neural networks to analyse biological sequences. *Trends Biotechnol* 1990;8:304-8.
3. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
4. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
5. Blom N, Sicheritz-Ponten T, Gupta R et al. Prediction of post-translational glycosylation and phosphorylation of proteins from the amino acid sequence. *Proteomics* 2004;4:1633-49.
6. Wise A, Jupe SC, Rees S. The identification of ligands at orphan G-protein coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:43-66.
7. Zambrowicz BP, Turner CA, Sands AT. Predicting drug efficacy: knockouts model pipeline drugs of the pharmaceutical industry. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:563-70.
8. Mertens I, Vandingenen A, Meeusen T et al. Postgenomic characterization of G-protein-coupled receptors. *Pharmacogenomics* 2004;5:657-72.
9. Civelli O, Nothacker HP, Saito Y et al. Novel neurotransmitters as natural ligands of orphan G-protein-coupled receptors. *Trends Neurosci* 2001;24:230-7.
10. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:339-49.
11. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
12. Siegel JM. Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology. *Annu Rev Psychol* 2004;55:125-48.
13. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
14. Mikkelsen JD, Hauser F, deLecea L et al. Hypocretin (orexin) in the rat pineal gland: a central transmitter with effects on noradrenaline-induced release of melatonin. *Eur J Neurosci* 2001;14:419-25.
15. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.
16. Itoh Y, Kawamata Y, Harada M et al. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* 2003;422:173-6.
17. Lee MJ, Thangada S, Liu CH et al. Lysophosphatidic acid stimulates the G-protein-coupled receptor EDG-1 as a low affinity agonist. *J Biol Chem* 1998;273:22105-12.
18. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001;193:255-61.
19. Citron M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:677-85.
20. Selkoe DJ. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Intern Med* 2004;140:627-38.
21. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
22. Walder K, Segal D, Jowett J et al. Obesity and diabetes gene discovery approaches. *Curr Pharm Des* 2003;9:1357-72.
23. Russ A, Stumm G, Augustin M et al. Random mutagenesis in the mouse as a tool in drug discovery. *Drug Discov Today* 2002;7:1175-83.
24. Lasko P. Diabetic flies? Using *Drosophila melanogaster* to understand the causes of monogenic and genetically complex diseases. *Clin Genet* 2002;62:358-67.
25. Ashrafi K, Chang FY, Watts JL et al. Genome-wide RNAi analysis of *Caenorhabditis elegans* fat regulatory genes. *Nature* 2003;421:268-72.

Farmakogenetikregulatoriske aspekter set fra industriens side

Specialkemiker Lars Hansen & projektleder Dorrit Andersen

Novo Nordisk A/S, Måløv

Resume

Den teknologiske udvikling har sammen med den nye viden om det humane genom øget mulighederne for farmakogenetiske analyser af lægemidlers farmakodynamiske egenskaber. Regulatorisk er erfaringerne med den type undersøgelser dog beskedne, og i erkendelse heraf har myndighederne (især i USA) udarbejdet en vejledning (og slet skjult opfordring) til indsamling af farmakogenetiske data i forbindelse med udvikling af nye lægemidler. Farmakogenetiske undersøgelser stiller også nye krav til den etiske godkendelse af lægemiddelafrøvning, og initiativer til fælles terminologi og definition af begrebet farmakogenetik er undervejs. Farmakogenetiske undersøgelser skaber øgede muligheder for hurtigere udvikling af bedre medicin, og der er allerede eksempler på lægemidler, som på denne baggrund er blevet hurtigere registreret. Farmakogenetikken er en udfordring, og myndighederne har sammen med lægemiddelindustrien et fælles ansvar for, at dens potentialer udnyttes til at skabe bedre og sikrere behandling for patienterne.

Farmakogenetik, dvs. anvendelse eller undersøgelse af inter-individuelle variationer i DNA-sekvenser og deres indflydelse på lægemidlers absorption, distribution, nedbrydning og udskillelse (farmakokinetik), på den ene side og virkninger og bivirkninger (farmakodynamik) på den anden side, er ikke direkte reguleret gennem lovgivningen.

Indirekte, derimod, er området tæt reguleret, fordi en klinisk farmakogenetisk undersøgelse omfatter patienter, opbevaring af biologisk materiale (DNA) samt indeholder en genetisk test og afprøvning af et lægemiddel. Farmakogenetiske undersøgelser er derfor helt eller delvist reguleret på flere niveauer:

Nationalt

- Lov om patienters retsstilling, herunder reglerne for selvbestemmelse over biologisk materiale afgivet i forbindelse med behandling, og reglerne for private biobanker.
- Persondataloven.
- Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter.

EU/nationalt

- EU direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til brug hos mennesker. Specielt retningslinjerne for ansøgning om tilladelse til at påbegynde klinisk lægemiddelafprøvning og retningslinjerne for indhentning af tilladelse fra en etisk komité.

Lægemiddeludvikling og markedsføringstilladelse

- EU: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA): »Notice to Applicants« for ansøgning om markedsføringstilladelse i EU.
- USA: Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Applications under prescription drug user fee act November 1997 (PDUFA2).

Særlige registreringsprocedurer

- Kombinationsprodukt af en farmakogenetisk test og et lægemiddel (FDA, medical device user fee modernisation act 2002, MDUFAMA, Office of Combination Products, OCP).
- Sjældne, men dødelige eller svært invaliderende sygdomme (*rare diseases*).
- Sygdomme med udækket medicinsk behov (*unmet medical need*).

Farmakogenetik og klinisk lægemiddelafprøvning

For at belyse de regulatoriske aspekter af farmakogenetikken bedst muligt kan det være praktisk at inddele emnet i to selvstændige, men forbundne processer, en klinisk del (lægemiddelafprøvning) og en registreringsdel (markedsføringstilladelse).

Den kliniske del omfatter planlægning af og tilladelse til gennemførelse af de kliniske studier samt de medfølgende farmakogenetiske analyser. Hvad angår klinisk lægemiddelafprøvning har sammenslutningen af lægemiddelproducenter i EU (EFPIA), USA (PhRMA) og i Japan (JPMA) sammen med myndighederne i EU, USA (FDA) og Japan (MHLW) inden for organisationen International Conference on Harmonisation (ICH) længe arbejdet med standarder for god klinisk praksis (*good clinical practice*, GCP), og i det ny EU-direktiv 2001/20/EF [1] har man regulatorisk grundfæstet denne praksis. I to af vejledningerne til direktivet er der direkte henvisning til farmakogenetik, idet en undersøgelse blandt mange andre muligheder nu også kan kategoriseres som »farmakogenetisk« [2]. Der findes også direkte vejledning til udformning af deltagerinformation og informeret samtykkeerklæring

for lægemiddelafprøvninger indeholdende farmakogenetiske undersøgelser [3].

I sin endelige form skal både undersøgelsesprotokollen, den tilhørende deltagerinformation og informeret samtykkeerklæring godkendes af en etisk komité (eller af et organ med samme kompetencer i lande uden et formaliseret etisk komitéssystem), og det anbefales, at der for de farmakogenetiske undersøgelser udarbejdes en separat deltagerinformation og samtykkeerklæring. Ved denne procedure bliver den etiske komité de facto-regulerende »myndighed« for klinisk-farmakogenetiske undersøgelser, og godkendelsesproceduren bliver naturligt baseret på fortolkning af den nationale lovgivning (i Danmark f.eks. lov om patienters retsstilling, lov om etisk komitéssystem, persondataloven mfl.).

En af udfordringerne i samarbejdet med de etiske komitéer om farmakogenetiske analyser består i at finde en fælles anvendelig sprogform/terminologi til protokoltekst, deltagerinformation og samtykkeerklæring. Moderne genetik er meget præget af molekylærbiologiske fagudtryk, ofte direkte overtaget fra engelsk/amerikansk, så et dansk udtryk med samme betydning kan være vanskeligt at finde. Det er heller ikke lige til at beskrive nøjagtigt og i et tilgængeligt sprog, i hvilken kodet form de genetiske data vil blive opbevaret, dvs. om data er personhenførbare (efter afkodning med randomiseringsnøglen) eller helt anonyme (krypterede). Derfor har arbejdsgruppen for farmakogenetik under det europæiske lægemiddelagentur EMA fremlagt definitioner på en fælles farmakogenetisk terminologi [4], men også EMA har måttet erfare, hvor svært tilgængeligt emnet kan være, og har efterfølgende fundet det nødvendigt at udarbejde en vejledning i, hvorledes definitionerne bør forstås [5].

En harmonisering/konsensus for indplacering af farmakogenetiske analyser i forhold til andre former (formål) for genetest kunne også være nyttig. Det forsvinder ofte i debatten om genetest, at farmakogenetiske analyser ikke drejer sig om at finde sygdomsdisponerende gener, at forudsige eller diagnosticere sygdom hos individer, som ellers tror sig raske. Farmakogenetiske analyser handler derimod om at undersøge nye muligheder for at forbedre behandlingen af allerede sygdomsramte individer med et givent lægemiddel.

De bedste erfaringer med etisk godkendelse af farmakogenetiske analyser i forbindelse med afprøvning af lægemidler opnås, når både protokol, deltagerinformation og samtykkeerklæring indeholder følgende oplysninger: formålet med de farmakogenetiske analyser, beskrivelse af prøvetagningen, beskrivelse af hvordan prøverne er kodet, og hvor de opbevares, hvor prøverne analyseres, hvem, som har ansvar for og adgang til prøverne og dataene, hvor lang tid prøverne opbevares, før de destrueres, og endelig garanti for at patienten til enhver tid kan kræve at få sin prøve destrueret (selvbestemmelsesretten), uden at det påvirker patientens deltagelse i selve lægemiddelafprøvningen. Selvbestemmelsesretten over eget væv, herunder farmakogenetiske prøver (DNA), må anses

for at være et krav i henhold til retningslinjerne for god klinisk praksis ved klinisk lægemiddelfrøvnings [2, 3], og som konsekvens heraf er anvendelse af ikkepersonhenførbare anonyme eller anonymiserede farmakogenetiske prøver i følge den farmakogenetiske terminologi ikke en mulighed i forbindelse med klinisk lægemiddelfrøvnings [4]. En lignende regel om generel selvbestemmelsesret til destruktion eller tilbagekaldelse af afgivet væv i forbindelse med oprettelse af forskningsbiobanker anbefales også i Indenrigs- og Sundhedsministeriets redegørelse om biobanker [6].

Farmakogenetik og lægemiddelregistrering (markedsføringstilladelse)

Her er det formålstjenligt at opdele farmakogenetik i to undergrupper: 1) farmakogenetik, som vedrører lægemidlets farmakokinetiske egenskaber (dvs. absorption, fordeling, nedbrydning og udskillelse), og 2) farmakogenetik, som vedrører lægemidlets farmakodynamiske egenskaber (dvs. effekt/virkning og bivirkninger).

For så vidt angår farmakogenetiske aspekter af farmakokinetikken, er det velkendt, at flere af de enzymssystemer, som har betydning for optagelse og nedbrydning af lægemidler, indeholder naturligt forekommende genetisk variation (f.eks. cytochrom p450-oxidase-systemet og thiopurin-methyltransferase-enzymet), som medfører, at nedbrydningshastigheder varierer fra individ til individ. Oplysninger om et lægemidlets farmakokinetik er indeholdt i enhver produktbeskrivelse og ethvert udviklingsprogram, som indsendes til myndighederne (EMA, FDA) sammen med en registreringsansøgning, og FDA har konkrete vejledninger for dokumentation af genetiske faktorer evt. indflydelse på et lægemidlets farmakokinetiske forhold [7-9].

Oplysninger om en lægemiddelkandidats nedbrydning via de naturligt varierende enzymssystemer indhentes allerede tidligt i den prækliniske del af udviklingsprocessen og kan medvirke til at diskvalificere den for videre klinisk udvikling. De farmakogenetiske aspekter (hvis der er nogen) af farmakokinetikken vil derfor automatisk blive behandlet ved de første møder med myndighederne, inden der gives tilladelse til kliniske forsøg med mennesker. Hos EMA sker det typisk i forbindelse med *scientific advice/protocol assistance meetings* [10] og hos FDA i forbindelse med de formelle møder, som de er defineret i vejledningen for ansøgere under »prescription drug user fee act, PDUFA2« [11].

Så hvad angår »rutinen«, er der ikke de store regulatoriske udfordringer i farmakogenetikken. Det er først, når udviklingsprocessen afviger fra »rutinen«, enten hvis lægemidlet udvikles til en speciel sygdomsgruppe (sygdomsstratificering), eller hvis der indgår individuel dosering (patientstratificering) baseret på en genetisk test, at regulatoriske udfordringer opstår. Erfaringerne er af begrænset omfang, og frem til 2002 var de eneste regulatoriske erfaringer, FDA havde haft med farmakogenetik i forbindelse med første forsøg hos mennesker

(*investigational new drug*, INDs) eller ved registreringsansøgning (*new drug application*, NDA), netop anvendelse af farmakogenetiske test til ekskludering af poor-metaboliser. For perioden 1995-2002 drejer det sig om i alt 50 ansøgninger, af hvilke to tredjedele handlede om CYP450-enzym og resten om transportproteiner [12].

Derimod havde FDA indtil registrering af Herceptin (trastuzumab) [13] ikke set farmakogenetik anvendt i en prospektiv afprøvning af et lægemiddel. FDA er af den opfattelse, at farmakogenetikken som følge af den kolossale teknologiske udvikling rummer store muligheder for hurtigere udvikling af bedre medicin, men FDA har samtidig erkendt, at der i medicinalindustrien hersker stor usikkerhed om, hvorledes farmakogenetiske data (som en ny type data) skal afrapporteres, og hvorledes sådanne data bliver bedømt/anvendt af myndighederne.

Derfor har FDA taget initiativ til en vejledning [14] i afrapportering af farmakogenetiske data og herunder defineret en proces, som også indeholder mulighed for frivillig rapportering (*voluntary genomic data submission*, VGDS). Som et led heri nedsætter FDA en tværorganisatorisk arbejdsgruppe (*interdisciplinary pharmacogenomics review group*, IPRG) med det formål at opnå erfaring i fortolkning af farmakogenetiske data i fortrolig dialog med industrien. Under høringsrunden hos industrien blev der specielt udtrykt usikkerhed om IPRG-organets mandat og om delvis uklare procedurer for, hvorledes frivilligt indsendte data bliver behandlet af FDA. Blandt andet var det vigtigt at undgå en »musefælde«-klausul, hvis der skulle opstå uenighed om fortolkning af data. Vejledningen er nu til revision og er netop udkommet i sin endelige version i marts 2005.

Et eksempel på FDA's øgede opmærksomhed på genetiske forholds betydning for lægemidlets farmakodynamiske egenskaber fremgår også af deres seneste vejledning til klinisk evaluering af postklimakteriel behandling [15]. Heri henledes opmærksomheden på de naturligt forekommende trombofile varianter i koagulationsfaktor V (faktor V_{Leiden}), og samtidig udsender FDA vejledning i udvikling af standardiserede analyser (genetiske) for samme faktor V-variant [16].

Særlige registreringsprocedurer

Kombinationsprodukter

Kombinationsprodukter [17, 18] af lægemiddel og en farmakogenetisk test udvikles typisk til identifikation og behandling af en særlig modtagelig sygdomsundergruppe (sygdomsstratificering). Dette åbner mulighed for at fremrykke myndighedernes behandling af en registreringsansøgning under *rare disease-* og *fast track*-programmerne [18, 19]. Som en farmakogenetisk del af et kombinationsprodukt kan en gentest blive beskyttet af et patent, men patentet vil så kun dække indikationen (dvs. sygdomsstratificeringen), som lægemiddelkomponenten (defineret ud fra primære virkningsmekanisme, *primary mode of action*) af kombinationsproduktet er indregistreret med.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Endnu en regulatorisk nuance er mulighederne for med udvikling af en farmakogenetisk test at forlænge et eksisterende lægemiddelpatent ved at ansøge om markedsførings-tilladelse som et »nyt« kombinationsprodukt med en ny indikation defineret vha. den farmakogenetiske test som en undergruppe af den tidligere indikation.

Nye udfordringer

Det er i myndighedernes interesse, at der udvikles nye og bedre lægemidler til nationens borgere, og det er i industriens interesse at komme hurtigt på markedet med nye lægemidler. Det er myndighederne, som udsteder markedsføringstilladelser, og det er industrien, som udvikler nye lægemidler. For at stimulere udviklingen af nye lægemidler har myndighederne åbnet mulighed for hurtigere opnåelse af markedsføringstilladelser i forbindelse med *rare disease*- [19] og *fast track*- [20] programmerne, som muliggør en kortere og dermed besparende klinisk udviklingsfase baseret på fase 2-studier med et begrænset antal patienter. Markedsføringstilladelsen gives dog på betingelse af, at ansøgeren efter markedsføringen gennemfører resten af det normale kliniske udviklingsprogram, typisk et fase 3/4-program med flere patienter. Det er især i denne sammenhæng, at farmakogenetikken er den store udfordring for industrien, idet den kan anvendes til at inddele en sygdom i flere diagnostiske undergrupper (sygdomsstratificering), hvis det viser sig under den kliniske udvikling, at en af undergrupperne er særlig modtagelig for behandling med lægemiddelkandidaten. Ved at definere en sygdomsundergruppe, der har god behandlingseffekt, kan farmakogenetikken således kvalificere lægemidlet til registreringsproceduren for *rare disease* som følge af et lavt antal patienter eller *fast track*, fordi lægemidlet efter den farmakogenetiske underinddeling af sygdommen nu opfylder et hidtil udækket medicinsk behov hos en sygdomsgruppe (indikation). Ofte nævnte positive eksempler på lægemidler, som man har opnået markedsføringstilladelse til efter *fast track*-proceduren ved brug af en farmakogenetisk test er Herceptin (trastuzumab) og Erbitux (cetuximab) til behandling af undergrupper af henholdsvis metastaserende brystkræft med højt udtrykt *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2)-protein og metastaserende tyktarmskræft med højt *human epidermal growth factor* (HER)-protein. Markedsføringstilladelsen til disse lægemidler er således betinget af en parallel markedsføring af myndighedsgodkendte (validerede) diagnostiske test Herceptest og EGFRpharmDx til påvisning af henholdsvis højt HER2-protein og HER-protein [21].

At en farmakogenetisk strategi kan være vigtig for fremtidens lægemiddeludvikling, illustreres også af et aktuelt eksempel med lægemidlet Iressa (gefitinib) til behandling af ikke-småcellet lungkræft, hvortil der ligesom for Herceptin og Erbitux er opnået markedsføringstilladelse efter *fast-track*-proceduren, dvs. at registreringen er baseret på et relativt begrænset antal patienter (fase 2-data). Ved det opfølgende fase

4-program bevirkede behandling med Iressa mod forventning ingen bedring i overlevelsen, og myndighederne har nu markedsføringstilladelsen til revurdering [22]. Samtidigt viste farmakogenetiske studier med Iressa, at en undergruppe af patienterne med aktiverende mutationer i receptoren for epidermal vækstfaktor faktisk havde en signifikant bedre overlevelse end patienter uden disse mutationer [23]. Med »rettidig omhu« dvs. en strategi for en farmakogenetisk validering af *target* (epidermal vækstfaktorgenet fra tumorerne) i den kliniske udviklingsplan/forretningsplan kunne sådanne negative resultater muligvis have været undgået. Erfaringerne fra udviklingsprogrammet for Tarceva (erlotinib hydrochlorid), ligeledes en hæmmer af EGF-receptorkinasen, som også for nylig er blevet godkendt af FDA med samme indikation ikkesmåcellet lungcancer, understreger betydningen af farmakogenetisk validering af *target*. Her fandtes, at en undergruppe af patienterne med højt EGF-receptorindhold (10%), kvantiteret med EGFR PharmDx-analysen, at have en bedre overlevelse end EGF-receptor-negative (24). Oplysninger fra FDA's hjemmeside antyder, at producenten (indehaveren af markedsføringstilladelsen) af Iressa nu er i tæt dialog med myndighederne om en farmakogenetisk (backup) strategi baseret på lignende analyser af EGF-receptorindholdet for dermed muligvis at sikre en fortsat markedsføring af Iressa [25].

Korrespondance: Lars Hansen, Novo Nordisk A/S, Novo Nordisk Park, DK-2760 Måløv. E-mail: larh@novonordisk.com

Antaget: 21. marts 2005

Interessekonflikter: Artiklens indhold er et resultat af forfatternes arbejde og udtrykker ikke officielle synspunkter fra Novo Nordisk A/S eller selskabets filialer.

Litteratur

1. Europa-parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001, om indbyrdes tilnærmelse af medlemstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler. De Europæiske Fælleskabers Tidende 2001:L121/34-L121/41.
2. Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm> /okt. 2004.
3. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use. <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm> /okt. 2004.
4. www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf /okt. 2004.
5. www.emea.eu.int/pdfs/human/pharmacogenetics/384204en.pdf /okt. 2004.
6. Redegørelse om biobanker. Forslag til retlig regulering af biobanker indenfor sundhedsområdet. www.im.dk/publikationer/biobanker/biobanker.pdf /okt. 2004.
7. Guidance for industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies – study design, data analysis, and recommendations for dosing and labelling. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm /okt. 2004.
8. Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact for dosing and labeling. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm /okt. 2004.
9. Guidance for industry. Population pharmacokinetics. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm /okt. 2004.
10. EMEA guidance for companies requesting scientific advice (SA) and protocol assistance (PA). www.emea.eu.int/pdfs/human/sciadvic/426001en.pdf /okt. 2004.
11. Guidance for industry: Formal meetings with sponsors and applicants for PDUFA products. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm /okt. 2004.

12. FDA fosters pharmacogenomics. www.bio-itworld.com/archive/061202/horizons_lesko.html /okt. 2004.
13. Package insert Herceptin (Trastuzumab) Genetech, Inc. www.fda.gov/cder/foi/label/2000/trasgen020900LB.htm /okt. 2004.
14. Guidance for industry. Pharmacogenomic data submissions. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm /okt. 2004.
15. Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms-recommendations for clinical evaluation. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm /okt. 2004.
16. Guidance for industry and FDA staff. Class II special controls guidance document: Factor V Leiden DNA mutation detection systems. www.fda.gov/cdhr/oivd/guidance/1236.pdf /okt. 2004.
17. Definition of a combination product. www.fda.gov/oc/combo/definition.html /okt. 2004.
18. Definition of primary mode of action for combination products. www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04-10447.pdf /okt. 2004.
19. Accelerated evaluation of products indicated for serious diseases (life threatening or heavily disabling diseases) www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/049596en.pdf /okt. 2004.
20. Guidance for industry. Fast track drug development programs-designation, development, and application review. www.fda.gov/cber/gdlns/fsstrk.pdf /okt. 2004.
21. Hansen L. Biomarkører: medicinsk tradition og fagre nye verden. *Ugeskr Læger* 2005;167:2183-5.
22. FDA Statement on Iressa. www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01145.html /okt. 2004.
23. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
24. Tarceva™ label. www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021743lbl.pdf /dec. 2004.
25. Iressa.CORE. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4095S2_01_03_AstraZeneca-Clinical-Relevance.ppt /feb. 2005.

Genomisk sygdomsklassifikation

Professor Torben F. Ørntoft

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling

Vi er ved at opnå en stadig større indsigt i de molekylære mekanismer og forhold ved en række sygdomme. Dette skyldes tre vigtige forhold: vor viden om gener, vor viden om molekylær cellebiologi (herunder *pathways*), og de teknologiske fremskridt i de seneste fem år.

Vor viden om gener og strukturen af det humane genom er blevet massivt forbedret igennem de seneste få år. Vi kan ved hjælp af matematiske (bioinformatiske) algoritmer beregne, hvornår der synes at være et gen på de næsten uendelig lange DNA-streng, som indeholder vore nedarvede informationer. Mange af disse gener er nye – men homologe til kendte gener og kan derfor tildeles en formodet funktion – som ofte er rigtig, men som til gengæld også kun er en del af de funktioner, som et givet gen har. Der mangler stadig viden om de funktionelle aspekter af de enkelte gener, men det er til en vis grad overkommeligt at indhente denne, da vi nu regner med, at der kun er ca. 30.000 af disse, hvoraf de 6.000-8.000 allerede er beskrevet i større eller mindre detaljer.

Fra en sygdomsmæssig synsvinkel er det klart, at vi behøver yderligere viden for at kunne forstå de enkelte geners rolle i sygdomme. Dette gælder især for almindelige sygdomme såsom f.eks. astma, hjertesygdomme og kræft, hvor visse mekanismer synes at være klarlagt, men langt fra nok til at vi kan forstå, hvad der sker på det molekylære plan, når sygdomme opstår.

Vor viden om molekylær cellebiologi bliver her vigtig, idet vi har behov for at forstå de cellulære, regulatoriske mønstre,

når sygdom opstår. Man kan vel egentligt ikke tale om, at cellen er syg, men snarere om, at den udfører uhensigtsmæssige procedurer i forhold til individets sundhed. Mange *pathways* og cellulære funktioner er relevante under visse cellulære omstændigheder, men ikke under andre. Dette kan eksemplificeres ved en cancercelle, der deler sig som alle andre celler, men på en u hæmmet måde. Ligeledes kan det påpeges, at immunceller udfører delvist normale funktioner ved allergiske/autoimmune reaktioner – men der mangler betydningsfulde kontrolfunktioner til at bremse visse uhensigtsmæssige processer i cellerne.

På basis heraf kan det konkluderes, at det er af afgørende betydning at forstå den normale celledens molekylære signalveje for at kunne udlede noget om syge celler. Et samspil mellem studier af normale celler og afsporede celler vil være nyttigt for at få et dybere indblik i: 1) Hvad er formålet med de cellulære processer, der er iværksat? 2) Hvilken kontrolmekanisme glippede og resulterede i sygdommen? I eksemplet med cancer kunne man forestille sig, at et enkelt temporært udtrykt kontrolgen inaktiveres, hvorved en lang række processer sættes i gang. Det, man umiddelbart finder ved at undersøge processerne i cancercellen, er de senere afledte effekter – og måske ikke den mekanisme, der ledte til sygdommen.

I en medicinsk sammenhæng er det således ikke sikkert, at vi kan finde årsagen til en given sygdom – men kan vi forstå, hvordan de celler, der skaber sygdommen, er aktive, hvilke netværk og hvilke *pathways*, de betjener sig af, er vi kommet et langt stykke. Ved at anvende vor viden om den afsporede celledens funktioner, kan vi designe nye lægemidler, der kan bremse dens afvigende funktioner og dermed bringe den tilbage på rette spor eller slå den ihjel. Det sidste foregår relativt ublodigt ved anvendelse af apoptose (programmeret celledød – som foregår mange millioner gange daglig hos det enkelte individ).