

## ارائه مدل مفهومی مرتبط با پیچیدگی‌های پیش‌روی فارماکوژنومیکس در ایران: پژوهشی کیفی - کاربردی بر اساس مولفه‌های سیاست ملی دارویی

نیره آیتی<sup>۱</sup> (Ph.D Candidate)، منیره افضلی<sup>۱</sup> (Ph.D)، ماندانا حسن‌زاد<sup>۲،۳</sup> (Ph.D)، عباس کبریانی‌زاده<sup>۴</sup> (Ph.D)، علی رجب‌زاده<sup>۵</sup> (Ph.D)، شکوفه نیکفر<sup>۱،۴\*</sup> (Ph.D- MPH)

۱- گروه اقتصاد و مدیریت دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵- گروه مدیریت صنعتی، دانشکده مدیریت و اقتصاد، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۳/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۲۴

shekoufeh.nikfar@gmail.com

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۸۲۶۰۶

### چکیده

هدف: عملیاتی نمودن فارماکوژنومیکس اثرات آشکار بر جنبه‌های بالینی، اقتصادی و نظارتی در نظام سلامت داشته و چالش‌هایی را در زمینه دسترسی به وجود می‌آورد؛ لذا، نیاز به تدوین استانداردهای علمی-عملکردی با عنایت به مولفه‌های سیاست ملی دارویی احساس می‌شود. هدف مطالعه حاضر، یافتن پیچیدگی‌های مرتبط با عملیاتی نمودن فارماکوژنومیکس در ایران و ارائه مدل مفهومی مبتنی بر شواهد جهت استفاده در تدوین بسته سیاستی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر، یک مطالعه کیفی - کاربردی با روش سیستمی نرم می‌باشد. در گام اول مطالعه مرور دامنه به روش جستجوی نظام‌مند با هدف شناخت تجربیات سایر کشورها انجام گردید. گام دوم چالش‌های یافت شده با رویکرد توسعه و تحلیل گزینه‌های راهبردی و سپس تدوین نقشه‌های شناختی در پل متخصصین بررسی، سطوح ارتباطی با مدل‌سازی ساختاری-تفسیری شناسایی و ذی‌نفعان مرتبط یافت شد. در گام سوم، مدل مفهومی با کمک اطلاعات حاصل از گام‌های قبلی ترسیم گردید. یافته‌ها: در جست‌وجوی سیتما تیک ۸۲ مطالعه جهت آنالیز کیفی برگزیده شد. چالش‌های مورد اشاره، که بعداً به تایید متخصصین رسید، شامل مطالعات بالینی، مطلوبیت بالینی تست‌ها و اعتبارسنجی بیومارکرها در مولفه اثربخشی/ایمنی، قیمت، بیمه و مطالعات ارزیابی اقتصادی در مولفه قابلیت پرداخت، دسترسی فیزیکی، تدوین ضوابط و مدیریت ذی‌نفعان در مولفه دسترسی و در نهایت آموزش، تدوین گایدلاین‌ها، پذیرش بیمار، تکنولوژی اطلاعات، پایه‌گذاری عملیاتی و مخاطرات اخلاقی/قانونی/اجتماعی در مولفه مصرف منطقی بود. در این میان، بیش‌ترین شاخص نفوذ مرتبط با مطلوبیت بالینی بیومارکرها نشان داده شد. ذی‌نفع اصلی، در قالب متولی و مشتری، وزارت بهداشت بود. موارد فوق و جایگاه هر یک در مدل مفهومی ترسیم گردید.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر، اولین مطالعه‌ای می‌باشد که با کمک روش سیستمی نرم اقدام به شناسایی پیچیدگی‌های دینامیکی به دنبال به‌کارگیری فارماکوژنومیکس با رویکرد سیاست ملی دارویی نموده است. نتایج این مطالعه می‌تواند پایه تدوین اولین بسته سیاستی مبتنی بر شواهد در ایران و سایر کشورهای در حال توسعه باشد.

واژه‌های کلیدی: فارماکوژنومیکس، پزشکی فردمحور، ایران، سیاست ملی دارویی، روش سیستمی نرم، سیاست سلامت

### مقدمه

اصولی پزشکی فردمحور، به ارتباط میان استراتژی‌های درمان دارویی با ویژگی‌های ژنتیکی و ملکولی افراد پرداخته تا با پیش‌بینی پاسخ دارو در بدن فرد، با کمک تست‌های تشخیصی بایومارکر مربوطه، کارایی درمان افزایش یابد [۳،۲]. درمان بر

پزشکی فردی علمی است که تفاوت‌های فردی، ژنتیکی و ملکولی، را با پاسخ به مداخلات درمانی مرتبط می‌سازد [۱]. فارماکوژنومیکس (Pharmacogenomics)، به عنوان شاخه

## مواد و روش‌ها

گستره پژوهش و روش ما در انجام کار: پژوهش حاضر، یک مطالعه کیفی - کاربردی بوده و از طریق شناخت سیستم و روش سیستمی نرم (Soft system methodology) اقدام به بررسی چالش‌های دینامیکی نموده است. تفکر سیستمی روشی جهت آزمون تئوری‌های انسانی پیچیده جدید در جامعه، با بررسی ارتباط میان عناصر، بوده و هسته اصلی آن مدل مفهومی می‌باشد. و این اساس انتخاب روش سیستمی نرم جهت انجام مطالعه حاضر بوده است. گام‌ها در روش سیستمی نرم به شرح زیر می‌باشد:

۱. گام اول، ورود به وضعیت مساله‌ساز تعریف شده در این مرحله فضای عمومی مساله تشریح می‌گردد. این مرحله در جهت پاسخ‌گویی به اولین هدف مطالعه، یعنی استخراج و اولویت‌بندی چالش‌های مرتبط با مولفه‌های سیاست ملی دارویی، اثربخشی و ایمنی، قابلیت پرداخت، دسترسی و مصرف منطقی دارو، در عملیاتی نمودن فراماکرونومیکس می‌باشد. در این مرحله جهت انجام جستجوی نظام‌مند از روش مرور دامنه (Scoping Review) با روش جست‌وجوی سیستماتیک در منابع علمی استفاده گردید. مطالعه مرور دامنه کمک می‌نماید تا با ارزیابی متون پیشین به سوالات ذی‌نفعان به صورت مشخص و دسته‌بندی شده پاسخ داده شود [۱۶]. منابع علمی بررسی شده شامل PubMed، Google Scholar، ISI Web of Knowledge، Scopus، Embase بوده و جست‌وجو در بازه زمانی ابتدا تا انتهای سال ۲۰۲۰ انجام گشت. نتایج این مرحله مبنای گام‌های بعدی قرار گرفت. چالش‌های یافت شده به عنوان عناصر اولیه مطالعه (Primary PE-Elements) در چهار دسته اثربخشی/ایمنی، قابلیت پرداخت، دسترسی و مصرف منطقی دارو طبقه‌بندی گردید.

۲. گام دوم، مقایسه با جهان واقعی یا زمینه مورد بررسی (ایران)

این مرحله جهت ساختاردهی به بحث در زمینه مورد بررسی، ایران، طراحی شده است. هدف از این مرحله، تایید و بومی‌سازی چالش‌های یافت شده در گام پیشین توسط متخصصین و در زمینه کشور ایران است. هم‌چنین طی این مرحله ارتباط چالش‌ها و پیچیدگی سیستم بررسی شده و ذی‌نفعان شناسایی گردیدند.

۲.۱. گام دوم - مرحله اول - بررسی PE در زمینه کشور ایران: در این مرحله چالش‌های فعال یافت شده در گام قبل با رویکرد توسعه و تحلیل گزینه‌های راهبردی (Strategic Option Development and Analysis- SODA) و سپس تدوین نقشه‌های شناختی فردی (Individual Cognitive

مبنای فراماکرونومیکس عموماً به علت به کاهش هزینه کلی درمان، وابسته به شیوع بیماری، حضور بیومارکر و قیمت تشخیصی همراه، به عنوان یک استراتژی هزینه-اثربخشی شناسایی می‌شود [۵،۴]. در نتیجه، دانشی مورد توجه و رو به گسترش در جهان و حتی کشورهای در حال توسعه با سیستم‌های درمانی شکنده و درآمد پایین، نظیر ایران، می‌باشد [۱۰-۶].

این حوزه با داشتن جوانب متعدد، ذی‌نفعان در بخش‌های مختلف نظام سلامت و عدم قطعیت‌های بی‌شمار، می‌تواند تاثیرات قابل توجهی بر جنبه‌های بالینی، اقتصادی و دسترسی در توسعه یک مداخله دارویی جدید به همراه تست تشخیصی مرتبط داشته و به دنبال آن چالش‌های دینامیکی در اجرا و دسترسی را ناشی گردد [۸]. لذا، داشتن استانداردهای علمی - عملکردی مناسب همگام با مولفه‌های سیاست ملی دارویی، شامل اثربخشی و ایمنی، قابلیت پرداخت، دسترسی و موجودیت فیزیکی و در نهایت مصرف منطقی دارو، الزامی می‌نماید. نبود برنامه‌های عملکردی دانش محور جهت دسترسی کارا و پایدار، موجب شده است تا توسعه فراماکرونومیکس در کشورهای در حال توسعه با درآمد کم یا متوسط نظیر ایران، در مقایسه با کشورهای پیشرفته، با کندی روبه‌رو باشد [۱۲،۱۱]. در نتیجه این امر، مطالعاتی در کشورهای عموماً توسعه‌یافته، نظیر انگلیس و کانادا، و هم‌چنین کشورهای در حال توسعه، نظیر کشورهای جنوب شرقی آسیا، جهت یافتن چالش‌های پیش رو در زمینه نظام سلامت متمرکز، انجام گردیده تا بتواند برنامه‌ای سیاستی - عملکردی در حوزه فراماکرونومیکس طراحی نماید [۱۳-۱۵].

بر اساس بررسی انجام گردیده در قالب مرور دامنه، تاکنون مطالعه‌ای جهت یافتن پیچیدگی‌های پیش‌روی عملیاتی نمودن فراماکرونومیکس در کشور ایران و یا حوزه آسیای میانه انجام نشده و این اولین مطالعه‌ای است که با هدف استخراج و اولویت‌بندی چالش‌های مرتبط با مولفه‌های سیاست ملی دارویی، Efficacy، Access and Availability، Rational use و Affordability، در عملیاتی نمودن فراماکرونومیکس و ارائه مدلی مفهومی برای ورود به وضعیت مساله‌ساز و شناخت بهتر شبکه پیچیده از چالش‌های دینامیکی بالقوه و ذی‌نفعان متعدد طراحی شده است. اطلاعات حاصل از این مطالعه می‌تواند پایه اولین برنامه عملکردی ملی در حوزه اجرایی‌سازی فراماکرونومیکس بوده و مورد استفاده در سایر کشورهای در حال توسعه با نظام دارویی مشابه ایران باشد.

متخصصین مرحله قبل، با ضریب دو، و داروسازانی بودند که دارای شناخت اولیه از فارماکوژنومیکس بوده (بر اساس خود اظهاری) و در فراخوان اعلامی در نمایشگاه ایران فارما مهر ماه ۱۳۹۸ داوطلب پاسخ‌دهی به پرسش‌نامه بودند. برای گروه دوم ضریب تاثیر یک در نظر گرفته شد.

۲. تحلیل: پس از دسته‌بندی پاسخ‌ها، کدگذاری داده‌ها با کمک الگوهای زیرساختی انجام گردید. کلیدواژه‌ها به جهت اعتباربخشی به نتایج به دو دسته کلید واژه جامع (منظر کلی) و کلید واژه جزئی (منظر جزئی) تقسیم‌بندی گردید. سپس کلید واژه‌های خرد به کدهای عددی تبدیل گردیده، بر اساس مشابهت مفهومی در دسته‌های مختلف قرار گرفته و با حروف بزرگ انگلیسی نشان داده شدند. کدها بر اساس تکرار بررسی گردیده و کدهایی با تکرار بیش‌تر به عنوان پاسخ صحیح انتخاب و کدها با تکرار کم‌تر از میانه تعریف شده حذف شدند.

۳. ایجاد مدل مفهومی: گام‌های قبلی در جهت پاسخ‌گویی به گام سوم مطالعه یعنی طراحی مدل‌سازی مفهومی چالش‌های دینامیکی ایجاد شده به دنبال عملیاتی نمودن فارماکوژنومیکس، با در نظر گرفتن تمامی ذی‌نفعان و زوایای مرتبط، انجام گشته است. مرحله ایجاد مدل مفهومی یک مرحله کلیدی در SSM می‌باشد [۱۹] و در آن از نتایج حاصل از کاتوو به عنوان راهنما در شروع طراحی استفاده گردید. مدل مفهومی نشان‌دهنده یک سیستم متشکل از مفاهیم است؛ که به افراد کمک می‌کند تا نسبت به موضوع، شناخت بهتری پیدا کنند. ترسیم مدل مفهومی با بررسی ارتباطات با پرسش‌نامه‌های نیمه‌باز و نقشه‌های شناختی انجام گشت. مدل مفهومی انتخاب شده ترکیبی از مدل نمودار ون و ارتباط مربع‌ها می‌باشد که در واقع چالش‌ها در سه بخش زیر مجموعه یک‌دیگر قرار می‌گیرند که هم ارتباط زیر مجموعه‌ای را نشان می‌دهد و هم ارتباط بین چالش‌هایی را که در یک مجموعه و یا بین دو مجموعه هستند را با مدل ارتباط مربعی به نمایش می‌گذارد.

## نتایج

۱. نتایج گام اول، مطالعه مروری دامنه به روش جست‌وجوی سیستماتیک  
طی جست‌وجوی سیستماتیک ۹۸۵ مطالعه یافت گردید که پس از حذف موارد تکراری ۷۹۵ مطالعه باقی ماند. از این تعداد به ترتیب ۱۶۱، ۱۰۷ و ۸۲ مطالعه در غربال‌گری عنوان، خلاصه مقاله و متن کامل انتخاب گردید. نتایج جست‌وجوی سیستماتیک در شکل ۱ و در غالب نمودار PRISMA نشان داده شده است.

Map) در پنل متخصصین بررسی و تایید گردید. این روش، که نظیر آن در تحقیق Eden و همکاران آمده است [۱۷]، جهت یافتن دیدگاه بنیادی متخصص (personal construct system) در ارتباط با مسائله آشفته با ذی‌نفعان گسترده می‌باشد. سپس نقشه شناختی کلی بر اساس نقشه‌های فردی و توسط نرم‌افزار Decision Explorer XML (ورژن دمو) طراحی و آنالیز گردید. معیارهای انتخاب متخصصین در این مرحله (i) داشتن PhD و حداقل ده سال سابقه کار مرتبط با ژنتیک، فارماکوژنتیک و یا سیاست‌گذاری در حوزه دارو، (ii) داشتن زمینه علمی و یا تحقیقات در حوزه فارماکوژنومیکس و (iii) داشتن سابقه اجرایی/مدیریتی در حوزه دارو در پنج سال گذشته بوده است. انتخاب متخصصین با توجه به کوچک بودن جامعه هدف ابتدا به روش گلوله برفی (Snowball Method) و سپس انتخاب زنجیره‌ای ۵۰٪ لیست انجام گرفت. در روش گلوله برفی ابتدا یک یا تعدادی متخصص با داشتن تمامی شروط مورد نظر انتخاب شده و سپس هر فرد، فرد دیگری را که در این حوزه صاحب نظر می‌باشد انتخاب می‌نماید. این فرایند در جلسه‌ای در گروه اقتصاد و مدیریت دارو تهران در تاریخ ۱۶ تیر ۱۳۹۸ انجام گردید.

۲،۲. گام دوم - مرحله دوم - شناسایی ارتباطات، بررسی پیچیدگی و بهبود تفسیرپذیری: در این مرحله از آنالیز تصمیم‌گیری چندمعیاره (Multi-criteria decision analysis - MCDA)، روش مدل‌سازی ساختاری-تفسیری (Interpretive Structural Modeling) استفاده گردید. طی این مرحله سه ماتریس دسترس‌ناهایی ترسیم شده و تجزیه و تحلیل میزان نفوذ و وابستگی (نمودار MICMAC) انجام شد.

۲،۳. گام دوم - مرحله سوم - فرموله نمودن تعاریف بنیادین از فعالیت هدفمند:

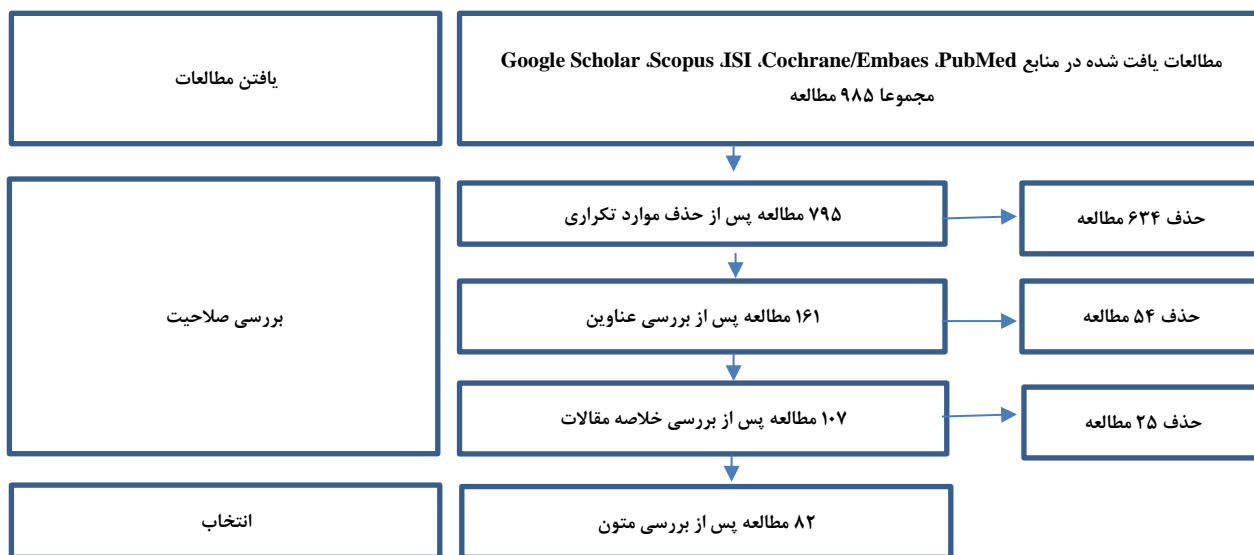
در گام دوم، مرحله سوم از فرموله نمودن تعاریف بنیادین جهت شرح شفاف ماهیت فعالیت هدفمند (به کارگیری فارماکوژنومیکس در ایران) استفاده گشته است [۱۸]؛ که شامل مشتریان (Customers)، نقش‌آفرینان (Actors)، فرایند تبدیل (Transformation)، جهان‌بینی (World View)، مالک (Owner) و محدودیت‌ها (Environmental Constraints) می‌باشد. عناصر اول از طریق پرسش‌نامه باز (به شرح زیر) و عنصر آخر (محدودیت‌ها) از طریق مطالعه مرور دامنه در گام اول یافت شده است.

گام‌های اصلی در آنالیز کاتوو گردآوری داده‌ها و سپس تحلیل بوده که به شرح زیر انجام گردید:

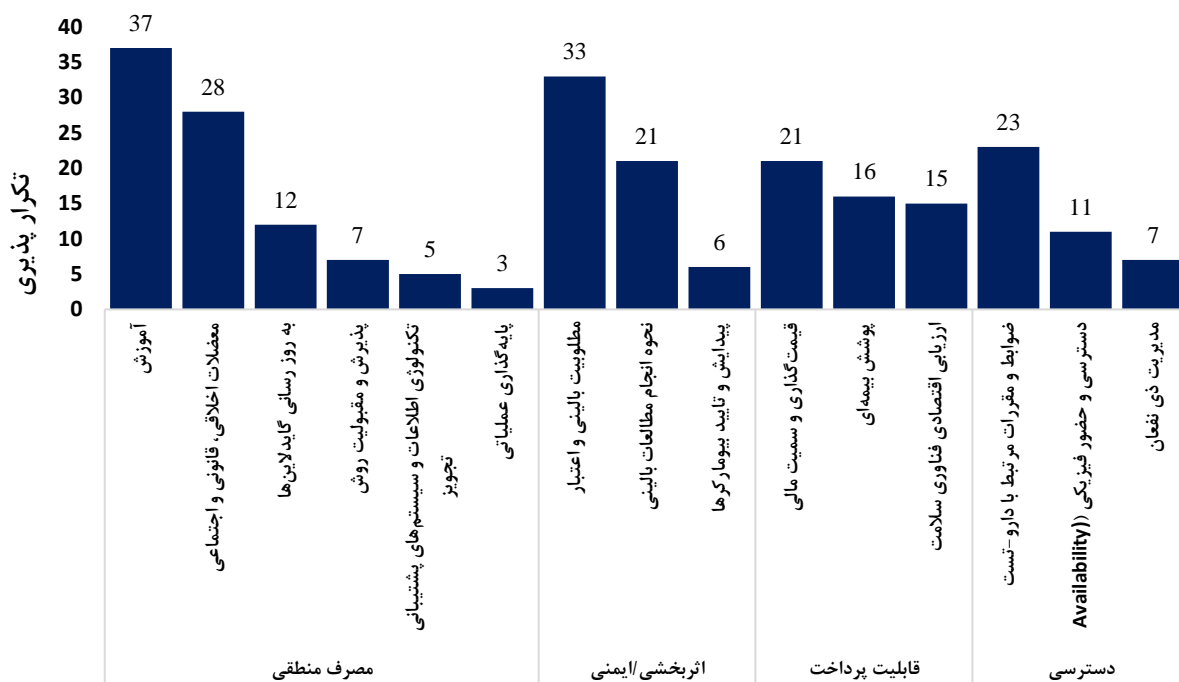
۱. گردآوری داده‌ها: داده‌ها توسط پرسش‌نامه جمع‌آوری شده و در اکسل آنالیز گردید. پاسخ‌دهندگان شامل

اساس مولفه‌های سیاست ملی دارویی یافت شد؛ که در شکل ۲ به آن‌ها و همچنین فراوانی هر یک در مطالعات منتخب اشاره شده است. بیش‌ترین فراوانی در مولفه مصرف منطقی (۳۸٪) و در زیرگروه‌های چالش‌های اخلاقی/اجتماعی/قانونی و آموزش یافت گردید. پس از آن به ترتیب مولفه‌های اثربخشی/ایمنی (۲۴٪)، قابلیت پرداخت (۲۱٪) و سپس دسترسی (۱۷٪) بیش‌ترین فراوانی را به خود اختصاص دادند.

۲ مطالعه برگزیده بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۹ منتشر شده و بیش‌ترین فراوانی مطالعات در سال ۲۰۱۳ (۱۱٪) بوده است. بیش‌ترین تعداد مطالعات از کشور آمریکا (۴۲٪)، اتحادیه اروپا (۲۹٪) و کشور انگلیس (۹/۷۵٪) بوده است. همه مطالعات انتخاب شده به نحوی به چالش‌های پایه‌گذاری و رگولاتوری به دنبال ورود فارماکوژنومیکس اشاره نموده‌اند. بر اساس این مطالعه مروری دامنه، ۱۵ دسته چالشی در ۴ گروه اصلی بر



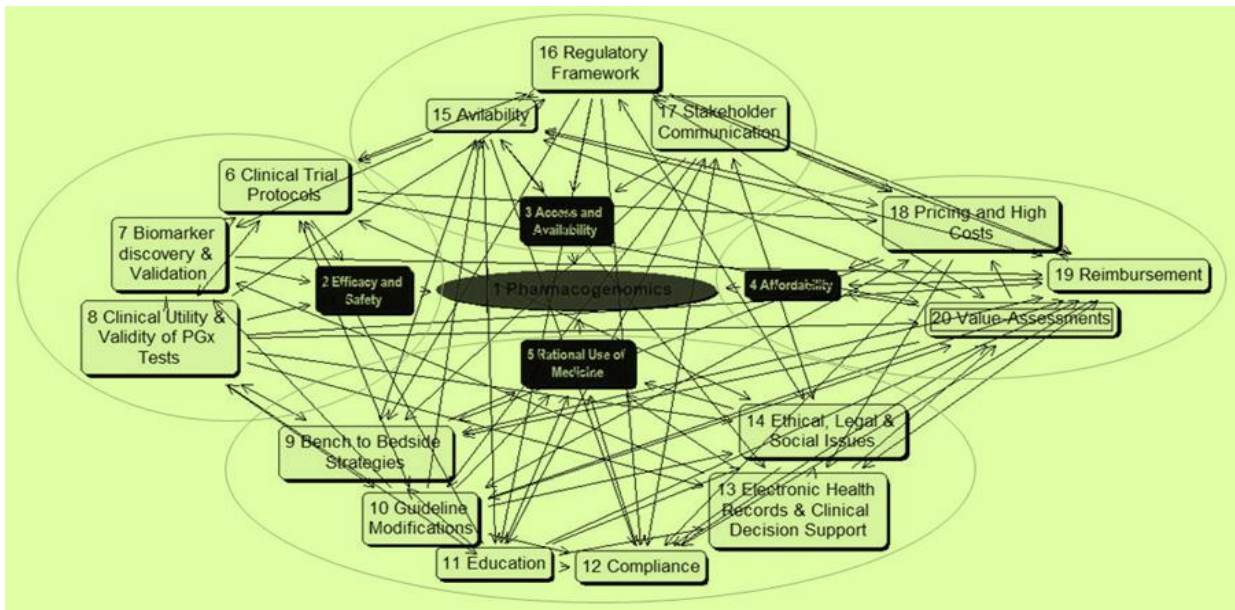
شکل ۱. نمودار PRISMA



شکل ۲. فراوانی چالش‌های یافت شده در هر مولفه سیاست ملی دارو

مدرک تکمیلی مدیریت و اقتصاد دارو و سابقه سیاست‌گذاری در حوزه دارو بودند. همه افراد در کارگاه دو ساعته و جلسه آموزش تکمیل نقشه شناختی/پرسش‌نامه یک ساعته شرکت نموده و از میان آن‌ها ۷ نفر نقشه/پرسش‌نامه تکمیل شده را تحویل دادند. بر اساس نقوش شناختی فردی، نقشه شناختی جمعی، شامل نقاط و ارتباطات، تهیه شده که در شکل ۳ نشان داده شده است. مشخصات نقشه شناختی نشان داده شده در شکل ۳، در جدول ۱ آورده شده است.

۱.۲. نتایج گام دوم، مرحله اول، نقشه شناختی و پرسش‌نامه بر اساس روش گلوله برفی ۱۸ متخصص یافت شده که از میان آن‌ها ۹ نفر به صورت رندوم انتخاب گردید. نسبت مرد به زن در میان آنان، ۱ و متوسط سن ۴۸/۶ بوده است. از میان افراد انتخاب شده ۸ نفر (۸۸٪) در کارگاه SODA شرکت نموده که همگی آن‌ها سابقه پژوهش در حوزه پزشکی فردی و/یا فارماکوژنومیکس داشته‌اند. متخصصین شامل ۳ نفر (۳۷/۵٪) پزشک با مدرک تکمیلی ژنتیک و ۵ نفر (۶۲/۵٪) داروساز با



شکل ۳. نقشه شناختی جمعی (راهنما: نقشه شناختی بالا نه با هدف خوانده شدن، بلکه جهت نشان دادن شبکه پیچیده چالش‌های پیش‌رو و ارتباطات آن‌ها طراحی گردیده است).

### ۲.۲. نتایج گام دوم، مرحله دوم، MCDA

در گام دوم، مرحله دوم، جهت بررسی تاثیرپذیری و نفوذ چالش‌ها در فارماکوژنومیکس، از روش مدل‌سازی ساختاری-تفسیری (Interpretive Structural Modeling) استفاده گردید. طی این مرحله یک ماتریس دسترسی اولیه ۱۶ در ۱۶ ترسیم شد (شکل ۴).

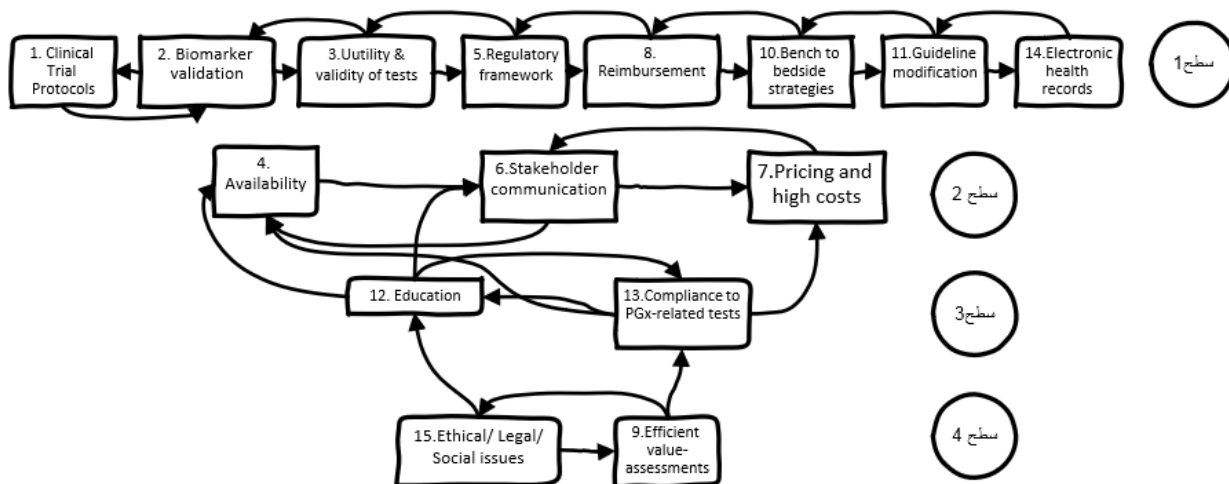
سپس تجزیه و تحلیل میزان نفوذ و وابستگی (نمودار MICMAC) ترسیم گردید که در شکل ۵ نشان داده شده است. این نمودار مدل روابط بین چالش‌ها و سطح‌بندی آن‌ها را به صورت خلاصه ارائه می‌نماید.

### جدول ۱. آمار تفسیری نقشه شناختی (تکمیل شکل شماره ۳)

مشخصه	تعداد در نقشه شناختی
مفاهیم (نقطه‌ها)	۲۰
ارتباطات	۱۱۴
سر	۱
دم	۰
مرکز/مراکز استراتژیک	۱
چالش‌های دینامیکی اصلی	۴
چالش‌های دینامیکی فرعی	۱۵
مفاهیم بنیادی (ارتباط < ۱۰)	۲۰*
خوشه‌ها (گروه‌ها)	۴
حلقه‌ها	۳۵۶

J (Horizontal), I (Vertical)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1. Clinical Trial Protocols	1	O	x	x	A	A	O	V	O	V	V	x	A	O	O	x
2. Biomarker discovery/validation	V	1	V	V	A	V	O	O	V	V	O	A	O	O	A	O
3. Data gap on clinical utility of PGx	x	O	1	O	O	V	O	O	V	V	x	V	A	O	x	V
4. Clinical utility & validity of tests	x	A	O	1	O	V	O	O	O	A	O	A	O	x	x	V
5. Availability	V	V	O	O	1	A	O	x	x	A	x	V	V	V	x	O
6. Regulatory framework for PGx and tests	V	A	A	A	V	1	A	O	V	O	x	O	V	V	O	x
7. Stakeholder communication	O	O	O	O	O	V	1	V	V	O	V	O	x	x	V	A
8. Pricing and high costs	A	O	O	O	x	O	A	1	A	x	V	x	V	V	V	O
9. Reimbursement	O	A	A	O	x	A	A	V	1	A	x	x	A	V	x	O
10. Efficient value-assessments	A	A	A	O	V	O	O	x	V	1	V	A	O	x	A	O
11. Bench to bedside strategies	A	O	x	V	x	x	A	A	x	A	1	O	x	O	V	O
12. Guideline modifications	x	V	A	O	A	O	O	x	x	V	O	1	x	V	O	V
13. Provider/ Patient/ public/ Regulator education	V	O	V	V	A	A	x	A	V	O	x	x	1	V	O	V
14. Compliance to PGx-related tests	O	O	O	O	A	A	x	A	A	x	O	A	A	1	O	A
15. Electronic health records and clinical decision	O	V	x	x	x	O	A	A	x	V	A	O	O	O	1	V
16. Ethical/ Legal/ Social issues	x	O	A	A	O	x	V	O	O	O	O	A	A	V	A	1

شکل ۴. ماتریس دسترسی اولیه. (راهنما: در این ماتریس اگر چالشی در قسمت i جدول بر چالشی در قسمت j اثرگذار حرف v، اگر چالشی در قسمت j جدول بر چالشی در قسمت i اثرگذار حرف a، اگر چالش‌ها بر یکدیگر اثرنگذارند حرف o و اگر چالش‌ها اثر متقابل داشته باشند، حرف x گذاشته شده است.)



شکل ۵. نمودار MICMAC. (راهنما: سطوح بالاتر دارای تاثیرپذیری کمتر و سطوح پایین‌تر دارای بیشترین تاثیرپذیری می‌باشند.)

ارتباط مربع‌ها، ارتباط میان چالش‌ها، می‌باشد. در این جا در حقیقت رگولاتوری محیطی است که محیط حرفه‌ای را به جامعه متصل می‌کند. پس از آن ارتباط داخل مجموعه‌ای با ارتباط مربع‌ها نشان داده شده و پس از آن بازیگری که تاثیر مستقیم بر چالش دارد را نمایان گردیده است. دو مدل طراحی شده در شکل ۶، مدل مفهومی شامل تمام ارتباطات، و شکل ۵، مدل مفهومی شامل ارتباطات تایید شده بر اساس تکرار، نشان داده شده است.

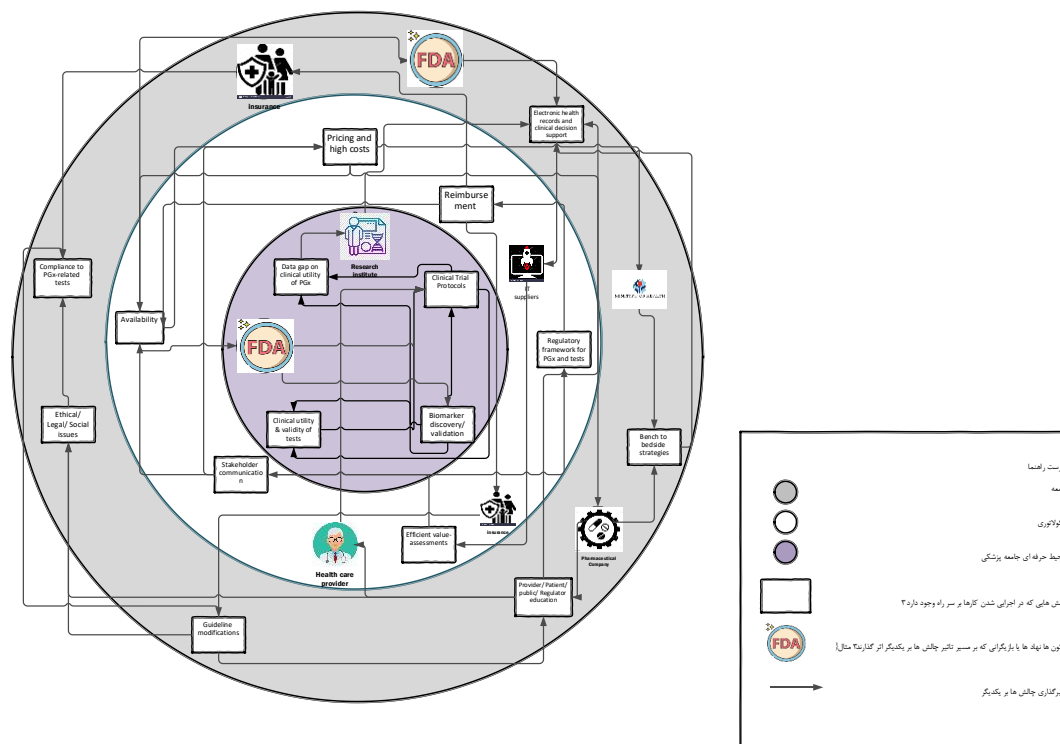
۲.۳. نتایج گام دوم، مرحله سوم، آنالیز CATWOE در گام دوم، مرحله سوم، ۴۲ پرسش‌نامه تکمیل گردید. ۷۳٪ افراد پاسخ‌دهنده دارای مدرک داروسازی، ۲۰٪ دارای مدرک پزشکی و ۷٪ سایر زیرگروه‌های علوم پزشکی بوده‌اند. نسبت مرد به زن ۶۳٪ بوده و میانگین سنی افراد پاسخ‌دهنده ۳۹ بوده است. نتایج آنالیز کاتوو در جدول ۲ نشان داده شده است.

۲.۴. نتایج گام دوم، مرحله چهارم، مدل مفهومی مدل مفهومی طراحی شده دارای سه سطح بوده و ترکیبی از نمودار ون، شامل سه محیط حرفه‌ای، رگولاتوری و جامعه، و

جدول ۲. نتایج آنالیز کاتوو بر حسب تکرار پاسخ های دریافتی

صفت کاتوو	کد جامع	تکرار کد جامع	کد خرد
Actor	A	24	شرکت های داروسازی. آزمایشگاه. پزشکان. داروسازان. بیمه ها. کل نظام سلامت. بهیاران و پرستاران.
	E	2	شرکت های توالی یابی
costumer	A	30	شرکت های داروسازی. وزارت بهداشت. آزمایشگاه. سازمان غذا و دارو. رگولاتوری ها. کل نظام سلامت
	B	15	بیماران. مردم
Transformation process	F	8	تشخیص بیومارکر. درمان مبتنی بر ژنتیک بیماران. تغییر نگرش در مصرف داروهای پر عرضه. کاهش میزان هدر رفت زمان و هزینه و کاهش اشتباهات پزشکی. مصرف منطقی داروها.
	C	4	تغییر نگرش در بیماران. تغییر رگولاتوری. ایجاد آمادگی ذهنی در بدنه ی نظام سلامت. ایجاد زیر ساخت. تغییر در نگرش نظام سلامت. تغییر در مطالعات بالینی
World view	F	6	تشخیص بیومارکر. درمان مبتنی بر ژنتیک بیماران. تغییر نگرش در مصرف داروهای پر عرضه. کاهش میزان هدر رفت زمان و هزینه و کاهش اشتباهات پزشکی. مصرف منطقی داروها.
	H	6	اثر بخشی پروتکل های درمانی. کیفیت زندگی. کمیت زندگی
	J	3	آینده ی صنعت سلامت
Owner	A	18	وزارت بهداشت. پزشکان. داروسازان. سازمان غذا و دارو. بیمه ها. دانشگاه های علوم پزشکی. توزیع کنندگان اصلی دارو. بهیاران و پرستاران. سیاست گذاران نظام سلامت
	E	6	موسسات تحقیقاتی. شرکت های استارت آپی
Environmental constraints	D	22	هزینه. زمان. مسایل اخلاقی در علم. همکاری ناکافی. پیدا نشدن جایگاه آن در صنعت داروسازی. عدم تناسب نظام آموزشی. هزینه های تحقیقات و توسعه ی دارو افزایش می یابد. نبود سیستم سازمان یافته برای جمع آوری اطلاعات.
	G	7	سیاست گذاری. نبود قوانین

راهنما (واژه شناسی کدهای جامع): آینده صنعت سلامت: J؛ رشد صنعت داروسازی: I؛ اثربخشی درمان: H؛ سیاست گذاری: G؛ مصرف منطقی دارو: F؛ تحقیق و توسعه: E؛ محدودیت: D؛ ایجاد زیرساخت: C؛ مردم: B؛ نظام سلامت: A.



شکل ۶. مدل مفهومی شامل تمام ارتباطات

## بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر، نشان دهنده شبکه پیچیده چالش‌هایی است که پیش‌روی پایه‌گذاری فارماکوژنومیکس در ایران می‌باشد. این چالش‌ها در چهار دسته مطابق با مولفه‌های سیاست ملی دارویی طبقه‌بندی شده و شامل طراحی مطالعات بالینی، مطلوبیت بالینی دارو و تست‌ها و شناسایی و اعتبارسنجی بیومارکرها در مولفه اثربخشی و ایمنی، قیمت‌گذاری و سمیت مالی، پوشش بیمه‌ای و مطالعات ارزیابی اقتصادی تکنولوژی در دسته قابلیت پرداخت، دسترسی و حضور فیزیکی، تدوین ضوابط و مدیریت ذی‌نفعان در مولفه دسترسی و در نهایت آموزش، تدوین گایدلاین‌ها، پذیرش بیمار، تکنولوژی اطلاعات، پایه‌گذاری عملیاتی و مخاطرات اخلاقی، قانونی و اجتماعی در مولفه مصرف منطقی می‌باشد. در این میان مطالعات بالینی و اعتبارسنجی بیومارکرها بیش‌ترین تاثیرپذیری و مخاطرات اخلاقی، قانونی و اجتماعی و ارزیابی اقتصادی تکنولوژی جدید کم‌ترین تاثیرپذیری را بر دیگر مولفه‌ها داشته؛ که بر اساس آن می‌توان اقدامات پیش‌گیرانه را با سطوح همراه با بیش‌ترین تاثیرپذیری آغاز نمود. از ذی‌نفعان اصلی یافت شده در این مطالعه، وزارت بهداشت به عنوان متولی، شرکت‌های داروسازی و تجهیزات، ارائه‌دهندگان خدمت و پرداخت‌کنندگان (سازمان‌های بیمه‌گر) به عنوان بازیگران اصلی، بیماران، شرکت‌های داروسازی، وزارت بهداشت، آزمایشگاه‌ها، سازمان غذا و دارو، سازمان‌های قانون‌گذار و کل نظام سلامت به عنوان مشتریان اصلی، عنوان شده و شناسایی گردیدند. این اطلاعات در مدل مفهومی طراحی شده گردآوری گردیده و می‌توانند پایه برنامه‌ریزی و تدوین بسته سیاستی قرار گیرند.

از موانع اصلی پایه‌گذاری فارماکوژنومیکس در کشورها نبود استانداردهای عملکردی بر پایه اطلاعات علمی و تجربه پیشینیان بوده که موجب کند شدن روند استفاده از این علم در جهت افزایش کارایی درمان‌های دارویی می‌گردد. بدین جهت مطالعاتی در جهت سیاست‌گذاری بهینه با در نظر گرفتن کلیه چالش‌های پیش رو در گروه‌های بزرگ متشکل از محققین و متخصصین در کشورهای توسعه‌یافته نظیر آمریکا، کانادا، انگلیس و هلند صورت گرفته؛ که اکثر این مطالعات با رویکرد رگولاتوری بوده و در نهایت به ارائه راه حل، در قالب سند عملیاتی، بسته سیاستی و یا راهنمای عملکردی پرداخته‌اند. از آن جمله می‌توان به مطالعه سازمان SACGHS (The Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society) در سال ۲۰۰۷ اشاره نمود. این مطالعه در سال ۲۰۰۵ آغاز گشت و در ابتدا به جمع‌آوری اطلاعات از سازمان‌های قانون‌گذار و همچنین مرور مطالعات انجام شده در ارتباط با PGx در آمریکا پرداخت. سپس، در سال ۲۰۰۶،

اطلاعات حاصل از مطالعه مروری را به دستورالعمل و توصیه تبدیل کرده و منتشر نمودند. این گروه در سال ۲۰۰۷ با ۱۵ نفر از ذی‌نفعان با سابقه کار و یا مطالعه در حوزه PGx دیدار نموده تا نظرات و توصیه‌های آن‌ها در ارتباط با گزارش آماده شده در سال ۲۰۰۶ بشنوند و به کار گیرند و نتیجه آن، گزارش سال ۲۰۰۷ بود که منتشر گردید. مطالعه SACGHS چالش‌های پیش رو را در ۶ دسته مقابل طبقه‌بندی می‌نماید: تحقیق و توسعه داروها، بازپرداخت، ضوابط و مقررات، اطلاعات، آموزش و در نهایت چالش‌های اخلاقی، قانونی و اجتماعی (Ethical, Legal and Social Issues- ELSI) [۲۰]. این مطالعه در سال ۲۰۰۸ به روزرسانی شد و به شش چالش بالا، چالش جدیدی با نام کارآزمایی‌های بالینی افزود [۲۱]. پس از آن در آمریکا موسسه‌ای با نام PMC (Personalized Medicine Coalition) تشکیل گردید که فعالیت اصلی آن بررسی وضعیت و مسائل پیش‌روی پزشکی فردی بود. بر اساس گزارش موسسه PMC در سال ۲۰۱۷، FDA تا آن زمان بیش از ۱۷ بسته سیاستی یا سند عملیاتی در حوزه پزشکی فردی منتشر نموده است. این موارد شامل سیاست‌هایی از جمله طراحی مطالعات بالینی، مطالعات پیش از ورود به بازار، اعتبارسنجی تست‌های تشخیصی و سایر تجهیزات پزشکی مرتبط می‌باشد [۲۲].

از دیگر مطالعات مهم در این زمینه، که در آن مشابه مطالعه حاضر از انجام مطالعه مرور نظام‌مند و استفاده از اطلاعات حاصل به عنوان پایه استفاده شده است، مطالعه اتحادیه اروپا در سال ۲۰۱۳ در جهت توسعه و عملیاتی نمودن پزشکی فردی بوده که به تدوین سند عملیاتی منجر گردیده است. این مطالعه با سه هدف شناسایی چالش‌های مرتبط با استفاده از Omics در پزشکی فردی، توسعه در حوزه رگولاتوری محصولات فارماکوژنومیکس و همچنین مسائل تاثیرگذار بر نظام سلامت، انجام شد. روش کار در تدوین سند عملیاتی در ۴ مرحله انجام گردید. ابتدا با انجام مطالعه مرور نظام‌مند چالش‌ها و فرصت‌های پیش روی توسعه محصولات فارماکوژنومیکس مشخص شد که این چالش‌ها در مطالعات بالینی، مطالعات بررسی اقتصادی تکنولوژی سلامت، قیمت‌گذاری و بازپرداخت طبقه‌بندی گردید. سپس در ارتباط با این چالش‌ها راه حل مناسب یافت شده و در قالب سند عملیاتی عنوان گردید. در ادامه و در قالب Horizon 2020، رگولاتوری محصولات فارماکوژنومیکس در تمام مراحل دسترسی به بازار مورد بررسی قرار گرفت [۲۳]. مطالعه‌ای دیگر با روش مشابه توسط Knowles و همکاران در سال ۲۰۱۷ در کشور کانادا انجام گردید؛ که در این مطالعه، چالش‌های رگولاتوری پیش‌روی عملیاتی نمودن فارماکوژنومیکس از طریق جست‌وجوی



### مشارکت و نقش نویسندگان

همه نویسندگان در ایده و طراحی مطالعه نقش داشته‌اند. نویسنده اول و آخر در جمع‌آوری داده‌ها، آنالیز و تفسیر نتایج و نگارش مقاله نقش داشته‌اند. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

### منابع

- [1] Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* 2001; 19: 491-496.  
[https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(01\)01814-5](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(01)01814-5)
- [2] Johnson JA, Weitzel KW. Advancing pharmacogenomics as a component of precision medicine: how, where, and who? *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 154-156.  
<https://doi.org/10.1002/cpt.273>  
PMid:26440500 PMCID:PMC4724232
- [3] Charlab R, Zhang L. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. *Methods Mol Biol* 2013; 1015: 3-22.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7_1)  
PMid:23824846
- [4] Kasztura M, Richard A, Bempong NE, Loncar D, Flahault A. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. *Int J Public Health* 2019; 64: 1261-1271.  
<https://doi.org/10.1007/s00038-019-01298-x>  
PMid:31650223 PMCID:PMC6867980
- [5] Plöthner M, Ribbentrop D, Hartman J-P, Frank M. Cost-effectiveness of pharmacogenomic and pharmacogenetic test-guided personalized therapies: a systematic review of the approved active substances for personalized Mmedicine in Germany. *Adv Ther* 2016; 33: 1461-1480.  
<https://doi.org/10.1007/s12325-016-0376-8>  
PMid:27406232 PMCID:PMC5020122
- [6] Tekola-Ayele F, Rotimi CN. Translational genomics in low- and middle-income countries: opportunities and challenges. *Public Health Genom* 2015; 18: 242-247.  
<https://doi.org/10.1159/000433518>  
PMid:26138992 PMCID:PMC4514540
- [7] Ghaddar F, Saba K, K Zgheib N. Teaching pharmacogenetics in low and middle income countries (LMICS): an empirical study of the lessons learned. *Curr Pharmacogenomics Per Med* 2012; 10: 217-225.  
<https://doi.org/10.2174/187569212802510012>
- [8] Pang T. Pharmacogenomics and personalized medicine for the developing world - Too soon or just-in-time? A personal view from the World Health Organization. *Curr Pharmacogenomics Per Med* 2009; 7: 149-157.  
<https://doi.org/10.2174/1875692110907030149>
- [9] Patrinos GP, Pasparakis E, Koiliari E, Pereira AC, Hünemeier T, Pereira LV, et al. Roadmap for establishing large-scale genomic medicine initiatives in low- and middle-income countries. *Am J Hum Genet* 2020; 107: 589-595.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.08.005>  
PMid:33007198 PMCID:PMC7536572
- [10] Mitropoulos K, Al Jaibaji H, Forero DA, Laissue P, Wonkam A, Lopez-Correa C, et al. Success stories in genomic medicine from resource-limited countries. *Hum Genom* 2015; 9: 11.  
<https://doi.org/10.1186/s40246-015-0033-3>  
PMid:26081768 PMCID:PMC4485996
- [11] Chong HY, Allotey PA, Chaiyakunapruk N. Current landscape of personalized medicine adoption and implementation in Southeast Asia. *BMC Genom* 2018; 11.  
<https://doi.org/10.1186/s12920-018-0420-4>  
PMid:30367635 PMCID:PMC6203971
- [12] Warnich L, I Drogemoller B, S Pepper M, Dandara C, EB Wright G. Pharmacogenomic research in South Africa: lessons learned and future opportunities in the rainbow nation. *Curr Pharmacogenomics Per Med* 2011; 9: 191-207.  
<https://doi.org/10.2174/187569211796957575>  
PMid:22563365 PMCID:PMC3228231

نظام‌مند یافت شده و با کمک روش کیفی تحلیل گردید. نتایج این مطالعه به متخصصین ضوابط و مقررات، حقوق و اقتصاد ارائه گردید تا جهت انجام مطالعه نسبت به ریشه‌یابی و اصلاح اقدام نمایند [۲۴]. مطالعه مهم دیگری در همین زمینه، مطالعه Weda و همکاران در سال ۲۰۱۴ در کشور هلند می‌باشد. این مطالعه به بررسی و تکمیل ضوابط و مقررات حاضر در زمینه فارماکوژنومیکس (دارو-تست) پرداخته و پس از بررسی وضعیت فعلی بازار دارو-تست مبتنی بر فارماکوژنومیکس، مرور نظام‌مند بر تجربه پیشینیان در حوزه قانون‌گذاری و ضوابط مرتبط انجام گشته است. در ادامه این مطالعه و با کمک نظر متخصصین چالش‌های کشوری یافت گردیده و ارائه راحل شده است [۲۵]. روش انجام این مطالعه نزدیک‌ترین به مطالعه حاضر می‌باشد.

در هر چهار مطالعه ذکر شده در گام اول از جست‌وجوی نظام‌مند در قالب مطالعه مروری یا مطالعه مرور دامنه استفاده شده است؛ اما تحلیل ذی‌نفعان و بررسی تاثیرپذیری چالش‌ها از یک‌دیگر، که می‌تواند منجر به تصمیم‌گیری بر اساس اولویت و جایگاه شده و تخصیص بهینه منابع را به همراه دارد، صورت نگرفته است. علاوه بر آن، نتایج مطالعه حاضر به تدوین مدل مفهومی انجامیده که به صورت گویا جایگاه هر یک از نهادها یا ذی‌نفعان را در مقابله با چالش‌های پیش‌رو به سیاست‌گذار و تصمیم‌گیرنده مرتبط نشان می‌دهد.

مطالعه حاضر حاصل روشی کیفی-کاربردی با هدف شناخت پیچیدگی‌های دینامیکی پیش روی فارماکوژنومیکس و همچنین ذی‌نفعان مرتبط بوده که در نهایت به ارائه مدل مفهومی جهت شناخت بهتر سیستم و برنامه‌ریزی موثر منجر گردیده است. بر اساس اطلاعات نویسندگان، این مطالعه اولین در زمینه سیاست‌گذاری در حوزه فارماکوژنومیکس و اولین مطالعه با روش سیستمی نرم به ترتیب در سطح کشورهای خاورمیانه‌ای در حال توسعه و در سطح جهان می‌باشد. نتایج این مطالعه قابل ارائه به سیاست‌گذاران بوده تا در تدوین اولین بسته سیاستی در حوزه فارماکوژنومیکس در ایران استفاده گردد.

### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر، قسمتی از پایان‌نامه PhD اقتصاد و مدیریت دارو نویسنده اول بوده که توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران بررسی و پذیرفته شده است. همچنین، این طرح تحت حمایت موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) گزنت پژوهشگر فرهیخته با شماره ۹۶۳۵۰۰ را دریافت نموده است. نویسندگان قدردانی خود را از نهادهای مذکور جهت حمایت از مطالعه حاضر ابراز می‌دارند.

- [19] Wilson B. Soft systems methodology: Conceptual model building and its contribution. 2001.
- [20] Tuckson RV, Au SM, Berry CE, McGrath BB, Chen C, Evans JP, et al. Realizing the promise of pharmacogenomics: opportunities and challenges. *Biotechnol Law Rep* 2007; 26: 261-291. <https://doi.org/10.1089/blr.2007.9956>
- [21] Teutsch S, Tuckson R. Realizing the potential of pharmacogenomics: opportunities and challenges. Report of secretary's advisory committee on genetics, health and society 2008; Available from: [https://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/sacghs\\_pharmacogenomics\\_report1.pdf](https://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/sacghs_pharmacogenomics_report1.pdf).
- [22] Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision Medicine Takes on Drug Resistance. *Cancer Discov* 2017; 7: 137-155. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1123> PMID:28122866 PMCID:PMC5296241
- [23] European U. European Commission Working Document2013 [cited 2019 July 28]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/latest\\_news/2013-10\\_personalised\\_medicine\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2013-10_personalised_medicine_en.pdf).
- [24] Knowles L, Luth W, Bubela T. Paving the road to personalized medicine: recommendations on regulatory, intellectual property and reimbursement challenges. *J Law Biosci* 2017; 4: 453-506. <https://doi.org/10.1093/jlb/lx030> PMID:29868182 PMCID:PMC5965495
- [25] Weda M. Personalized Medicine Products: Evaluation of Regulatory Framework. 2014.
- [13] Chong HY, Allotey PA, Chaiyakunapruk N. Current landscape of personalized medicine adoption and implementation in Southeast Asia. *BMC Medical Genom* 2018; 11. <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0420-4> PMID:30367635 PMCID:PMC6203971
- [14] Rafi I, Crinson I, Dawes M, Rafi D, Pirmohamed M, Walter F. The implementation of pharmacogenomics into UK general practice: a qualitative study exploring barriers, challenges and opportunities. *J Community Genet* 2020; 11: 269-277. <https://doi.org/10.1007/s12687-020-00468-2> PMID:32468238 PMCID:PMC7295877
- [15] Bashir NS, Ungar WJ. The 3-I framework: a framework for developing public policies regarding pharmacogenomics (PGx) testing in Canada. *Genome* 2015; 58: 527-540. <https://doi.org/10.1139/gen-2015-0100> PMID:26623513
- [16] Henderson LK, Craig JC, Willis NS, Tovey D, Webster AC. How to write a Cochrane systematic review. *Nephrology* 2010; 15: 617-624. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01380.x> PMID:20883282
- [17] Eden C, Ackermann FJ. Cognitive mapping expert views for policy analysis in the public sector. *Eur J Oper Res* 2004; 152: 615-630. [https://doi.org/10.1016/S0377-2217\(03\)00061-4](https://doi.org/10.1016/S0377-2217(03)00061-4)
- [18] Bergvall-Kåreborn B, Mirijamdotter A, Basden A. Basic principles of SSM modeling: an examination of CATWOE from a soft perspective. *Syst Pract Action Res* 2004; 17: 55-73. <https://doi.org/10.1023/B:SPAA.0000018903.18767.18>

# A Conceptual model on the pharmacogenomics implementation complications: An applied qualitative research based on national drug policy components

Nayyereh Ayati (Ph.D Candidate)<sup>1</sup>, Monireh Afzali (Ph.D)<sup>1</sup>, Mandana Hasanzad (Ph.D)<sup>2,3</sup>, Abbas Kebriaeezadeh (Ph.D)<sup>4</sup>, Ali Rajabzadeh Ghatari (Ph.D)<sup>5</sup>, Shekoufeh Nikfar (Ph.D- MPH)<sup>\*1,2</sup>

1 - Department of Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Management, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

2 - Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Department of Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Management, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

5- Department of Industrial Management, Faculty of Management and Economics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 21 66482606 shekoufeh.nikfar@gmail.com

Received: 17 Jun 2021; Accepted: 15 Dec 2021

**Introduction:** Pharmacogenomics may well have substantial effects on the clinical, economic and regulatory aspects of health sector; which can lead to complications in access. Therefore, there is a need for evidence-based frameworks based on national drug policy components. The objective of the current study is to identify pharmacogenomics-based complications and develop a conceptual model.

**Materials and Methods:** The current, is an applied-quantitative study using soft system methodology. The first step adopted scoping review with systematic-search to identify early-adopters experiences. The second used cognitive mapping technique with strategic options development and analysis method using expert panels to assess the relativeness of the challenges and evaluated influence with interpretive structural modeling. In addition, stakeholder mapping was conducted using semi-structured questioners. The third step is used to develop the conceptual model.

**Results:** Systematic search acknowledged 82 studies for qualitative analysis on the challenges. The identified challenges, which were confirmed by the experts subsequently, were clinical trial protocols, clinical utility of tests and identifying biomarkers in the efficacy/safety component, pricing, coverage and economic assessment in the affordability component, regulations, availability and stakeholders management in the access component and education, guidelines, patient compliance, information technology, bench-to-bedside strategies and ethical/legal/social hazards in the rational use of medicine component. The most influential issue was biomarker validity. The main stakeholder, as the owner and customer, was identified to be the ministry of health. All the results were included in the complicated conceptual model.

**Conclusion:** The current, was the first study identifying dynamic complications ahead of pharmacogenomics adoption, using soft system methodology. The results may be the basis of the first evidence-based policy on pharmacogenomics, in Iran and other developing countries.

**Keywords:** Pharmacogenomics, Precision Medicine, Iran, National Drug Policy, Soft System Methodology, Health Policy