



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНОМИКА

**Возможности профилактики
неинфекционных заболеваний и борьбы с ними**



**«СОВЕЩАНИЕ В ЦЕЛЯХ ВЫРАБОТКИ ОБЩЕЙ ПОЗИЦИИ
ПО ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ»**

**Санкт-Петербург
Российская Федерация**

14 мая 2018 г.

Аннотация

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) организовала рабочее совещание по изучению роли персонализированной медицины (ПМ) в профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними, а также ее значимости для Российской Федерации. Совещание, подготовленное ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А. Н. Алмазова» Минздрава России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, состоялось 14 мая 2018 г. в Санкт-Петербурге.

ПМ - это «модель организации медицинской помощи, использующая фенотипические и генотипические особенности человека для разработки правильной стратегии лечения для конкретного человека в нужное время и/или для определения предрасположенности к заболеванию и/или для своевременной и целенаправленной профилактики». Данный подход может использовать генетическую или другую биологическую информацию о человеке, (например) чтобы выявлять людей, имеющих более высокий наследственный риск заболевания, более высокую вероятность клинического ответа и/или развития побочных эффектов.

В последние десятилетия в этой области был достигнут огромный прогресс, и в будущем существует огромный потенциал для применения подходов ПМ в целях профилактики НИЗ и борьбы с ними в странах Европы. Вместе с тем сохраняется ряд проблем, препятствующих интеграции этой модели в системы здравоохранения. Был предложен ряд стратегий, призванных помочь правительствам в решении этих проблем и обеспечить надлежащее использование ПМ для решения проблемы НИЗ в рамках инклюзивных, устойчивых систем здравоохранения.

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

Ключевые слова

BIOMEDICAL RESEARCH	PERSONALIZED MEDICINE
GENOMICS	PRECISION MEDICINE
NONCOMMUNICABLE DISEASES	RUSSIAN FEDERATION

© Всемирная организация здравоохранения, 2020 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Содержание

Содержание	3
Сокращения.....	4
Резюме	4
Предпосылки.....	6
ЗАСЕДАНИЕ I. Обзор ПМ в контексте профилактики и лечения НИЗ	7
ПМ: новая парадигма и трудности в клинической практике	7
Ситуационный анализ состояния ПМ в Российской Федерации	9
ЗАСЕДАНИЕ II. Ориентированная на потребности человека помощь в отношении НИЗ: какова возможная роль ПМ?	11
Преимущества и трудности использования ПМ применительно к борьбе с НИЗ.....	11
Опыт Российской Федерации	12
ЗАСЕДАНИЕ III. Лечение диабета, рака и ССЗ: роль ПМ	14
Может ли ПМ улучшить качество профилактики и лечения диабета, рака и ССЗ?.....	14
ПМ и диабет: опыт Российской Федерации.....	14
ПМ и онкологические заболевания: опыт Российской Федерации.....	15
ЗАСЕДАНИЕ IV. ПМ: роль в профилактике НИЗ и дальнейшие шаги	16
Мотивация, текущий статус и стратегии ПМ в Финляндии.....	16
ПМ, инновации и доступ к медицинским технологиям.....	18
От геномики до персонализированного здравоохранения: на пути к внедрению ПМ в системы здравоохранения.....	20
Анализ итогов дня и их значения для Российской Федерации	22
ПРИЛОЖЕНИЕ. Список участников	24
Представители Российской Федерации	24
Временные консультанты.....	25
Всемирная организация здравоохранения.....	25

Сокращения

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
НИЗ	неинфекционные заболевания
ПМ	персонализированная медицина
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ФГБУ НМИЦ ПМ	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России
ICPerMed	Международный консорциум по персонализированной медицине
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

Резюме

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) организовала семинар по изучению роли персонализированной медицины (ПМ) в профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними, а также ее значения для Российской Федерации. Совещание, подготовленное ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.Н. Алмазова» Минздрава России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, состоялось 14 мая 2018 г. в Санкт-Петербурге. В число 30 участников Совещания в целях выработки общей позиции по персонализированной медицине вошли эксперты из Российской Федерации, других стран Европейского региона ВОЗ и Северной Америки, а также консультанты ВОЗ.

ПМ - это «модель организации медицинской помощи, использующая характеристику фенотипических и генотипических особенностей человека для разработки правильной стратегии лечения для конкретного человека в нужное время и/или для определения предрасположенности к заболеванию и/или для своевременной и целенаправленной профилактики». ¹ Данный подход, известный также как прецизионная или стратифицированная медицина, использует генетическую или другую биологическую информацию о человеке, чтобы (например) выявлять людей, имеющих более высокий наследственный риск заболевания, более высокую вероятность клинического ответа и/или развития побочных эффектов.

В последние десятилетия в этой области был достигнут существенный прогресс благодаря научным достижениям, сопровождающимся развитием информационных технологий и инвестициями как государственного, так и частного секторов. Некоторые подходы ПМ в настоящее время хорошо зарекомендовали себя в клинической практике; на совещании были приведены примеры из Австрии, Италии, Российской Федерации, Финляндии и Хорватии. В ходе совещания отмечалась недостаточность фактических данных, подтверждающих дополнительные преимущества ПМ по сравнению с существующими подходами к профилактике и контролю НИЗ, и описывалось крупномасштабное исследование роли ПМ применительно к НИЗ. Были намечены различные подходы к стимулированию развития ПМ - от подхода, осуществляемого государственными научно-исследовательскими учреждениями в Российской Федерации, до моделей государственно-частного партнерства, принятых в Австрии и Финляндии.

Очевидно, что в будущем в Европе существует огромный потенциал применения ПМ в целях профилактики НИЗ и борьбы с ними. Вместе с тем сохраняется ряд проблем, препятствующих

¹ Определение в соответствии с Заключением Совета о персонализированной медицинской помощи для пациентов, Совет Европейского союза, 2015 (2015/C 421/03).

интеграции данной модели в работу систем здравоохранения. Основные проблемы, отмеченные на совещании, можно охарактеризовать следующим образом:

- трудности преобразования научных достижений в реальную клиническую практику, а также недостаточное понимание этих новых методов и их надлежащего использования среди медицинских работников, лиц, формирующих политику, пациентских групп и широкой общественности;
- необходимость наличия четкой системы регулирования и стратегического руководства для решения многих сложных вопросов, включая конфиденциальность и защиту данных физических лиц, а также патентное право и его возможное влияние на доступ к технологиям;
- стоимость персонализированных подходов к тестированию и лечению, которая может препятствовать обеспечению справедливого доступа и устойчивости систем здравоохранения.

Был предложен ряд мер, способных помочь правительствам в преодолении этих барьеров, в том числе:

- заблаговременная подготовка для осуществления плавного перехода и интеграции новых технологий;
- создание четкой системы регулирования и стратегического руководства для обеспечения безопасного, доступного и справедливого доступа;
- проведение оценок технологий здравоохранения (включая оценки экономической эффективности) для изучения необходимости и способов интеграции конкретных методов/процессов в работу систем здравоохранения;
- разработка национальных руководящих принципов и протоколов для надлежащего использования этих технологий;
- подготовка медицинских работников и лиц, формирующих политику;
- обеспечение основанного на широком участии сторон подхода для расширения масштабов применения ПМ и содействие повышению уровня осведомленности общественности и лучшему пониманию данной модели, ее надлежащего использования, а также ее роли в работе инклюзивных, устойчивых систем здравоохранения.

Предпосылки

Неинфекционные заболевания (НИЗ) представляют собой одну из самых значимых проблем нашего времени, не только с точки зрения бремени для системы здравоохранения, но и социальных и экономических затрат. Несмотря на то, что причины развития НИЗ и способы борьбы с ними хорошо известны, внедрение эффективных мер профилактики и лечения остается сложной задачей, а лечение хронических заболеваний требует больших затрат. Было высказано предположение, что персонализированная медицина (ПМ) может способствовать решению этой проблемы.

ПМ - это «модель организации медицинской помощи, использующая характеристику фенотипических и генотипических особенностей человека для разработки правильной терапевтической стратегии для конкретного человека в нужное время и/или для определения предрасположенности к заболеванию и/или для осуществления своевременной и целенаправленной профилактики». ² Данный подход, известный также как прецизионная, индивидуализированная или стратифицированная медицина, может использовать генетическую или другую биологическую информацию о человеке, чтобы (например) выявлять людей, имеющих более высокий наследственный риск заболевания, более высокую вероятность клинического ответа и/или развития побочных эффектов. Это ориентированный на потребности человека подход к здравоохранению, поскольку он позволяет разрабатывать индивидуальные стратегии диагностики, лечения и профилактики заболеваний. В связи с этим он хорошо согласуется с усилиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по продвижению повышения ориентированности медицинской помощи на потребности человека, лежащей в основе европейской политики здравоохранения Здоровье-2020.

ВОЗ провела рабочее совещание для изучения роли ПМ в профилактике НИЗ и борьбе с ними, а также ее значимости для Российской Федерации. Совещание, организованное ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.Н. Алмазова» Минздрава России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, состоялось 14 мая 2018 г. в Санкт-Петербурге. В число 30 участников Совещания в целях выработки общей позиции по персонализированной медицине вошли эксперты из Российской Федерации и других стран Европейского региона ВОЗ, Северной Америки, а также консультанты ВОЗ.

Вступительное слово

Д-р Luigi Migliorini приветствовал всех участников от имени Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Он поблагодарил ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.Н. Алмазова» Минздрава России за организацию встречи и Министерство Здравоохранения Российской Федерации за оказанную поддержку.

Д-р Melita Vujnovich поприветствовала участников от имени странового офиса ВОЗ в Российской Федерации и официально открыла совещание. Это совещание стало прекрасным примером сотрудничества между Офисом ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними, страновым офисом ВОЗ и Российской Федерацией. Российская Федерация сотрудничает с ВОЗ и делится своим опытом и знаниями в целях использования новых разработок и инноваций для содействия достижению целей всеобщего охвата услугами здравоохранения и снижения бремени НИЗ.

Д-р Эдуард Салахов, заместитель директора Департамента международного сотрудничества и связей с общественностью Министерства здравоохранения Российской Федерации, напомнил участникам о сложной задаче, стоящей перед государствами-членами в их усилиях по борьбе с НИЗ. Сотрудничество между ВОЗ и Российской Федерацией в сфере борьбы с диабетом, раком и другими НИЗ направлено на поиск инновационных подходов при соблюдении ряда основополагающих принципов, таких как необходимость выработки межсекторальных решений и важность комбинирования подходов на популяционном и индивидуальном уровнях.

² Определение в соответствии с Заключением Совета о персонализированной медицинской помощи для пациентов, Совет Европейского союза, 2015 (2015/С 421/03).

Д-р Jill Farrington, Отдел неинфекционных заболеваний и укрепления здоровья на всех этапах жизни, Европейское региональное бюро ВОЗ, рассказала о предпосылках проведения совещания и представила программу, призванную стимулировать продуктивную дискуссию и содействовать изучению опыта в Российской Федерации и других странах. Предполагается, что результаты обсуждений в свою очередь будут использованы для окончательной доработки документа по ситуационному анализу по данной тематике; подобный документ будет иметь важное значение при принятии решений в отношении ПМ в Российской Федерации.

Важно, чтобы в ходе обсуждений по данной теме были учтены реальные возможности ПМ и определены трудности ее применения в области профилактики НИЗ и борьбы с ними. Такой анализ должен проводиться через призму основы европейской политики в области здравоохранения Здоровье-2020, в частности двух ее стратегических целей: улучшения здоровья для всех и сокращения неравенства в отношении здоровья и совершенствования лидерства и стратегического руководства на основе широкого участия в интересах здоровья. Эта работа будет основываться на политических подходах к укреплению ответных мер систем здравоохранения в отношении НИЗ, которые обсуждались на Совещании высокого уровня по этому вопросу в Ситжесе (Испания) в апреле 2018 г. Совещание дает возможность проанализировать, сможет ли ПМ способствовать обеспечению прорыва в достижении прогресса странами в деле борьбы с НИЗ на основе накопленного опыта других стран.

ЗАСЕДАНИЕ I

Обзор ПМ в контексте профилактики и лечения НИЗ

Первое заседание, в ходе которого был представлен обзор использования подхода ПМ как на международном уровне, так и в Российской Федерации, обозначило общий контекст совещания.

ПМ: новая парадигма и трудности в клинической практике

Профессор Dragan Primorac, Специализированная больница Св. Екатерины, Хорватия, и Университет штата Пенсильвания, США, представил обзор подходов к ПМ, принятых в настоящее время в клинической практике; он выделил некоторые из наиболее интересных перспектив на будущее, а также обозначил ряд проблем.

Консультативная группа «Горизонт 2020» дала следующее определение понятия ПМ: «это модель организации медицинской помощи, использующая физические характеристики индивида (фенотип) и генотип (включая данные молекулярного профилирования, медицинской визуализации, данные об образе жизни) для выбора правильной терапевтической стратегии для конкретного человека в данный конкретный момент времени и/или оценки предрасположенности человека к конкретным заболеваниям и/или обеспечения своевременной и целенаправленной профилактики». Цели персонализированной или индивидуализированной медицины включают профилактику заболевания, применение подходящей человеку терапии и скрининг членов семьи на наличие факторов риска.

Одной из важных сфер применения ПМ является возможность снижения числа побочных реакций на лекарственные препараты и предупреждения их необоснованного применения за счет отказа от метода проб и ошибок и единого подхода к дозированию в пользу индивидуального подбора препарата, который будет эффективным и не вызовет токсичности у конкретного человека. Например, приблизительно у 40% пациентов, страдающих астмой, аритмиями и диабетом, применение стандартных медикаментозных методов лечения на практике оказывается неэффективным, а при лечении онкологических заболеваний доля подобных пациентов увеличивается до 75%.

ПМ можно рассматривать как двухуровневую модель снижения риска, которая использует молекулярную диагностику для проверки генетической предрасположенности к заболеванию и фармакогенетическое тестирование для проверки предрасположенности к неблагоприятным

побочным реакциям на лекарственные препараты. Применительно к нарушениям свертываемости крови, например, первый уровень включает тестирование на наследственные нарушения свертывания крови (такие как фактор V Лейдена и мутация гена протромбина), а второй уровень предусматривает генное тестирование для сведения к минимуму рисков, связанных с антикоагулянтной терапией, дозозависимый эффект при которой может существенно варьироваться. В рамках ПМ цель заключается в том, чтобы подобрать конкретному человеку правильный препарат в нужной дозировке.

Еще одна важная современная область применения подхода ПМ в клинической практике связана с использованием биомаркеров. Например, гликаны обладают противовоспалительными свойствами, также было доказано их участие в патофизиологии многих серьезных заболеваний. Утверждается, что они являются важным маркером истинного биологического возраста, что влияет на развитие таких состояний, как ревматоидный артрит.

К числу других областей применения относится изучение терапии стволовыми клетками для восстановления хряща в лечении пораженных остеоартритом суставов, лечения несовершенного остеогенеза и регенерации тканей человека.

В будущем сферу применения ПМ следует рассматривать гораздо шире, чем только диагностика (геномное секвенирование, новые биомаркеры, эпигеномика и т. д.). Она также должна включать фармакогеномику (клеточную терапию, регенеративную медицину, генную терапию и индивидуальное лечение) и реабилитацию. Согласно выводам Международного консорциума персонализированной медицины (ICPerMed) основные вызовы, стоящие перед ПМ, включают в себя:

- повышение осведомленности, а также расширение прав и возможностей;
- интеграция решений в области больших данных и информационно-коммуникационных технологий (ИКТ);
- воплощение фундаментальной науки в клинические исследования и практическую деятельность;
- вывод инноваций на рынок; и
- обеспечение устойчивости здравоохранения.

Обсуждение

Данный обзор наглядно показывает потенциальную широту подхода ПМ и существующее на сегодняшний день многообразие способов применения данного типа медицины в клинической практике.

Обсуждение подтвердило, что одной из ключевых задач является поиск оптимальных способов воплощения научных знаний в клиническую практику, улучшения понимания практикующих специалистов на местах и передачи знаний с соблюдением конфиденциальности на различных уровнях (министры правительства, лица, формирующие политику, врачи). Известно, что врачи уже используют определенные исследования в ситуациях, когда отсутствуют фактические данные об их целесообразности.

Обсуждалось также организация финансовых компенсаций в ПМ. В Хорватии предусмотрена компенсация затрат на некоторые из наиболее распространенных тестов, однако расходы на описанные выше методы лечения большинство пациентов в настоящее время оплачивают из собственных средств. Обсуждение механизмов компенсации является частью процесса интеграции подхода ПМ в клиническую практику.

Поэтому существует необходимость в информационно-разъяснительной работе как *в пользу* интеграции эффективных и рентабельных способов применения ПМ в системы здравоохранения, так и *против* интеграции неэффективных и дорогостоящих способов ее применения.

Ситуационный анализ состояния ПМ в Российской Федерации

Д-р Шляхто, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, представил обзор применения ПМ в Российской Федерации.

ПМ может применяться в разных областях с целью совершенствования российской системы здравоохранения:

- быстрое выявление терапевтических мишеней;
- акцент на профилактике и ранних вмешательствах;
- корректировка дозы и снижение числа неблагоприятных реакций;
- обеспечение более оперативного доступа пациентов к информации и более качественному лечению.

Переход на ПМ является приоритетом для Российской Федерации, включенным в ряд стратегических документов, в том числе Стратегию научно-технического развития и Стратегию развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. В апреле 2018 г. Президент Владимир Путин поручил Правительству Российской Федерации разработать программу развития исследований генома и генетических технологий в рамках реализации Стратегии научно-технического развития.

Основные области применения ПМ в Российской Федерации включают:

- персонализированные подходы к диагностике и лечению в повседневной клинической практике (фармакогенетика, генетические факторы риска, пренатальная диагностика, генетическая профилактика);
- проекты изучения генома (новые патологические мутации, новые молекулярные механизмы развития заболеваний и терапевтические мишени, исследования в области малых регулирующих молекул и микровезикул, митохондриальной ДНК);
- инновации в области ПМ (диагностические панели, алгоритмы и системы поддержки в принятии решений для онкогеномики, программное обеспечение для фармакогенетики (коррекция дозы препарата), тест-системы для пренатальной диагностики и т.д.).

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А. Н. Алмазова» Минздрава России совместно с Министерством здравоохранения занимается разработкой мер по внедрению ПМ в клиническую практику. Это достигается, прежде всего, за счет развития фундаментальных исследований и клинических испытаний, проведения апробации в клинической практике, включения в клинические рекомендации/протоколы/стандарты здравоохранения и закрепления в системе медицинского страхования. Также необходимо внести изменения в информацию о лекарственных средствах для пациентов. В процессе внедрения подхода ПМ участвуют научно-исследовательские организации, профессиональные ассоциации, медицинские учреждения, фармацевтические и биотехнологические компании, частные медицинские организации. К медицинским областям, в которых наиболее активно применяется ПМ, относятся: онкология/онкогематология, кардиология, эндокринология, ревматология, педиатрия, антибактериальная терапия и психиатрия.

Основные области исследований применительно к онкологическим заболеваниям включают поиск новых генетических биомаркеров рака; новые методы секвенирования генома опухолевых клеток и выявления генетических вариаций; разработку новых диагностических тестов (включая жидкостную биопсию); выявление прогностических факторов терапевтического ответа или прогрессирования опухоли и разработку новых таргетных препаратов. Так, для подбора методов лечения онкологических заболеваний рекомендуется проведение следующих тестов:

- рак молочной железы и рак яичников (BRCA1, BRCA2);
- колоректальный рак (KRAS, NRAS, BRAF);
- рак легких (EGFR, ALK, ROS, BRAF);
- меланома (BRAF, KIT).

Во многих регионах Российской Федерации геномное тестирование входит в пакет медицинской помощи, оплачиваемой государством. Стратегия внедрения онкогеномики в государственную систему здравоохранения предусматривает организацию сети референс-лабораторий для молекулярного типирования новообразований и разработку алгоритмов введения лекарственных препаратов, учитывающих индивидуальный ответ.

В кардиологии был совершен ряд фундаментальных прорывов, в том числе в идентификации новых диагностических и прогностических биомаркеров, которые в настоящее время внедряются в ПМ. Данный подход открывает перспективы совершенствования программ профилактики в столь сложной области, где по-прежнему остаются неизвестными многие факторы риска и механизмы защиты. Он также может быть использован для совершенствования процесса принятия решений при ведении пациентов с угрожающими жизни состояниями, такими как аневризма аорты. Происходит переход к персонализированной терапии тромбозов, основанной на определении молекулярно-генетических факторов (генотипов, проявляющих резистентность к тромболитикам) и адаптации медикаментозного лечения в соответствии с генетическими характеристиками.

В целом фармакогенетика может быть использована для выявления индивидуальной изменчивости ответа на медикаментозное лечение астмы, гипертонии, депрессии, диабета и остеоартроза – всех заболеваний, в отношении которых обычное медикаментозное лечение оказывается неэффективным у значительной доли пациентов (20-75%). Технологии будущего открывают перспективу редактирования генов для лечения (например) аритмических кардиомиопатий.

Очевидно, что переход на ПМ будет бессмысленным без внедрения информационных технологий, включая создание различных биоинформационных баз данных и реестров, а также методов использования больших данных для поддержки в принятии решений.

Расширение применения ПМ в Российской Федерации происходит с участием частного сектора: фармацевтические компании участвуют в разработке методов лечения, лаборатории проводят фармакокинетические тесты, а частные центры выполняют генетическое тестирование для определения риска развития заболеваний и пренатальную диагностику. Это требует разработки критериев участия независимых поставщиков услуг в этой области.

Важнейшее значение для внедрения ПМ будут иметь кадровые ресурсы. Для повышения уровня профессионального образования в этой области большинство высших медицинских учреждений в настоящее время предлагают краткосрочные курсы по ПМ, фармакогенетике и цифровой медицине. Однако подобных коротких курсов недостаточно, а в программах постдипломного образования новые технологии недостаточно освещены. Это обуславливает необходимость открытия новых учебных центров и создания медицинской специальности в области ПМ. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, например, работает над проектом по содействию быстрому внедрению ПМ в клиническую практику и обучению молодежи.

Венцом всех этих мероприятий и инициатив станет реализация к 2020 г. стратегического видения - оказания персонализированной медицинской помощи в один день - от обращения пациента до проведения таргетной терапии. В будущем подобный сценарий мог бы изменить практику работы и обеспечить социальные и экономические выгоды.

Обсуждение

Представленный обзор текущей ситуации ярко демонстрирует современное применение ПМ в Российской Федерации. Он подчеркивает, в частности, важность многосекторального участия в реализации политики в этой области.

ЗАСЕДАНИЕ II

Ориентированная на потребности человека помощь в отношении НИЗ: какова возможная роль ПМ?

В ходе второго заседания были рассмотрены преимущества и сложности применения ПМ, в частности в отношении борьбы с НИЗ, как на глобальном уровне, так и в Российской Федерации.

Преимущества и трудности использования ПМ применительно к борьбе с НИЗ

Д-р Kiu Тау-Тео, Департамент по основным лекарственным средствам и медицинской продукции, Штаб-квартира ВОЗ, представил обзор преимуществ и трудностей, связанных с применением ПМ в целях профилактики НИЗ и борьбы с ними.

Очевидно, что в последние годы в науке, лежащей в основе ПМ, был достигнут значительный прогресс. Наука прошла огромный путь с момента открытия ДНК в 1953 г. и картирования генома человека в 2001 г. Важные технологические разработки включают: секвенирование следующего поколения, внелабораторное секвенирование и новые возможности анализа с использованием больших данных и геномной инженерии. В данную область были вложены значительные инвестиции как за счет привлечения частных компаний, так и финансируемых государством проектов в области генома (к последним относятся, например, проекты в Соединенных Штатах, Соединенном Королевстве, Королевстве Саудовская Аравия, Китае, Нидерландах, Катаре, Турции и Японии). Кроме того, большой вклад в развитие науки вносят многочисленные научные учреждения, собирающие фактические данные, в том числе за счет исследований, посвященных полногеномному поиску ассоциаций, картированию связей, диагностике и открытию лекарственных средств.

Учитывая масштабы этого прогресса, важное значение имеет ряд фундаментальных вопросов. В частности, позволяет ли генетическое и геномное профилирование более точно прогнозировать риск развития заболевания и более эффективно выбирать методику лечения по сравнению с традиционной оценкой факторов риска или клинической практикой? Исходя из текущего уровня знаний, фактические данные свидетельствуют о том, что это справедливо лишь в отношении некоторых областей, однако многое по-прежнему остается неизвестным.

Накоплены фактические данные о преимуществах ПМ при определении повышенного риска развития онкологических заболеваний (BRCA, HER2, EGFR, BRAF, KRAS, ALK), семейной гиперхолестеринемии и муковисцидоза (F508del-CFTR). Имеются также некоторые данные в отношении профилактических и/или таргетных вмешательств, в частности о более чем 100 утвержденных методов таргетной терапии рака, профилактической мастэктомии или оофорэктомии и подборе дозы варфарина.

Однако фактические данные о дополнительных преимуществах выявления генов, влияющих на развитие диабета (TCF7L2), рака предстательной железы (PCA3), сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) (9p21) и метаболизм лекарственных средств (ОНП в гене CYP450), отсутствуют. Помимо этого, по некоторым данным, даже знание человека о наличии у него генетического фактора риска не всегда приводит к изменению поведения, способствующему снижению уровня риска. Кроме того, существует много «известных неизвестных». Например, лишь около 5% генов, участвующих в развитии рака, являются мишенями для лекарственных препаратов. На развитие заболевания влияют многие негенетические факторы. Также следует учитывать такие факторы, как возможное наличие лекарственной устойчивости и, особенно в условиях недостаточного понимания проблемы практикующими специалистами, необоснованное избыточное лечение и гипердиагностика.

При оценке пользы и рисков необходимо соблюдать баланс между потребностями населения и индивидуума. Очевидно, что процесс практической реализации концепции ПМ сопровождается рядом проблем. К ним относятся:

- отсутствие законодательной ясности, в результате чего остается много нерешенных вопросов, например, возможность патентования в области генетики, что привело к многочисленным правовым проблемам;
- необходимость наличия четкой нормативно-правовой базы для защиты физических лиц, с четкими полномочиями регулирования и правоприменением в таких областях, как тестирование непосредственно на потребителя;
- оперативность реагирования на потребности для обеспечения доступности таргетной терапии и сопутствующей диагностики;
- обеспечение справедливого и инклюзивного доступа, с тем чтобы люди имели справедливый и равноправный доступ к подобным таргетным методам диагностики/лечения; и
- эффективное и рациональное использование ресурсов и, учитывая финансовые затраты, необходимость поиска путей устойчивого внедрения этих технологий в системы здравоохранения.

Для преодоления этих проблем правительства могут предпринять ряд шагов, а именно:

- провести подготовку к технологическим изменениям путем создания системы регулирования и стратегического руководства и обеспечения соответствия между законами и политикой, развитием здравоохранения и промышленности, потребностями здравоохранения и ресурсным потенциалом;
- придерживаться избирательного и осторожного подхода, принимая во внимание (помимо прочего), что не все технологические разработки будут иметь одинаковую ценность, и планируя осуществление в целях содействия плавному переходу на проверенные методы, обеспечивая безопасный, доступный и справедливый доступ и наличие систем управления любыми рисками, которые могут возникнуть;
- сосредоточить внимание на рациональности использования средств и обеспечении того, чтобы этот новый подход не развивался в ущерб существующим экономически более эффективным мерам по борьбе с НИЗ.

Таким образом, в области ПМ был достигнут определенный прогресс, и накоплены широко используемые практики. Однако не хватает убедительных фактических данных о ее преимуществах и недостатках по сравнению с традиционной моделью профилактики НИЗ и борьбы с ними. В частности, существуют сложности с интеграцией ПМ в услуги здравоохранения, а крупномасштабное осуществление подобного подхода может потребовать больших финансовых затрат, особенно при решении проблем по объему и сложности сопоставимых с НИЗ.

Обсуждение

Участники обсудили роль биобанков в будущем ПМ. Это чрезвычайно важная область, в которой существует ряд серьезных проблем, связанных с вопросами права, этики, инвестиций, информационных технологий и науки. Особенно важное значение имеет наличие четких систем и тщательное планирование внедрения биобанков с проведением предварительного пилотного тестирования перед расширением масштабов работы.

Опыт Российской Федерации

Д-р Оксана Драпкина, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России) рассказала о российском опыте использования ПМ для реализации ориентированной на потребности пациента модели оказания медицинской помощи при НИЗ.

Современную модель 4-П медицины в Российской Федерации можно представить в виде дерева, имеющего четыре типа листьев: предиктивная медицина, превентивная медицина, персонализированная медицина и партисипативная медицина.

Последние клинические рекомендации на европейском уровне рекомендуют использование генетического тестирования при моногенных заболеваниях, а не для оценки риска развития ССЗ и других сложных состояний. Однако исследования показывают, что генетическое тестирование может играть важную роль в прогнозировании исходов у пациентов с кардиомиопатией или для стратификации риска при ишемической болезни сердца.

В 2012 г. в ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России была создана лаборатория молекулярной генетики, основными направлениями работы которой являются:

- разработка и оптимизация статистических методов поиска редких генетических вариантов, связанных с развитием сложных заболеваний (в партнерстве с ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»). Например, были опубликованы работы по прогнозированию полигенной гиперхолестеринемии и вариантов нуклеотидных последовательностей, связанных с интегрированными заболеваниями;
- выявление молекулярно-генетических маркеров риска развития НИЗ в рамках популяционных исследований. Например, пилотное исследование выявило редкие варианты, связанные с наличием ишемической болезни сердца или атеросклероза;
- исследование моногенных заболеваний с высоким риском внезапной сердечной смерти (семейная гиперхолестеринемия, кардиомиопатия, каналопатии). Так, вышеупомянутое пилотное исследование выявило высокую частоту наследственной семейной гиперхолестеринемии у населения в двух регионах страны;
- изучение генетики некомпактной кардиомиопатии. Например, в семьях пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка были выявлены вероятные патогенные мутации для дальнейшего исследования.

В эпигенетике был разработан специальный микрочип, показывающий уровень метилирования генов (который может влиять на экспрессию генов), призванный заложить основу для дальнейших исследований, таких как изучение влияния курения и питания на метилирование генов.

Важным достижением стал запуск биобанка в 2016 г. Биобанк ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России отвечает за сбор и хранение биологического материала для 18 клинических исследовательских проектов; к апрелю 2018 г. на хранении в нем находилось более 170 000 образцов сыворотки/плазмы/цельной крови. Биобанк присоединился к Международному обществу биологических и экологических хранилищ (ISBER) и проводит пробоподготовку, транспортировку и хранение в соответствии с международными стандартами и передовым опытом ISBER.

При поддержке Министерства здравоохранения был создан Центр генетического прогнозирования. Его роль заключается в подготовке индивидуальных генетических паспортов путем создания биологических образцов, разработки диагностических панелей и программ профилактики заболеваний. Диагностические панели могли бы, например, выявлять частые моногенные наследственные заболевания, определять риск наследственных форм онкологических заболеваний, оценивать эффективность и переносимость лекарственных средств, а также генетически определять риск развития основных НИЗ. Четыре основных блока работы Центра включают: молекулярно-генетические исследования, аналитическую работу, научно-клиническую деятельность и биобанк.

ПМ будет неотъемлемой частью будущей медицинской практики и не должна рассматриваться как нечто совершенно отдельное от нее. В настоящее время ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России работает над воплощением многих новых разработок, описанных выше, в повседневную практику.

ЗАСЕДАНИЕ III

Лечение диабета, рака и ССЗ: роль ПМ

На третьем заседании была рассмотрена особая роль ПМ в профилактике и контроле диабета, рака и ССЗ.

Может ли ПМ улучшить качество профилактики и лечения диабета, рака и ССЗ?

Профессор Thomas Pieber, Центр исследований биомаркеров в медицине (ЦИБМ) и Грацский медицинский университет, Австрия, представил обзор применения ПМ в Австрии.

В области борьбы с НИЗ по-прежнему остаются неудовлетворенные потребности. Неадекватное раннее выявление факторов риска и непредсказуемый клинический ответ при лечении ССЗ – все это подчеркивает необходимость выявления лиц, подверженных более высокому риску, для проведения персонализированных вмешательств. Применительно к онкологическим заболеваниям существует острая необходимость в ранней диагностике и подборе наиболее эффективной и наименее инвазивной терапии.

Центр исследований биомаркеров в медицине - это национальный исследовательский центр, созданный в 2014 г., работа которого ориентирована на поиск и валидацию трансляционных биомаркеров. В планах центра к 2030 г. стать самым признанным в мире центром исследований биомаркеров в ПМ.

ЦИБМ имеет структуру консорциума, объединяющего основных научных партнеров (академические учреждения) во главе с Медицинским университетом Граца и других членов научного консорциума, включая субъектов частного сектора. Консорциум обретает форму государственно-частного партнерства, в рамках которого заинтересованные представители отрасли из числа коммерческих организаций могут подавать заявки на проекты в ЦИБМ, который обеспечивает доступ к данным и биологическим образцам из биобанков. Европейский консорциум биобанков со штаб-квартирой в Граце объединяет 515 биобанков по всей Европе, которые содержат более 60 миллионов биологических образцов. Важно обеспечить доступ к данным биобанка на начальной стадии проекта, так как вероятность одобрения нового лекарственного препарата для лечения онкологических заболеваний почти в три раза выше при отборе биомаркеров в ходе первой фазы разработки препарата. Слияние данных биобанка с клиническими данными можно рассматривать как одно из важнейших достижений.

С юридической точки зрения ЦИБМ - это компания, но она принадлежит участвующим в работе университетам. Работе центра способствует наличие собственной требующей значительных инвестиций ИТ-инфраструктуры в виде модели, которая может быть воспроизведена в других местах.

ПМ и диабет: опыт Российской Федерации

Д-р Алена Бабенко, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.Н. Алмазова» Минздрава России, рассказала о том, как ПМ применяется при сахарном диабете 2 типа, и о работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в этой области.

По оценкам, распространенность сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации находится на уровне 5,4%, при этом еще 19,3% населения имеют преддиабет. По оценкам, более 50% всех случаев сахарного диабета 2 типа остаются не выявленными.

Персонализированная (прецизионная) медицина может сыграть определенную роль в профилактике сахарного диабета, лечении данного состояния и предупреждении развития осложнений. Диабет - чрезвычайно полигенное заболевание. Было выявлено свыше 150 генов, потенциально способных оказывать влияние на развитие диабета 2 типа, что затрудняет применение персонализированного подхода к данному заболеванию. Известно несколько фенотипов сахарного диабета, и, несмотря на сильное влияние факторов окружающей среды, существует определенная возможность использования ПМ.

Наиболее перспективным является применение ПМ в целях улучшения исходов лечения диабета. Важность этого направления работы обусловлена разным ответом пациентов на противодиабетические препараты. ПМ позволит снизить частоту и тяжесть неблагоприятных явлений, улучшая тем самым качество жизни человека и повышая его приверженность лечению. Исследование по изучению причин соблюдения и нарушения правил терапии в реальной клинической практике показало, что почти две трети людей, страдающих сахарным диабетом, имели опыт прекращения приема противодиабетических препаратов. Среди основных причин прекращения лечения назывались побочные эффекты, неэффективность терапии и высокая стоимость лечения. Таким образом, генетическое прогнозирование, способное заранее определять методы терапии с низкой или нулевой эффективностью, может быть полезным для повышения эффективности лечения. Одним из направлений работы ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России является определение набора прогностических параметров эффективности лечения и изучение влияющих факторов.

ПМ и онкологические заболевания: опыт Российской Федерации

Д-р Евгений Имянитов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, рассказал о российском опыте использования персонализированного подхода в онкологии.

Применение молекулярных тестов для выявления наследственных раковых синдромов, включая 10% случаев рака молочной железы, 20% случаев рака яичников и 3% случаев колоректального рака, - одна из областей науки, в которой за последние 20 лет был достигнут значительный прогресс. Тесты, проведенные среди населения России, показали, что мутация BRCA1 5382insC особенно часто встречается у больных раком молочной железы и раком яичников. Кроме того, была доказана связь нового гена (BLM), который ранее ассоциировался с развитием синдрома Блума, с более высоким риском наследственного рака молочной железы, в связи с чем он был включен в состав соответствующих диагностических панелей.

Новой областью является использование молекулярных маркеров для подбора терапии. Подобный подход поможет определять происхождение опухоли с неизвестной первичной локализацией. Это имеет важное значение, учитывая низкую или даже очень низкую частоту клинического ответа на многие препараты от рака, которые тем не менее являются исключительно эффективными у небольшой подгруппы пациентов. Кроме того, неблагоприятные явления, зачастую серьезные, особенно часто развиваются на фоне приема противораковых препаратов. Поэтому более точный подбор препарата конкретному пациенту мог бы повысить эффективность терапии, предотвратить развитие неблагоприятных явлений и снизить стоимость лечения.

Выявленные в ходе исследований предиктивные мутации зачастую имеют исключительно высокую прогностическую ценность. Они позволяют получить положительный или отрицательный ответ, без какой-либо двойственности результатов. На сегодня накоплен 10-летний клинический опыт работы с предиктивными мутациями и, в целом, отмечается прекрасная межлабораторная воспроизводимость результатов. Подобные исследования характеризуются низкой вероятностью получения ложноположительных результатов, но имеют повышенный риск ложноотрицательных результатов. ПМ требует проведения диагностики ткани, т.к. эффект мутаций может быть специфичным для конкретного органа и не применим к другим типам опухолей. В настоящее время установлено, что архивированные цитологические стекла могут быть использованы для молекулярного анализа.

Одной из малоизученных областей текущей работы, требующей проведения подтверждающих исследований, является использование неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) при раке яичников, вызванным мутациями в гене BRCA1.

Обсуждение

Данное заседание подчеркнуло важность биомаркеров для улучшения результатов терапии и выбора наиболее подходящего лечения. Налицо необходимость снижения стоимости этих

технологий для их распространения за пределы исследовательских учреждений. Другой ключевой задачей является повышение уровня осведомленности и понимания среди медицинских работников. Одним из основных вызовов является воплощение результатов научных исследований в клиническую практику, что обуславливает важное значение профессионального образования.

В ходе заседания уточнялось, что расходы на проведение части генетических тестов (у беременных женщин и при ряде онкологических заболеваний), используемых в настоящее время в Российской Федерации, оплачиваются государством и возмещаются Министерством здравоохранения.

Участники обсудили существующие модели биобанков. В соответствии с национальным контекстом в Российской Федерации этим процессом управляют государственные исследовательские учреждения. Вместе с тем необходимо, чтобы компании, начинающие свою деятельность, и организации частного сектора использовали знания, накопленные в государственном секторе. В Австрии при посредничестве некоммерческого органа действует государственно-частное партнерство на основе совместного финансирования со стороны государственного и частного секторов. Эта система призвана обеспечить защиту данных и экономическую жизнеспособность, позволяя академическим партнерам объединяться с отраслевыми партнерами в целях достижения научного прогресса. В Соединенном Королевстве третья сторона предоставляет информацию для пользователей как из числа представителей индустрии, так и академических учреждений, открывая доступ только к запрашиваемым данным, а не ко всей базовой информации. В Финляндии Национальный институт здравоохранения контролирует платный доступ к собираемым государством данным, и обсуждается вопрос о создании независимого органа (компании) для выполнения этой функции. Важным вопросом, который необходимо учитывать, являются средства, методы и правила взаимодействия между частными и государственными структурами.

Существует ряд важных вопросов, связанных с защитой данных, владением ими и правом на проведение исследований на основе таких данных. Обеспечение конфиденциальности и защиты данных – чрезвычайно важные задачи, требующие осторожного подхода к их решению. Соблюдение конфиденциальности медицинских данных имеет первостепенное значение. Проведенные недавно исследования показывают, что в настоящее время идентификация лиц по обезличенным данным в том виде, в котором они хранятся в настоящее время, невозможна, однако такая возможность может появиться в ближайшем будущем.

Еще одним важным вопросом является признание того, что наряду с научно-техническими достижениями необходимо развивать соответствующие регулирующие структуры. Зачастую бывает сложно найти подходящее место для новых методов ПМ в структуре существующих режимов регулирования. Новые методы требуют новых областей регулирования.

ЗАСЕДАНИЕ IV

ПМ: роль в профилактике НИЗ и дальнейшие шаги

На заключительном заседании в качестве основы для обсуждения потенциальной роли данного подхода в Российской Федерации в будущем был представлен опыт ПМ в Финляндии, Соединенных Штатах Америки и Италии.

Мотивация, текущий статус и стратегии ПМ в Финляндии

Профессор Markus Perola, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения, Финляндия, поделился опытом Финляндии.

Геномная медицина уже используется в клинической практике Финляндии, при этом проводятся тесты на генетические вариации, связанные с непереносимостью лактозы, семейной гиперхолестеринемией, тромбозом вен и фармакогенетикой (особенно в отношении рака).

В Финляндии проводится масштабный исследовательский проект FinnGen, объединяющий научных работников, финансируемые государством биобанки и компании частного сектора. В Финляндии обеспечен хороший доступ к цифровым медицинским данным, привязанным к номеру социального

страхования человека. В основе проекта FinnGen лежат результаты проекта «Инициатива по секвенированию суоми» (SISu), который уже собрал 200 000 образцов. В рамках проекта FinnGen будет создана справочная база данных из 500 000 образцов, которая будет сочетать в себе данные о геноме и о состоянии здоровья.

Еще одним важным исследованием, призванным перенести известный проект «Северная Карелия» в 21 век, является исследование «Р6 – Геномика для здравоохранения». Целью данного исследования является внедрение геномики в здравоохранение и профилактика распространенных хронических заболеваний с помощью современной медицины. Конкретные задачи проекта включают:

- получение геномных и метаболомных данных для использования в персонализированной медицине;
- внедрение персонализированной медицины в повседневную практику путем обучения и информирования медицинских работников, лиц, принимающих решения, других экспертов в этой области и населения в целом;
- выход за рамки лечения заболеваний и привлечение внимания к эффективной профилактике;
- поощрение представителей общественности и расширение их прав и возможностей нести ответственность за собственное здоровье;
- подготовка системы здравоохранения к выполнению Национальной стратегии «Геном» и Стратегии роста сектора здравоохранения, запланированных правительством Финляндии.

В исследовании Р6 примут участие не менее 100 000 участников, которые получат результаты геномных и метаболомных исследований в виде оценок риска развития заболевания. Возможна полигенная оценка риска путем объединения информации о генетических факторах риска человека, каждый из которых определяет риск развития конкретного заболевания. Эти оценки будут использоваться совместно с традиционными факторами риска и в дополнении к ним. Исследование позволит уточнить, как участники понимают предоставляемую им информацию, и как она влияет на их здоровье. Важно отметить, что после этого будет проведено рандомизированное контролируемое исследование для изучения воздействия с участием 10 000 испытуемых с самым высоким геномным/метаболомным риском. Они получат индивидуальную консультацию врача и/или медсестры. Возможно привлечение социальных СМИ, чтобы побудить участников изменить свое поведение.

Проект Р6 осуществляется под руководством Национального института здравоохранения и социального обеспечения и предусматривает обширную сеть сотрудничества, включающую Министерство социального обеспечения и здравоохранения, Business Finland, Национальный фонд исследований и развития Финляндии (SITRA), финские биобанки, университеты, медицинских специалистов в различных областях и компании, занимающиеся технологиями здравоохранения.

Пилотный проект в рамках исследования Р6 был запущен в феврале 2018 г., когда 6500 человек были приглашены для получения основанной на результатах геномного и метаболомного анализа информации о риске развития трех заболеваний (ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и венозного тромбоза).

Исследование призвано оказать широкое воздействие: повлиять на здоровье отдельных людей, медицинские профессии, управление здравоохранением и общество в целом. Ожидается, что его результаты внесут важный вклад в понимание того, достаточно ли фактических данных для интеграции данного подхода в государственный сектор здравоохранения, особенно в условиях быстрого развития частного сектора на местах.

Обсуждение

Участникам пояснили, что в рамках проекта Р6 будут собраны данные приблизительно о 10% населения Финляндии. Результаты пилотного проекта будут доступны в 2019 г., после чего начнется реализация более масштабного исследования, результаты которого будут доступны через пять лет.

Все участники, а не только отобранные для дополнительного вмешательства, получают обратную связь через интернет. В помощь медицинским работникам в консультировании участников исследования по факторам риска клинические группы разработают так называемую врачебную справку по каждому конечному показателю. Врачи, в свою очередь, смогут адаптировать сообщаемую информацию применительно к конкретному пациенту. В ходе заседания особо подчеркивалась важность наличия четких рекомендаций для участников исследования; сложной задачей данного исследования будет обеспечение четкого и адекватного информационного взаимодействия, особенно с учетом взаимосвязи между генетическими и традиционными факторами риска.

Финский закон о биобанках позволяет любому человеку запрашивать доступ к данным, поэтому участники исследования смогут войти в комплексную информационную систему. Вовлеченность участников будет ключевым элементом исследования.

ПМ, инновации и доступ к медицинским технологиям

James Love, Knowledge Ecology International, Соединенные Штаты Америки, изложил ряд вопросов, касающихся доступа к технологиям, и другие сложности, связанные с инновациями в этой области.

Одной из проблемных областей является объем прав, предоставляемых патентами на такие технологии, как инструмент редактирования генов CRISPR (короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами). Существуют опасения, что патенты будут использоваться для установления монополии на конкретные виды терапии; правительствам следует рассмотреть возможность использования механизма принудительного лицензирования для обеспечения доступности инструментов для разработчиков и предотвращения использования патентов на инструменты для ограничения конкуренции.

Другой проблемой, вызывающей озабоченность, является использование государственного финансирования на проведение научных исследований и разработок, результаты которых затем патентуются и превращаются в продукты, продажа которых осуществляется с использованием агрессивных стратегий ценообразования.

Кроме того, подаются заявки на патенты на методы, которые могут считаться процедурами, а не продуктами. Например, патенты на первые два метода, разработанные с использованием терапии с применением химерного антигенного рецептора, были использованы для расширения монополии с тем, чтобы только одобренные компанией врачи и медицинские учреждения могли проводить процедуру. Кроме того, важность различия между лекарственным средством и процедурой обусловлена наличием в системах здравоохранения разных правил возмещения расходов на лекарственные средства и исключений для медицинских процедур в патентном законодательстве многих стран. Число патентных заявок на технологии с применением химерного антигенного рецептора продолжает расти.

Организация Knowledge Ecology International подняла ряд вопросов относительно примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств. Медицинским стандартом для включения продукта в данный перечень является значительное улучшение результатов лечения при его применении. Возникает, однако, вопрос, следует ли ВОЗ также рассматривать возможность включения продуктов, применение которых обеспечивает сопоставимый или немного превосходящий медиану результат? Проблемой часто становятся слишком высокие цены. Это позволяет утверждать, что должна быть создана отдельная категория для важных с медицинской точки зрения, но дорогостоящих продуктов при условии их предоставления по приемлемым ценам.

Учитывая то, что цены на важные лекарственные средства часто настолько высоки, что препятствуют доступу, необходимы стратегии борьбы с высокими ценами. Возможные пути решения проблемы включают:

- введение ценового контроля или обязательных условий компенсации;
- использование принудительных лицензий;
- введение исключений для медицинских процедур;
- повышение конкурентоспособности поставок биологических препаратов;

- создание патентных пулов для коллективного управления правами интеллектуальной собственности;
- разграничение стимулов для научных исследований и разработок и цены продукта;
- изучение медицинского туризма в страны со слабыми патентными правами и более доступными конкурентоспособными поставщиками (особенно в отношении «радикальных» методов лечения).

Использование механизма принудительного лицензирования является одним из эффективных инструментов в распоряжении правительств при условии соблюдения правил патентного права. В соответствии с международными торговыми соглашениями, в том числе Соглашением ТРИПС (Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности) Всемирной торговой организации (ВТО), правительства могут отменять исключительные права по выданному патенту при условии выплаты компенсации или вознаграждения. В Декларации министров ВТО, принятой в Дохе, говорится, что правительства должны использовать принудительные лицензии, когда это необходимо, для обеспечения «доступа к лекарственным средствам для всех», однако на практике из-за торгового давления было выдано лишь несколько принудительных лицензий. Правительства должны использовать принудительные лицензии, чтобы продемонстрировать то, что при возникновении ценовых споров именно монополия, а не пациент окажется под угрозой.

Правительства могут также ограничить число патентов, выдаваемых на новые способы применения того или иного лекарственного средства. Кроме того, многие правительства не выдают и/или не обеспечивают соблюдение патентов на медицинские процедуры, это может быть применимо к терапии с применением химерного антигенного рецептора и другим методам лечения на основе генных или клеточных технологий.

Еще одна проблема заключается в низком уровне конкуренции в сфере биологических препаратов в целом. Только 17% новых биологических препаратов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в период с 1995 по 2005 гг., столкнулись с конкуренцией со стороны другого препарата к 2017 г. Это сопоставимо с 56% для низкомолекулярных препаратов. Для решения этой проблемы можно было бы закрепить в качестве условия регистрации биотерапевтических продуктов и услуг предоставление производителям генериков или биоаналогов информации о материалах и методах, а также количестве одобренного для тестирования материала.

Учитывая весьма сложный патентный ландшафт в области новых технологий, таких как CRISPR и терапия с применением химерного антигенного рецептора, другой возможной стратегией может стать создание патентных пулов на справедливых, разумных и недискриминационных условиях. Прецедент был создан Правительством США, инициировавшим создание патентного пула в авиации и радиоотрасли.

Другой вариант заключается в устранении связи между стимулами для проведения научных исследований и разработок и ценами. Это подразумевает поиск иных способов вознаграждения фармацевтических компаний, независимых от создания монополий за счет патентов и высоких цен. Это может быть сделано путем создания инновационных фондов для выплаты вознаграждения патентообладателям и разработчикам за использование технологии для лечения пациентов и стимулов для проведения исследований с использованием открытых источников.

Важно, чтобы при обсуждении этих вопросов не допускался конфликт интересов и отсутствовало неправомерное или ненадлежащее влияние субъектов частного сектора. В ходе всех обсуждений с участием ВОЗ должен соблюдаться механизм взаимодействия ВОЗ с негосударственными структурами (FENSA). ВОЗ и учреждения Организации Объединенных Наций, безусловно, должны прислушиваться к голосам фармацевтической промышленности, однако необходимо следить за тем, чтобы частные компании не воспринимались в качестве партнеров в разработке политики и установлении норм и стандартов.

От геномики до персонализированного здравоохранения: на пути к внедрению ПМ в системы здравоохранения

Д-р Stefania Voccia, Католический университет Святого Сердца, Рим, Италия, рассказала о ряде конкретных проблем, связанных с использованием геномики в рамках подхода с позиций охраны общественного здоровья, и о способах их решения в Италии.

Вопрос о ПМ необходимо рассматривать в контексте роста спроса на медицинскую помощь по мере старения населения (к 2050 г. 37% населения ЕС будет старше 60 лет) и высокого бремени НИЗ (обуславливающих 87% смертей в странах с высоким уровнем дохода). Это означает, что расходы на здравоохранение должны увеличиваться не менее чем на 20% в год, однако нынешняя ситуация во многих странах характеризуется сокращением расходов на здравоохранение. В месте с тем, ожидания пациентов и граждан растут, в том числе и в отношении методов, используемых в ПМ.

Один из ключевых вопросов заключается в том, как решать эти проблемы в условиях ограниченности ресурсов. Подобные вопросы изучаются в рамках финансируемой программой «Горизонт 2020» инициативы «ТО-REACH», изучающей способы внедрения биомедицинских инноваций в работу служб здравоохранения в сложных условиях. Подобная деятельность по координации и поддержке (ДКП), которая *не* является исследовательским проектом, направлена на подготовку совместной европейской исследовательской программы, целью которой станет получение научных данных, призванных способствовать повышению устойчивости, эффективности, справедливости, доступности, устойчивости и комплексности услуг и систем здравоохранения. В инициативе принимают участие 28 партнеров из 20 стран.

Основные элементы устойчивой системы здравоохранения были представлены в докладе Европейской руководящей группы по устойчивому здравоохранению 2016 г., в котором подчеркивалась необходимость инвестиций в профилактику и ранние вмешательства. Налицо необходимость перехода от лечения хронических заболеваний к ранней диагностике и профилактике заболеваний. Однако в настоящее время лишь небольшая часть расходов на здравоохранение направляется на профилактические мероприятия, при этом значительная часть этих средств идет на программы мониторинга состояния здоровья. Следует честно признать, что не все профилактические меры действительно экономят средства, но в целом профилактическая помощь является экономически эффективной и улучшает качество жизни по очень разумной цене.

«Гигиеническую революцию», начавшуюся в 1860 г. и приведшую к появлению канализационных систем, первых антибиотиков и вакцин, а также «революцию в области технологии и доказательной медицины», которая продолжается с 1980 г., можно считать первой и второй революциями в медицине. Часто возникает вопрос, является ли персонализированная медицина третьей революцией.

На практике на сегодня нет достаточных данных о том, что знание собственного генома влияет на первичную профилактику заболевания. Результаты финского исследования Р6 должны способствовать углублению наших знаний в этой области. Некоторые указывают на возможные трудности в обеспечении справедливого доступа к геномной терапии, учитывая то, что в мире не удалось обеспечить всеобщий доступ к основным лекарственным средствам, включая такие недорогие препараты, как аспирин. Были разработаны основанные на фактических данных профилактические программы, опирающиеся на данные геномики, однако их осуществляют лишь немногие службы здравоохранения.

Концепция геномики общественного здравоохранения хорошо известна; она была определена на международном рабочем совещании, состоявшемся в Белладжио (Италия) в 2005 г., как «ответственное и эффективное воплощение знаний и технологий на основе генома в государственную политику и услуги здравоохранения в интересах здоровья населения». Вопросы, связанные с геномикой общественного здравоохранения, изучаются рядом проектов и рабочих групп, включая Европейскую сеть геномики общественного здравоохранения (PHGEN), финансируемую Генеральным директоратом по здравоохранению и защите потребителей в 2006 г., Международный консорциум персонализированной медицины, финансируемый в рамках проекта «Горизонт 2020», и Фонд геномики общественного здравоохранения (PHG).

Внедрение ПМ в системы общественного здравоохранения сопряжено с рядом проблем. Основные условия для достижения радикальных изменений в здравоохранении были сформулированы следующим образом:

- повышение уровня генетической грамотности специалистов и населения;
- привлечение граждан к обсуждению этих вопросов;
- совершенствование стратегического руководства, повышение согласия и доверия в области здравоохранения;
- поддержание и эффективное использование жизненного цикла знаний для улучшения состояния здоровья;
- внедрение и адаптация системы оценки технологий здравоохранения для оценки новых технологий; и
- сохранение гуманности и общности в вопросах здоровья и оказания помощи.

Одним из проектов, направленных на решение этих вопросов, является Проект персонализированной профилактики хронических заболеваний (PRECeDI). Целью проекта является создание качественной междисциплинарной базы знаний за счет проведения обучения и исследований в области ПМ, уделяя особое внимание профилактике хронических заболеваний. В проекте участвует консорциум из 11 партнеров из девяти государств-членов ЕС и двух стран, не входящих в ЕС, в их числе семь организаций, представляющих научные круги, и четыре - не научное сообщество. Рекомендации этого проекта были представлены государственным органам и лицам, формирующим политику, в Брюсселе в ноябре 2018 г.

Лишь немногие правительства подготовили обширные программные документы по геномике в здравоохранении. В рамках ЕС к сентябрю 2016 г. подобная политика была разработана только в Бельгии, Италии, Соединенном Королевстве и Франции. Если взять Италию в качестве конкретного примера, то в стране был проведен семилетний процесс подготовки руководства по геномике в области общественного здравоохранения. Программный документ основан на трех основных элементах:

- систематическая оценка медицинских технологий (Оценка технологий здравоохранения) применительно к геномным тестам, используемым в настоящее время, и предрегистрационная оценка тех, которые еще не доступны для общественности;
- содействие проведению обширной подготовки в области геномики и созданию потенциала для потенциальных заинтересованных сторон, участвующих в оказании медицинской помощи и управлении здравоохранением; и
- повышение базовой грамотности населения по вопросам здравоохранения и геномики в целях информирования граждан/пациентов о преимуществах, ограничениях и рисках омиксных технологий.

Были проведены оценки технологий здравоохранения, включая систематический обзор, полуструктурированные интервью с экспертами и анализ экономической эффективности, применительно к выявлению мутаций в гене BRCA у женщин и синдрома Линча (наследственной формы колоректального рака).

Подготовка кадров осуществляется в рамках интенсивных курсов с предоставлением проживания (финансируемых Министерством здравоохранения Италии) и курсов дистанционного обучения. В сотрудничестве с Национальным институтом здравоохранения Италии был организован новый учебный курс, предназначенный преимущественно для врачей общей практики.

Третий компонент - повышение базовой грамотности населения по этим вопросам все еще находится в стадии разработки.

В заключение следует отметить, что удовлетворение потребностей в области общественного здравоохранения посредством надлежащего и устойчивого оказания услуг здравоохранения в эпоху

персонализированной медицины невозможно без скоординированных стратегий подготовки врачей и лиц, формирующих политику, а также решение общественных проблем.

Обсуждение

В ходе совещания уточнялось, что тест BRCA1 является единственным тестом, включенным в Итальянский национальный план профилактики на 2014-2018 гг. Данный план предусматривает опрос женщин во время прохождения маммографии и при наличии у них определенных характеристик направление их к генетику для консультации о необходимости проведения теста. В таких случаях тест проводится женщине бесплатно. В виду того, что данные оценки экономической эффективности теста на синдром Линча опубликованы не были, он не был включен в план на 2014-2018 гг.

В 2018 г. Италия опубликовала новый Национальный план инноваций в медицине. Одной из задач которого будет определение новых приоритетов для оценки технологий здравоохранения.

В ходе совещания отдельно подчёркивалось, что второй компонент итальянского подхода, а именно профессиональная подготовка, применяется также к лицам, формирующим политику, и что многие из подготовленных врачей являются врачами общественного здравоохранения. Целью данной подготовки является стимулирование использования генетических тестов надлежащим образом и предупреждение нецелесообразного использования ресурсов. Данный процесс был обусловлен в том числе такими факторами, как растущий потребительский спрос на тесты и необходимость более точного понимания врачами того, в каких случаях подобные тесты являются целесообразными, а в каких нет.

Анализ итогов дня и их значения для Российской Федерации

Целью заключительного заседания было обобщение основных идей выступлений и обсуждений и анализ их значения для Российской Федерации.

От имени Министерства здравоохранения г-н Игорь Коробко поблагодарил всех участников за участие и подчеркнул важность подобных обсуждений для Российской Федерации. Очевидно, что персонализированный подход может быть применен как к профилактике, так и к лечению заболеваний. Также не вызывает сомнений, что для внедрения данного вида медицины важен партисипативный подход. Персонализированная медицина должна рассматриваться наряду с тремя другими «П» современной модели 4П-медицины (предиктивной медициной, превентивной медициной и партисипативной медициной). Эта модель обеспечит основу для развития здравоохранения на сегодняшний и завтрашний день в Российской Федерации.

От имени Штаб-квартиры ВОЗ д-р Кіев Тау-Тео поблагодарил Российскую Федерацию и Европейское региональное бюро ВОЗ за столь активную дискуссию. Очевидно, что ПМ открывает множество перспективных возможностей. Вместе с тем существует также ряд проблем, включая вопросы конфиденциальности, стоимости технологий и патентования. Приоритетом должно стать доведение знаний до пациентов по доступной цене. Следует также отметить, что не все решения одинаково применимы во всех странах, – необходимо внимательно изучать страновой контекст при разработке национальных подходов.

Основные рекомендации для стран можно резюмировать следующим образом:

- Будьте готовы – технологии уже здесь, системы здравоохранения также должны быть подготовлены.
- Будьте избирательны – актуальность вмешательства для создания устойчивых систем здравоохранения зависит от контекста.
- Не забывайте об эффективности расходования средств.

Д-р Эдуард Салахов, Министерство Здравоохранения Российской Федерации, прокомментировал, что обсуждение подтвердило, что ПМ действительно имеет место в повестке дня для будущего российской системы здравоохранения, но к ней нужно относиться с осторожностью.

Первостепенным должен оставаться всеобщий доступ ко полному спектру эффективных

лекарственных средств и мероприятий. Кроме того, особое внимание необходимо уделять управлению финансовыми расходами, связанными с ПМ.

От имени странового офиса ВОЗ д-р Melita Vujnovich поблагодарила Министерство здравоохранения и ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за организацию данного мероприятия. Данный политический диалог чрезвычайно важен для формирования будущей системы здравоохранения в Российской Федерации, а также для сотрудничества между ВОЗ и Российской Федерацией. Нашей задачей по-прежнему является обеспечение доступа к услугам максимального качества для всех людей в рамках достижения Целей устойчивого развития. Обсуждение вопросов науки, лежащей в основе ПМ, сыграло важную роль в освещении ключевых вопросов политики, нуждающихся в дальнейшем обсуждении и рассмотрении.

От имени ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России д-р Евгений Шляхто подвел основные итоги конструктивных обсуждений в ходе «Совещания в целях выработки общей позиции». Одним из ключевых тезисов стала необходимость дальнейшего сотрудничества как на национальном, так и международном уровнях, а также продолжение работы по более глубокому изучению многих поднятых вопросов. Предстоит решить вопросы, связанные с доступом к большим данным, безопасностью данных и вопросами конфиденциальности/неприкосновенности частной жизни. Еще один вопрос, требующий дальнейшего рассмотрения, касается формы и масштабов участия частного сектора в разработке и внедрении ПМ. Кроме того, вызывает озабоченность доступность технологий, поэтому необходимо сосредоточить внимание на обеспечении должного доступа для всех к важным инновациям. Наконец, совершенно очевидна ключевая роль образования в преобразовании инноваций в медицинскую практику и их интеграции в системы здравоохранения.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список участников

Представители Российской Федерации

Г-н Коробко Игорь Викторович

Департамент науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью,

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Д-р Салахов Эдуард Рафаилович

Заместитель директора

Департамент международного сотрудничества и связей с общественностью

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Д-р Драпкина Оксана Ивановна

Директор

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины"

Д-р Румянцев Сергей Александрович

Проректор по стратегическому развитию

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова

Д-р Шляхто Евгений Владимирович

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России

Главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа

Д-р Конради Александра Олеговна

Заместитель генерального директора по научной работе, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Д-р Зарицкий Андрей Юрьевич

Директор Института гематологии, главный научный сотрудник НИЛ онкогематологии ФГБУ

«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Д-р Костарева Анна Александровна

Директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Д-р Галагудза Михаил Михайлович

Директор института экспериментальной медицины

Главный научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, профессор кафедры патологии

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Д-р Вавилова Татьяна Владимировна

Заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Д-р Загородникова Ксения Александровна

Заведующая отделом клинической фармакологии

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Д-р Ротарь Оксана Петровна

Главный научный сотрудник НИЛ Эпидемиологии неинфекционных заболеваний

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Д-р Гринева Елена Николаевна

Директор Института эндокринологии, главный научный сотрудник НИЛ нейроэндокринологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Главный внештатный специалист эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу

Д-р Бабенко Алина Юрьевна

Заведующая НИЛ диабетологии Института эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Д-р Имянитов Евгений Наумович

Руководитель отдела биологии опухолевого роста
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Д-р Решетник Дарья Анатольевна

Руководитель направления «Онкология»
ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками
здоровью»

Временные консультанты

Проф. Markus Perola

Заведующий кафедрой геномики и биомаркеров
Национальный институт здоровья и благополучия, Хельсинки, Финляндия

Проф. Thomas Pieber

Ведущий научный сотрудник
Центр исследований биомаркеров в медицине (CBMed)
Грацский Медицинский университет, Грац, Австрия, профессор

Д-р Stefania Voccia

Главный редактор, Эпидемиология, биостатистика и общественное здравоохранение
Кафедра гигиены, Институт общественного здравоохранения
Кафедра медицины, Католический Университет Святого Сердца
Поликлинический фонд «Agostino Gemelli»

Проф. Dragan Primorac

Исполнительный комитет, Международный консорциум персонализированной медицины
(ICPerMed)
Госпиталь Святой Катерины, Хорватия
Пенсильванский государственный Университет, США

Г-н James Packard Love

Директор
Knowledge Ecology International, Вашингтон, США

Всемирная организация здравоохранения

Европейское региональное бюро ВОЗ

Д-р Luigi Migliorini

Старший советник
Европейский офис ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними

Д-р Jill Farrington

Координатор программы по НИЗ и укреплению здоровья на всех этапах жизни
Отдел неинфекционных заболеваний и укрепления здоровья на всех этапах жизни

Д-р Ivo Rakovac

Технический специалист
Европейский офис ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними

Г-жа Наталья Коновалова

Программный ассистент

Европейский офис ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними

Г-жа Анна Мезенцева

Программный ассистент

Европейский офис ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними

Страновой офис ВОЗ в Российской Федерации

Д-р Melita Vujnovic

Представитель ВОЗ в Российской Федерации

Д-р Elena Yurasova

Координатор по неинфекционным заболеваниям

Штаб-квартира ВОЗ

Г-н Tay Kiu Siang

Технический специалист

Секретарь

Г-жа Karen McColl

Переводчики

Г-жа Людмила Юрастова

Г-жа Елена Лобцова

ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро, расположенных в разных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Европейский регион ВОЗ включает 53 государства-члена:

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния и Герцеговина
Бывшая югославская Республика Македония
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако
Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чешская Республика
Швейцария
Швеция
Эстония

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Тел.: +45 45 33 70 00.

Факс: +45 45 33 70 01.

Эл. адрес: contact@euro.who.int

Веб-сайт: www.euro.who.int