



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(Минздрав России)

П Р И К А З

24 апреля 2018 г.

№ 186

Москва

**Об утверждении
Концепции предиктивной, превентивной
и персонализированной медицины**

П р и к а з ы в а ю:

Утвердить прилагаемую Концепцию предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

Министр

В.И. Скворцова

Приложение
к приказу Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от «24» апреля 2018 г. № 186

Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины

I. Общие положения

Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (далее – Концепция) представляет собой систему взглядов на базовые принципы, приоритетные направления, цели и задачи и основные направления государственной политики Российской Федерации по развитию индивидуальных подходов к пациенту, в том числе до развития у него заболеваний, основанных на:

анализе генетических особенностей и иных биомаркеров с целью выявления предрасположенностей к развитию заболеваний и влияния на риски развития таких заболеваний факторов окружающей среды, применении соответствующих профилактических мер, минимизирующих такие риски;

применении персонализированных методов лечения заболеваний и коррекции состояний, включая персонализированное применение лекарственных препаратов и биомедицинских клеточных продуктов, в том числе таргетных (мишень-специфических), основанное на анализе генетических особенностей и иных биомаркеров;

использовании биомаркеров для мониторинга эффективности лечения.

Основные положения Концепции соотносятся с положениями Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», и государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013 - 2020 годы, утвержденной постановлением Правительства

Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013 - 2020 годы», Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2580-р.

Настоящая Концепция дополняет и развивает план мероприятий («дорожную карту») Национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет».

II. Современное состояние предиктивной, превентивной и персонализированной медицины

Под персонализированной медициной понимают медицину, в основе которой лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на проводимое лечение, называемых биомаркерами, а также применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний.

Результаты определения состояния биомаркеров используются в качестве предикторов в целях реализации принципов предиктивной медицины – индивидуального прогноза развития заболеваний и (или) выбора методов и способов их лечения при их наступлении, подобранных в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, отражаемых состоянием биомаркеров.

Выявление риска наступления заболевания на основании результатов определения состояния биомаркеров позволяет предотвратить наступление заболевания путем принятия соответствующих индивидуальных, также определяемых состоянием биомаркеров, профилактических мер, составляя основу превентивной медицины, нацеленной на предотвращение наступления заболевания или раннюю, досимптоматическую и доклиническую минимизацию его проявления, в отличие от конвенциональной медицины, сфокусированной на лечении заболеваний.

В основе персонализированной медицины лежат биомаркеры, выявление которых и связь с практически значимыми факторами, такими как риск наступления заболевания, эффективность действия лекарственного препарата и иное, являются результатами научных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, молекулярной генетики, биологии

развития, физиологии и иных смежных отраслей науки. Второй составляющей, определяющей развитие персонализированной медицины, является технологическое развитие, уровень которого должен обеспечивать возможность определения значимых биомаркеров в практическом здравоохранении.

Персонализированные подходы, основанные на анализе биомаркеров, находят все большее применение в практическом здравоохранении. В качестве примеров можно привести неонатальный скрининг на наличие ряда моногенных наследственных заболеваний, выбор для лечения онкологических заболеваний таргетных лекарственных препаратов с учетом молекулярных особенностей опухоли, а именно наличия в опухолевых клетках специфической мишени для воздействия, выявляемой с применением так называемых сопутствующих диагностикомов, оценку риска развития рака молочной железы и яичника при наличии мутаций в генах *BRCA1/2*, определение чувствительности опухоли к химиотерапевтическим препаратам на основе анализа определенных панелей биомаркеров.

Это направление сегодня активно развивается в мире, большое число исследований направлено на выявление значимых биомаркеров и их сочетаний, позволяющих определять риски развития заболеваний, прогнозировать эффективность действия лекарственных препаратов, проводить ранний (до появления клинически выявляемых признаков) мониторинг эффективности лечения. Важной для клинической практики технологией персонализации лечения является фармакогенетика, направленная на выявление связи между индивидуальными генетическими особенностями и вариабельностью эффектов лекарственных препаратов, позволяющая предсказывать степень проявления возможных побочных эффектов действия лекарственного препарата. Имплементация фармакогенетических подходов позволит существенно снизить вероятность проявления побочных эффектов применения лекарственных препаратов, повысить эффективность их применения за счет персонализации назначения лекарственных препаратов.

Важным для персонализированной медицины направлением научных исследований является выявление не только генетической предрасположенности к развитию заболеваний, но и модификаторов риска их развития, являющихся факторами окружающей среды, что особенно существенно для полигенно обусловленных предрасположенностей. Так, например, при наличии витилиго, предрасположенность к развитию которого имеет сложный полигенный характер, у одного из однояйцевых (то есть генетически идентичных) близнецов, у второго близнеца витилиго

отмечается только в 23% случаев. Поэтому знание о факторах окружающей среды, способствующих реализации генетически обусловленной предрасположенности, является критичным для практической реализации принципов персонализированной профилактической медицины, позволяя сформировать индивидуализированный план профилактических мероприятий, направленный на минимизацию рисков наступления заболевания.

Отдельным направлением персонализированной медицины является применение индивидуализированных продуктов для лечения заболеваний и коррекции состояний. Развитие этого направления основано на достижениях биомедицинской науки. Примерами таких индивидуализированных средств для лечения заболеваний являются некоторые зарегистрированные в США препараты для лечения рака простаты и терапии лимфомы, которые производятся с использованием собственных клеток пациента. В настоящее время в ряде зарубежных стран разработаны и проходят клинические испытания новые методы лечения ряда тяжелых социально значимых заболеваний, основанные на применении различных биомедицинских технологий, включая терапию стволовыми клетками и клеточными продуктами (лечение аутоиммунных заболеваний, диабета второго типа, инфаркта миокарда, травм спинного мозга), генную терапию (лечение иммунодефицитов, муковисцидоза, болезни Гоше, некоторых форм рака и СПИДа). В Российской Федерации применение индивидуальных клеточных продуктов, классифицируемых как аутологичные биомедицинские клеточные продукты, регулируется Федеральным законом от 23 июня 2017 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», а обращение генотерапевтических лекарственных препаратов регулируется Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», что создает необходимую законодательную базу для обращения таких продуктов (препаратов) и условия для развития персонализированной медицины в части применения индивидуализированных продуктов для лечения заболеваний и коррекции состояний.

III. Цель и задачи Концепции

Целью Концепции является обеспечение доступности персонализированной медицинской помощи с целью досимптоматического прогнозирования развития заболеваний и их профилактики, повышения эффективности традиционных методов лечения путем персонализации их применения, а также применения в практическом здравоохранении

индивидуально производимых персонализированных продуктов (препаратов) для лечения.

Достижение указанных целей Концепции предусматривается осуществить путем решения следующих задач:

определение индивидуального риска развития неинфекционных заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических (основанных на определении особенностей нуклеиновых кислот) маркеров и иных биомаркеров и профилактика таких заболеваний;

выявление и коррекция моногенных наследственных заболеваний;

персонализация лечения онкологических заболеваний на основе статуса биомаркеров, включая соматические генетические изменения в опухолевых клетках;

персонализация медикаментозной терапии и применения немедикаментозных методов лечения заболеваний на основе мониторинга и анализа биомаркеров, включая мониторинг лечения на основе биомаркеров для досимптоматической оценки его эффективности;

применение индивидуально изготавливаемых и производимых персонализированных продуктов для лечения;

развитие научных основ предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, включая разработку новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, основанных на индивидуализированном подходе;

этапы разработки и внедрения методов предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

IV. Основные направления решения задач

Определение индивидуального риска развития неинфекционных заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров и иных биомаркеров и профилактика таких заболеваний

Определение индивидуального риска развития неинфекционных заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров и иных биомаркеров является одной из основных задач персонализированной медицины. Первоочередной задачей в этом направлении является выявление значимых генетических вариаций, определяющих риски развития неинфекционных заболеваний. При этом следует учитывать полигенную природу таких рисков с умеренным вкладом каждого компонента. Решение этой задачи требует проведения масштабных популяционных исследований,

в которых определяющими являются технологическая возможность анализа геномов (секвенирования), сбор качественной и достаточной анамнестической информации и надлежащий биоинформатический анализ полученных данных. Важно отметить, что генетическая предрасположенность к развитию неинфекционных заболеваний имеет этническую специфичность. Поэтому выявление генетических предрасположенностей к развитию заболеваний требует проведения исследований на российской популяции или, в случае основания на данных, полученных для генетически близких популяциях, валидации таких данных применительно к населению Российской Федерации.

Выявленные генетически определенные риски развития неинфекционных заболеваний должны иметь практическую значимость, что предполагает их существенность и возможность разработки конкретных мер профилактики для снижения рисков развития заболевания.

Необходимо учитывать, что, как правило, полигенно обусловленные риски статистически незначительны и подвержены модификациям факторами окружающей среды, которые могут определять реализацию таких рисков. Поэтому выявление факторов окружающей среды – модификаторов генетически определенных рисков развития неинфекционных заболеваний является первоочередной задачей для практической реализации персонализированной медицины в этом направлении, создавая основу для формирования профилактических программ, направленных на минимизацию реализации рисков, включающих, при необходимости, как фармакотерапевтические мероприятия, так и исключение неблагоприятных факторов окружающей среды.

Важным фактором в реализации индивидуальных профилактических программ, направленных на минимизацию рисков развития неинфекционных заболеваний, является популяризация среди населения ответственного отношения к собственному здоровью, в том числе важности выявления таких рисков и модифицирующих их факторов, и партисипативности в практическом осуществлении профилактических мер, направленных на минимизацию рисков при выявлении предрасположенности к развитию заболеваний.

Выявление и коррекция моногенных наследственных заболеваний

Проявления моногенно детерминированных заболеваний, в отличие от полигенно обусловленных, в меньшей степени зависят от факторов окружающей среды. Поэтому основными направлениями решения этой

задачи являются научные исследования, направленные на выявление молекулярных основ моногенных заболеваний, обеспечение их своевременной диагностики, разработка методов их коррекции и лечения. Необходимо дальнейшее развитие пренатальной диагностики наследственных заболеваний, развитие репродуктивных и предимплантационных технологий, позволяющих предотвращать рождение детей с наследственными нарушениями. При этом следует отметить, что моногенные заболевания в подавляющем большинстве относятся к редким (орфанным), что делает нецелесообразным их скрининговую диагностику с применением специфичных диагностических тестов. Тотальное выявление моногенных заболеваний зависит от возможности применения в практическом здравоохранении технологий полногеномного секвенирования, как с точки зрения технологической готовности и доступности технологий, так и стоимости анализа, которые в настоящий момент не позволяют их широко применять. Альтернативным подходом является скрининг на наиболее распространенные моногенные наследственные заболевания и индивидуальный анализ на основании симптоматических признаков, однако в этом случае «окно возможностей» по профилактике проявления заболевания и снижению тяжести последствий сужается.

Коррекция некоторых моногенных наследственных заболеваний может осуществляться с применением лекарственных препаратов, компенсирующих функциональные расстройства, связанные с заболеваниями. Это определяет необходимость разработки таких лекарственных препаратов, которые, как правило, относятся к орфанным из-за низкой частоты встречаемости таких заболеваний. Для некоторых наследственных заболеваний фармакологическая коррекция невозможна, однако достижения современной биомедицины могут позволять проводить эффективное лечение, в том числе с применением аутологичных биомедицинских клеточных продуктов, содержащих клетки пациента со скорректированным с применением технологий модификации генома генетическим дефектом, что определяет актуальность проведения соответствующих исследований и разработки таких продуктов.

Персонализация лечения онкологических заболеваний на основе статуса биомаркеров, включая соматические генетические изменения в опухолевых клетках

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности и с увеличением продолжительности жизни проблема лечения онкологических заболеваний будет нарастать. В силу механизма патогенеза онкологические заболевания являются одной из основных областей приложения подходов персонализированной медицины, которые состоят в:

молекулярном профилировании опухоли с целью подбора оптимальных схем лечения, лекарственных препаратов;

разработке и применении персонализированных методов лечения, включая применение индивидуальных терапевтических вакцин, модифицированных клеток пациента;

использовании биомаркеров для раннего мониторинга эффективности применяемого лечения, мониторинга минимальной остаточной болезни;

использовании биомаркеров с целью раннего досимптоматического выявления онкологических заболеваний.

Персонализация медикаментозной терапии и применения немедикаментозных методов лечения заболеваний на основе мониторинга и анализа биомаркеров, включая мониторинг лечения на основе биомаркеров для досимптоматической оценки его эффективности

Как и в случае лечения онкологических заболеваний, актуальным направлением персонализированного лечения иных неинфекционных, а также инфекционных заболеваний является использование биомаркеров, в том числе генетических, для выбора оптимальных лекарственных препаратов и режимов их дозирования при лечении и (или) немедикаментозных методов лечения. Разработки в этом направлении должны быть основаны на понимании молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, которые являются основой для выявления биомаркеров, включая молекулярно-генетические особенности. Такие биомаркеры являются предикторами эффективности действия лекарственных препаратов и (или) немедикаментозных методов лечения и позволяют, в зависимости от их статуса, проводить выбор оптимальных лекарственных препаратов, их режима дозирования и режимов лечения, оптимальных немедикаментозных методов лечения, проводить оценку рисков развития осложнений.

Понимание молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, позволяющее выявлять биомаркеры, являющиеся индикаторами патологического процесса, служит основой для разработки скрининговых тестов, направленных на досимптоматическое выявление патологических

процессов, что позволит начать лечение на ранней стадии заболевания, существенно снижая затраты и увеличивая эффективность лечения.

Природа биомаркеров, используемых в обозначенных целях, зависит от специфики патогенеза конкретного заболевания. В качестве таких биомаркеров могут выступать генетические особенности, протеомные, метаболомные параметры.

Применение индивидуально изготавливаемых и производимых персонализированных продуктов для лечения

Индивидуально производимые продукты для лечения являются неотъемлемой составляющей персонализированной медицины. Сегодня наиболее актуальным является разработка и применение таких продуктов на основе собственных клеток пациента в форме аутологичных биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для лечения прежде всего наследственных и онкологических, а также иных заболеваний. Также актуальным трендом в изготовлении и производстве персонализированных продуктов для лечения является применение аддитивных технологий 3Д-печати, в том числе развитие 3Д-биопечати. С развитием науки и технологий перечень видов персонализированных препаратов для лечения будет расширяться. В частности, перспективными в данном направлении являются персонализированные генотерапевтические лекарственные препараты.

Развитие научных основ предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, включая разработку новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, основанных на индивидуализированном подходе

Развитие персонализированной медицины зависит от прогресса в области научных исследований, который позволяет создать рациональную основу для разработки новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации с учетом индивидуальных особенностей пациента и молекулярных основ патогенеза заболевания. Поэтому одним из факторов, определяющих развитие и практическую имплементацию технологий персонализированной медицины, а также разработку эффективных мер профилактики возникновения заболевания на индивидуальной основе, является проведение фундаментальных научных исследований, направленных на выявление молекулярных основ патогенеза заболеваний и идентификации значимых биомаркеров и их сочетаний, в том числе

позволяющих прогнозировать эффективность медикаментозной терапии и немедикаментозных методов лечения, а также прикладных научных исследований, задачей которых является валидация практической значимости биомаркеров, разработка новых персонализированных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Этапы разработки и внедрения методов предиктивной, превентивной и персонализированной медицины

На первом этапе разработки и внедрения методов предиктивной, превентивной и персонализированной медицины осуществляется формирование научных основ для развития методов персонализированной медицины и мер профилактики заболеваний на индивидуальной основе.

Второй этап должен обеспечивать трансляцию научных основ персонализированной медицины в практическое здравоохранение путем создания соответствующих диагностических тестов, персонализированных продуктов для лечения и технологий их производства, с получением разрешения к применению при оказании медицинской помощи.

Задачей третьего этапа является проведение оценки медико-экономической эффективности разработанных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации.

Положительные результаты оценки медико-экономической эффективности методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, проведенной в рамках клинической апробации, являются основанием для их включения в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, что создает возможность для их широкого применения в практическом здравоохранении.

V. Механизмы реализации Концепции

Реализация Концепции должна основываться на прогнозировании перспективных направлений развития медицинской науки и выявлении актуальных научных и технологических трендов, с концентрацией исследований и разработок на таких направлениях.

Для реализации Концепции необходимым является организация проведения научных исследований, в том числе фундаментальных, направленных на выявление молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, разработку способов их коррекции, определения значимых

биомаркеров заболеваний и их динамики, практически значимых предикторов возникновения заболеваний и модифицирующих их факторов риска, и их эффективной трансляции в практическое здравоохранение. Эти задачи могут решаться в форме межведомственных комплексных научно-технических проектов и программ, с использованием инструментов Национальной технологической инициативы и при участии научных фондов.

Инструментами для эффективного развития персонализированной медицины должны стать научно-образовательные медицинские кластеры на базе научных и образовательных организаций медицинского профиля, национальные медицинские исследовательские центры, а также кластер направленного инновационного развития медицинской науки и здравоохранения, обеспечивающие координацию формирования системы интеграции медицинских научных исследований, инновационной клинической деятельности и высокотехнологичной медицинской помощи, трансляцию результатов инновационных разработок в практическое здравоохранение. Применение этих инструментов позволит создать условия для межведомственной интеграции научных исследований и разработок и внедрения их результатов в практическое здравоохранение, сократить процесс создания инновационной продукции от ее разработки до практического применения.

Важным механизмом реализации Концепции является развитие института клинической апробации как инструмента для подтверждения доказательств медико-экономической эффективности разработанных инновационных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Развитие персонализированной медицины также требует создания сети инфраструктурных объектов, в том числе центров коллективного пользования научным оборудованием, референс-лабораторий по инновационным медицинским технологиям, центров биоинформатики, центров доклинических трансляционных исследований. Существенное значение для решения задач персонализированной медицины имеет создание и использование коллекций биологических материалов с их соответствующим описанием (биобанков). Учитывая необходимые размеры выборки для получения статистически значимых результатов, для развития персонализированной медицины важным аспектом является развитие технологий анализа «больших данных».

В технологическом аспекте успешная реализация Концепции зависит от развития методов клеточной и тканевой терапии, технологий направленной модификации генома, а также методов анализа статуса биомаркеров,

предпочтительно мало- или неинвазивных, включающих генетический анализ, предпочтительно полногеномный, анализы биомаркеров иной природы, таких как протеомных и метаболомных. В связи с этим обеспечение механизмы реализации Концепции должны предусматривать мероприятия, направленные на развитие соответствующих передовых технологий и обеспечение технологической готовности.

Механизмы реализации Концепции также должны предусматривать совершенствование подготовки и повышения квалификации кадров по актуальным направлениям медицинской науки, смежных областей, таких как молекулярная биология и генетика, клеточная биология, биоинформатика, математическая статистика, а также других естественных наук, учитывая междисциплинарность современных исследований в интересах развития предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

Реализация Концепции также потребует совершенствования нормативного правового регулирования для применения новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, включая применение персонализированных продуктов.

VI. Ожидаемые результаты

Результатом развития методов и технологий предиктивной, превентивной и персонализированной медицины и их внедрения в практическое здравоохранение станет снижение заболеваемости по нозологиям, обусловленным наследственными факторами, в том числе полигенными, улучшение качества медицинской помощи при лечении неинфекционных заболеваний, а также снижения затрат на оказание медицинской помощи за счет оптимального выбора схем лечения и применяемых лекарственных препаратов.

Реализация Концепции стимулирует развитие и внедрение высокотехнологичных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, основанных на «омиксных», клеточных, тканевых и гено-инженерных технологиях, а также проведение фундаментальных и прикладных научных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, молекулярной и популяционной генетики, создающих основу для развития предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.