

Утверждены
решением Комитета Совета
Федерации по социальной
политике от №

РЕКОМЕНДАЦИИ

по итогам заседания "круглого стола" на тему
"Новые возможности применения медико-генетических технологий в
профилактике, диагностике и лечении заболеваний для достижения целей
национальных проектов в социальной сфере. Развитие законодательства"

г. Москва

10 марта 2020 г.

Комитет Совета Федерации по социальной политике совместно с представителями Государственной Думы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, национальных медицинских исследовательских центров, медицинских организаций, учреждений высшего профессионального образования и некоммерческих организаций рассмотрел на "круглом столе" вопросы, связанные с возможностями современных генетических технологий, аспектами их развития и внедрения в клиническую практику для решения стратегических задач по обеспечению устойчивого роста численности населения, снижению летальности и увеличению продолжительности жизни россиян.

Медицинская генетика – важный ресурс для инновационного развития здравоохранения и перехода к персонализированной медицине. Разработка и внедрение современных молекулярно-генетических методов прогнозирования, диагностики и мониторинга течения заболеваний, методов персонализированной фармакотерапии, включая технологии генетического редактирования и таргетную терапию, включены в Стратегию развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года (утверждён Указом Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 года № 254) в число приоритетных направлений.

Сегодня использование генетических технологий в медицине позволяет решать социально значимые проблемы, связанные, прежде всего, с ростом числа пациентов с генетически обусловленными заболеваниями, а также дает возможность воздействовать на патологические процессы при онкологических, аутоиммунных и иных заболеваниях.

Так, наследственные и врожденные патологии являются одной из главных причин детской инвалидности и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения данные патологии имеют 5% новорожденных, а 40% ранней младенческой смертности и инвалидности с детства обусловлено именно наследственными или врожденными заболеваниями. При этом около 30% коечного фонда детских стационаров в странах с развитым здравоохранением занято больными с наследственными патологиями. Спектр наследственных форм патологии постоянно расширяется.

Значительные возможности в решении задач в области детского здравоохранения и демографии связаны с развитием генетической диагностики и лечением наследственных заболеваний. В частности, Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года" ставит цель по снижению к 2024 году

младенческой смертности до 4,5 случая на 1 тыс. родившихся живыми или на 1 промилле по сравнению с базовым уровнем 2017 года. По экспертным оценкам, резерв снижения младенческой смертности за счет выявления на раннем этапе наследственных заболеваний и оказания пациентам своевременной медицинской помощи может составлять 0,5 промилле в единицах целевых показателей. По данным Росстата, в 2019 году младенческая смертность в России снизилась до 4,9 промилле (с 5,1 промилле в 2018 года).

Участники "круглого стола" отмечают, что успехи государственной политики в сфере профилактики инвалидизирующих расстройств у детей и снижения детской летальности достигнуты, в том числе, благодаря реализации с 2006 года в Российской Федерации программы массового скрининга новорожденных на 5 наследственных заболеваний (фенилкетонурия, врожденный гипотериоз, галактоземия, адреногенитальный синдром и муковисцидоз). Данные, предоставленные субъектами Российской Федерации по запросу Комитета Совета Федерации по социальной политике в рамках подготовки "круглого стола" свидетельствуют о положительном влиянии программы неонатального скрининга новорожденных на социально-экономические показатели регионов.

Так, Министерство здравоохранения Краснодарского края отмечает, что за 15 лет (с 2005 года, до начала скрининга, по 2019 год) показатель младенческой смертности снизился в 2,3 раза, в Архангельской области реализация программ неонатального скрининга и пренатальной диагностики также позволили снизить на 12,4% показатель инвалидности от врожденных аномалий с 45,2 до 39,6 на 10 000 детей (0-17 лет включительно), в ХМАО сохраняется устойчивая положительная динамика снижения младенческой и перинатальной смертности ниже общероссийских показателей: по итогам 2019 года младенческая смертность составила 4,1‰. Общий охват новорожденных в рамках программы достигает 99,9%.

По данным ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова", благодаря выявлению в ранний доклинический период и раннему началу лечения более 10 тысяч пациентов с фенилкетонурией сохранили свое здоровье и избежали инвалидности. Так, по сведениям, предоставленным Минздравом Калининградской области, на территории субъекта на сегодняшний день не зафиксировано ни одного случая тяжелого осложнения в виде умственной отсталости от фенилкетонурии. В то же время, как отмечает Министерство здравоохранения Приморского края, экономические потери государства от рождения всего одного пациента с умственной отсталостью с нормальной продолжительностью жизни превышают в регионе 25 млн. рублей.

Вместе с тем участники "круглого стола" отмечают, что темпы развития скрининговых программ, текущее состояние лабораторной диагностики, а также ряд нерешенных проблем нормативно-правового характера, регулирующих доступность молекулярно-генетических методов диагностики для пациентов, не обеспечивают должного уровня раннего выявления и лечения наследственных заболеваний. А дальнейший прогресс развития отечественной медицины невозможен без расширения и углубления молекулярно-генетических исследований и внедрения достижений генетики в практическое здравоохранение.

Вопрос о поэтапном расширении скрининга новорожденных в Российской Федерации вошел в перечень поручений Президента Правительству Российской Федерации в рамках обсуждения "Национальной

стратегии действий в интересах детей” еще в ноябре 2016 года. Однако до сих пор данный вопрос не решен.

Наиболее острой и актуальной остается проблема диагностики и лечения редких (орфанных) заболеваний, которые в настоящее время не входят в существующие программы неонатального скрининга.

За последнее время для лечения ряда орфанных заболеваний созданы эффективные методы лечения, предусматривающие использование лекарственных препаратов патогенетической терапии, лечебное питание, которые позволяют сохранить жизни многих пациентов. Однако применение инновационных дорогостоящих лекарственных препаратов эффективно лишь в случае своевременного выявления этих больных на ранних этапах течения заболеваний. Кроме того, отсутствие возможности постановки точного диагноза не позволяет вовремя провести генетическое консультирование семьи и предложить альтернативные подходы к зачатию, чтобы предотвратить повторное рождение ребенка с генетическим заболеванием.

Складывающиеся тенденции в области оказания помощи больным с редкими заболеваниями, а также развитие новых технологий тестирования и появление современных методов лечения ставит вопрос о необходимости расширения программы массового обследования новорожденных и развития в субъектах программ селективного скрининга для выявления контингентов детей, у которых можно предположить наличие наследственной патологии. Большинство опрошенных Комитетом Совета Федерации по социальной политике в рамках подготовки “круглого стола” субъектов Российской Федерации признают необходимость расширения программы неонатального скрининга (при условии финансирования за счет федерального бюджета оснащения медицинским и лабораторным оборудованием, закупки реактивов и проч.)

В ходе обсуждения отмечено, что два субъекта Российской Федерации (Москва и Приморский край) приступили к реализации проектов по расширению массового скрининга. При этом многие организационные вопросы проведения скрининга, объективного выбора нозологических форм, которые должны быть включены в данные программы, в настоящее время не решены. В частности, по информации, предоставленной Министерством здравоохранения Приморского края, в регионе работает система неонатального скрининга на 40 наследственных болезней обмена, а также проводится тестирование на единичные моногенные заболевания, включая онкологические. Тем не менее, подтверждающая диагностика большинства наследственных заболеваний в регионе не проводится из-за отсутствия необходимого оборудования.

По мнению участников “круглого стола” важной проблемой, требующей нормативного правового урегулирования, является отсутствие порядка формирования и периодичности пересмотра программ скрининга новорожденных, страдающих редкими заболеваниями.

В связи с этим приоритетной задачей по расширению массового обследования новорожденных должно стать внедрение метода tandemной масс-спектрометрии (далее – ТМС), который позволяет определить концентрацию десятков метаболитов в крови новорожденного в результате одного исследования. Внедрение метода ТМС дополнительно к методам, используемым в настоящее время при проведении скрининга, позволит расширить перечень скринируемых заболеваний с 5 до 30 и более. Такой подход уже успешно используется за рубежом более 10 лет и внедрен в программы неонатального скрининга, реализуемые в США, странах Европейского союза, Канаде, Австралии, Китае, Бразилии, Аргентине и др.

Важно отметить, что современные технологии генетического тестирования позволяют проводить раннюю диагностику иммунодефицитных состояний, что предоставляет возможность снизить раннюю детскую и младенческую смертность, в том числе при проведении вакцинации. Протоколы генетического тестирования на такие болезни уже апробированы в Российской Федерации, США и большинстве стран Европы.

Для тяжелых прогрессирующих болезней (например, спинальная мышечная атрофия, миопатия Дюшена, мукополисахаридозы, X-сцепленная адренолейкодистрофия, болезнь Краббе) уже созданы патогенетические лекарственные препараты и разработаны подходы к лечению с применением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Диагностика этих болезней на доклинической стадии также возможна. Скрининг таких заболеваний может быть проведен с использованием молекулярно-генетических методов анализа ДНК.

В числе кандидатов для проведения молекулярно-генетического скрининга – спинальная мышечная атрофия (СМА), которая является наиболее частой генетически обусловленной причиной ранней детской смертности, ее расчетная частота в Российской Федерации составляет около 1 на 6000 новорожденных. Предоставленные данные от 60 субъектов Российской Федерации, в которых проживает 75,6% населения страны, позволяют говорить о более 1000 больных с подтвержденным диагнозом СМА (по состоянию на 1 февраля 2020 года.). В ряде стран Европы и США ведутся пилотные проекты по проведению молекулярно-генетического скрининга СМА. С августа 2019 года в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова" реализуется пилотная программа молекулярно-генетического скрининга СМА.

Для повышения эффективности терапии на ранней стадии течения болезни необходимо также расширение программ селективного скрининга (тестирование групп риска) с учетом регистрации на территории Российской Федерации инновационных лекарственных препаратов для их лечения. При этом в такие программы целесообразно включить следующие заболевания: мукополисахаридоз, гемоглобинопатия, болезнь Фабри, болезнь Помпе, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Ниманна-Пика тип С, дефицит лизосомной кислой липазы.

Участники заседания отметили необходимость учета при расширении программ массового и селективного скрининга региональных особенностей по частоте определенных заболеваний, выявляемых и регистрируемых на соответствующих территориях. Например, наибольшее количество больных, страдающих талассемией и мукополисахаридозом VI типа, фиксируется в Республике Дагестан, больных с тирозинемией типа 1 – в Чеченской Республике, что требует проведения тестирования населения этих регионов на наличие перечисленных патологий.

Кроме того, существующую программу скрининга также необходимо пересмотреть, поскольку массовый скрининг – это не только тестирование на определенное заболевание, а многоэтапный процесс, включающий в себя также подтверждающую диагностику, последующее наблюдение и лечение пациентов.

В целом, проблема доступности для врачей и пациентов подтверждающей диагностики наследственных заболеваний, выявленных в процессе массового скрининга или верификации патологии, остается острой для абсолютного большинства регионов. Подтверждающая диагностика является важным этапом в постановке диагноза и эффективном назначении терапии и требует проведения, в том числе дорогостоящих молекулярно-

генетических исследований. Центры, в которых существуют возможности для выявления таких нарушений, есть лишь в Москве, Санкт-Петербурге, Уфе, Томске и нескольких других крупных городах. Кроме того, данные исследования осуществляются в основном за счет средств граждан или вообще не проводятся. С января 2017 года в рамках государственного задания ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова" оказывает амбулаторно специализированную медицинскую помощь (медико-генетическое консультирование и генетическую диагностику) на бесплатной основе пациентам с подозрением на наследственное или врожденное заболевание. Тем не менее, использовать возможность подтверждения диагноза на уровне медико-генетической диагностики за счет бюджетного финансирования могут не все. В частности, по сообщениям удаленных субъектов Российской Федерации, опрошенных Комитетом Совета Федерации по социальной политике, проведение диагностических мероприятий возможно только при личном обращении пациента в федеральное учреждение, что с учетом затрат на проезд и проживание для многих семей остается неподъемно. Например, по информации Министерства здравоохранения Республики Хакасии, очное консультирование является недоступным практически для каждой обратившейся семьи, в связи с удаленностью расположения.

Сохраняющиеся пробелы в законодательстве и нормативных правовых актах не позволяют вовремя выявить генетические нарушения и обеспечить орфанных больных необходимой помощью. Текущая ситуация, связанная с отсутствием регламентирующих актов для генетических методов. В частности, имеется запрет на применение в лабораториях реактивов, не имеющих регистрации в Российской Федерации. Создается ситуация, когда государственные лаборатории в субъектах Российской Федерации, обладающие всеми потенциальными возможностями для проведения исследований, не имеют возможности их проводить. Так, по сообщению Министерства здравоохранения Оренбургской области, в региональной медико-генетической консультации был накоплен опыт работы с ДНК, связанный с молекулярно-генетической диагностикой наследственных заболеваний. Однако в настоящее время проводить данный вид исследований на широкий спектр наследственных заболеваний крайне затруднительно по причине необходимости использования в лабораториях реактивов с обязательным наличием регистрационного удостоверения.

Усложняет организацию медицинской помощи орфанным больным и то, что в нашей стране не сформулированы критерии и не созданы нормативно-правовые механизмы, которые должны регулировать статус орфанных заболеваний в рамках существующих государственных программ.

Участники "круглого стола" отмечают, что перспективным направлением развития и внедрения геномных медицинских технологий является персонализация лекарственной терапии.

Развитие использования персонализированного лечения, в первую очередь, связана с развитием методов диагностики. В частности, появление и внедрение методов секвенирования нового поколения (NGS), которое представляет собой набор новых технологий, уже сегодня позволяет обеспечить подбор лечения под индивидуальные характеристики каждого пациента, проводить диагностику и прогнозировать риски развития различных нарушений и заболеваний для отдельного человека. Наиболее перспективным направлением для использования NGS в медицине является диагностика онкологических заболеваний.

Борьба с раком — одна из главных целей национального проекта "Здравоохранение", а снижение смертности от онкологических заболеваний — абсолютный приоритет и одна из первоочередных государственных задач.

Необходимо отметить, что на обеспечение оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями до 2024 года в рамках федерального проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями планируется потратить 750 млрд руб. При этом, во многом, эти средства пойдут на закупку современных таргетных (дорогостоящих) препаратов.

Участники "круглого стола" признают, что достижение указанных результатов невозможно без обеспечения доступности для населения современных методов персонализированной диагностики злокачественных новообразований.

Данные исследований показывают, что частота ответа новообразований на большинство противоопухолевых препаратов находится в пределах 25%. Таким образом, многие онкологические больные могут получать дорогостоящие лекарственные схемы без заметного результата. По данным экспертов, до 30% таргетной и иммунотерапии назначается пациентам без проведения соответствующего обоснования. В то время как инновационные технологии секвенирования и геномного профилирования позволяют назначать таргетное лечение пациентов с учетом генетического профиля злокачественных клеток, в том числе исключая возможный риск резистентности к различным лекарственным препаратам. Данные технологии могут позволить улучшить эффективность терапии до 80% с озвученных выше цифр.

К сожалению, диагностика онкологических заболеваний не получила широкого освещения в рамках федерального проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями. В итоге, назначение дорогостоящих таргетных лекарственных препаратов зачастую происходит без достаточных оснований, а базовые молекулярно-генетические исследования, такие как ПЦР, стали доступны пациентам в рамках Программы государственных гарантий только с 2020 года с тарифом лишь в 15 тыс. руб.

При этом механизм использования данного тарифа непрозрачен (входит ли туда логистика, сколько раз может быть использован тариф на 1 пациента и пр.) и не покрывает все расходы, связанные с назначением дорогостоящего лечения. Например, на сегодняшний день назначение терапии при раке легкого требует оценки как минимум 12 молекулярных мишеней. Невыполнение этого показателя влечет за собой не только отсутствие эффекта лечения для пациента, но и нецелевое расходование средств на лекарственные препараты. Затраты на последовательные ПЦР-анализы на конкретные мишени в опухолевой клетке вынужденно суммируются, что превышает расходы на выполнение секвенирования. Кроме того, секвенирование позволяет повысить точность терапии примерно на 30%, что также повлечет за собой в дальнейшем рациональное расходование средств.

Современная онкологическая практика требует проведения сложной диагностики с привлечением целого комплекса молекулярных методов, далеко не все из которых имеют сегодня государственную регистрацию в качестве медицинского изделия.

При этом сегодняшняя практика такова, что само по себе наличие в лаборатории, проводящей клинические исследования, подобных реактивов может рассматриваться как правонарушение (о чем было также упомянуто ранее). При этом за рубежом существует понятие Laboratory developed test (LDT), которое позволяет валидировать медицинские изделия, а регулирование их обращения дает возможность применения до

государственной регистрации. Также нерешенным остается вопрос применения результатов исследований, полученных с использованием LTD, в лечебно-диагностическом процессе.

Участники "круглого стола" считают, что наделение локальных этических комитетов правом разрешать использование всех или части подобных результатов в интересах пациента могло бы не только помочь в конкретном клиническом случае, но и стать основой доклинической апробации новых методов диагностики.

Обсуждая проблемы редких "орфанных" заболеваний, участники "круглого стола" отметили, что сегодня в законодательстве отсутствует механизм, позволяющий прозрачно, быстро и легитимно переводить нозологии из "длинного" перечня (перечня редких "орфанных" заболеваний, который был размещен 17 октября 2019 года на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети "Интернет" и содержит 258 позиций) в "короткий" перечень (перечень редких "орфанных" заболеваний, утвержденный в 2012 году Правительством Российской Федерации и включающий 17 позиций). В этой связи необходимы изменения в законодательство об охране здоровья граждан в части наделения Правительства Российской Федерации правом утверждения порядка формирования перечня жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности.

В целях решения вышеуказанных проблем участники заседания "круглого стола" на тему "Новые возможности применения медико-генетических технологий в профилактике, диагностике и лечении заболеваний для достижения целей национальных проектов в социальной сфере. Развитие законодательства" **рекомендуют:**

1. Правительству Российской Федерации:

1.1. Поручить Минздраву России рассмотреть возможность расширения программы массового обследования новорожденных на наследственные и врожденные заболевания на группу орфанных заболеваний, лечение которых компенсируется за счет средств федерального бюджета или бюджетов субъектов Российской Федерации;

1.2. в рамках бюджетного планирования при разработке программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год рассмотреть возможность передачи вопросов финансового обеспечения программы неонатального скрининга с регионального на федеральный уровень бюджетной системы;

1.2. рассмотреть возможность включения в федеральный проект "Борьба с онкологическими заболеваниями" национального проекта "Здравоохранение" мероприятия по развитию и обеспечению доступности современных молекулярно-генетических методов диагностики, таких как секвенирование нового поколения и комплексное геномное профилирование.

1.3. поручить Росздравнадзору ускорить разработку критериев регистрации медицинских изделий, используемых для секвенирования нового поколения и комплексного геномного профилирования.

2. Министерству здравоохранения Российской Федерации:

2.1. рассмотреть возможность расширения программы массового обследования новорожденных на наследственные и врожденные заболевания на группу орфанных заболеваний, лечение которых компенсируется за счет

средств федерального бюджета или бюджетов субъектов Российской Федерации;

2.2. создать консультативный (совещательный) орган по вопросам реализации программ массового и селективного скрининга в Российской Федерации, определив следующие задачи:

а) проведение ежегодного анализа и публикацию отчетов о результатах массового скрининга в Российской Федерации и мерах по его улучшению;

б) разработка предложений к порядку формирования и периодичности пересмотра перечня заболеваний, включенных в программы массового скрининга новорожденных детей с оценкой их медицинской и экономической эффективности;

в) разработка предложений к долгосрочной стратегии по совершенствованию неонатального и селективного скрининга в Российской Федерации;

2.3. в рамках мероприятий, направленных на развитие здравоохранения, а также проводимых в рамках Десятилетия детства обеспечить совершенствование Положения об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания, утвержденного приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 марта 2006 года № 185 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания", в том числе за счет включения этапа подтверждающей диагностики как неотъемлемой части массового скрининга;

2.4. внести дополнения в номенклатуру медицинских услуг в части включения тестов, которые применяются для лабораторной диагностики редких (орфанных) заболеваний;

2.5. расширить перечень федеральных учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь (медико-генетическое консультирование и генетическую диагностику, комплексное геномное профилирование) на бюджетной (бесплатной) основе пациентам с подозрением на наследственное или врожденное заболевание;

2.6. поручить Росздравнадзору ускорить разработку критериев регистрации медицинских изделий, используемых для секвенирования нового поколения и комплексного геномного профилирования;

2.7. рассмотреть вопрос о возможности внедрения в законодательство Российской Федерации понятия "сопроводительная диагностика" в целях увеличения эффективности расходования бюджетных средств на закупку препаратов для лечения онкологических заболеваний.

2.8. включить в федеральный проект по борьбе с онкологическими заболеваниями мероприятия по развитию и обеспечению доступности современных молекулярно-генетических методов диагностики, таких как секвенирование нового поколения и комплексное геномное профилирование;

2.9. определить правовой статус и создать сетевые центры персонализированной медицины, имеющие право диагностики и лечения на основании незарегистрированных в Росздравнадзоре медицинских изделий, которые используются для секвенирования нового поколения и комплексного геномного профилирования;

2.10. рассмотреть возможность особого регулирования индивидуального создания методов персонализированной диагностики в части их регистрации и при их использовании в сетевых центрах персонализированной диагностики;

3. Министерству промышленности и торговли Российской Федерации проработать вопрос о расширении мер экономического стимулирования производства на территории Российской Федерации медицинских изделий и лекарственных средств, ориентированных на лечение генетических заболеваний.

4. Комитету Совета Федерации по социальной политике рассмотреть возможность разработки и внесения в Государственную Думу проекта федерального закона в части наделения Правительства Российской Федерации правом утверждения порядка формирования перечня жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности.

5. Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации:

5.1. рассмотреть возможность разработки и принятия нормативные правовые акты, направленные на развитие программ селективного скрининга на наличие курабельных наследственных заболеваний на ранней клинической стадии, в том числе в рамках проводимой диспансеризации детского населения;

5.2. инициировать проведение на базе ведущих медицинских учреждений субъектов Российской Федерации "круглых столов" по вопросам ранней диагностики и лечения редких (орфанных) заболеваний;

5.3. провести информационно-просветительские кампании с целью разъяснения населению необходимости прохождения раннего тестирования на наследственные болезни, важности начала их лечения на доклинической стадии, а также важности медико-генетического консультирования;

5.4. рассмотреть возможность разработки и запуска пилотных проектов по внедрению в клиническую практику современных методов диагностики онкологических заболеваний, таких как секвенирование нового поколения и комплексное геномное профилирование;

6. Направить настоящие рекомендации в Правительство Российской Федерации, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство промышленности и торговли Российской Федерации Государственную Думу, органы государственной власти субъектов Российской Федерации.

Предложения в проект рекомендаций просьба направлять в аппарат Комитета Совета Федерации по социальной политике на электронную почту moysyak@senat.gov.ru (Мойсяк Георгий Юрьевич, заместитель руководителя аппарата Комитета)