

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

1) Паспортная часть.

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).

Персонализированная терапия ревматоидного артрита болезнь-модифицирующими препаратами различных линий с использованием инструментальных показателей достижения ремиссии или стойкого снижения активности заболевания в реальной клинической практике.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации).

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д 8.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Фомин Виктор Викторович, д.м.н., профессор, проректор по лечебной ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России

2) Обоснование клинической апробации метода.

4. Аннотация метода.

В исследование необходимо включить 100 больных ревматоидным артритом (РА) с умеренной или высокой степенью активности, не получавших ранее базисную терапию метотрексатом в дозе не менее 15 мг в неделю либо получавших ее с недостаточной эффективностью.

В соответствии с современными стандартами терапии РА целью терапии является достижение ремиссии или стойкого снижения активности заболевания (SmolenJ.S., LandeweR., BreedveldF.C. etal., 2014). Для достижения этой цели необходимо: 1) как можно

более раннее назначение болезнь-модифицирующих препаратов и 2) строгий контроль активности болезни на протяжении первого года терапии (Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др., 2014). Клинические признаки стойкого снижения активности, определяемые по DAS28(СРБ) <3,2, как правило, совпадают с отсутствием лабораторных признаков воспаления, но не всегда соответствуют истинному стиханию воспаления во всех суставах.

В последние годы для подтверждения воспалительной активности в синовиальной оболочке сустава стали применять ультразвуковое исследование (УЗИ) с энергетической доплерографией (ЭД), позволяющее обнаружить скрытые признаки воспаления в клинически интактном суставе (Gartner M., Mandi P., Radner H. et al., 2013). Использование этого метода позволяет подтвердить клинические и лабораторные данные о достижении ремиссии или низкой степени активности у больных РА и, таким образом, оптимизировать сроки подбора персонализированной болезнь-модифицирующей терапии.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.

Применение ультразвукового метода с энергетической доплерографией (УЗИ с ЭД) позволяет мониторировать воспалительную активность в синовиальной оболочке различных суставов на фоне применения болезнь-модифицирующих препаратов различных линий терапии РА и инструментально верифицировать наличие и стойкость ремиссии или низкой активности заболевания.

Известно, что успех лечения больных РА зависит от раннего назначения так называемых базисных или болезнь-модифицирующих препаратов (Neil V.P., Machold K.P., Eberl G. et al., 2004). Это терапевтическое «окно возможностей», т.е. период, когда возможно предупредить развитие структурных изменений в пораженных суставах, составляет несколько недель - месяцев от начала заболевания. В соответствии с Международными и Национальными клиническими рекомендациями по лечению РА препаратом первой линии терапии является метотрексат в адекватной дозе (не менее 15 мг в неделю) (Pincus T., Yazici Y., Sokka T. et al., 2003). При отсутствии эффекта метотрексата в указанной или большей дозе (до 25-30 мг в неделю) назначают препараты 2 линии терапии (генно-инженерные биологические препараты) (Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. 2010). А при их недостаточной эффективности либо непереносимости или потере эффекта – препарат 3 линии терапии – тофацитиниб. Тщательное соблюдение сроков приема препаратов и мониторинг эффективности назначенного лечения

позволяет достичь не только клинической ремиссии, но избежать структурных и функциональных нарушений суставов у этих больных. Однако в реальной клинической практике достижение эффекта затягивается либо в связи с несоблюдением сроков перехода к следующей линии терапии, либо в связи с недостаточно объективной оценкой воспалительной активности, основанной на клинических и лабораторных данных. Дополнение их результатами оценки состояния синовиальной оболочки суставов с помощью УЗИ с ЭД позволит верифицировать отсутствие локальной воспалительной активности.

Фармако-экономические исследования показывают, что, несмотря на высокую стоимость лечения ГИБП, их применение у больных РА позволяет снизить прямые медицинские расходы за счет уменьшения числа госпитализаций, затрат на лечение осложнений, а также не прямые медицинские расходы, связанные с оплатой листов временной нетрудоспособности, выплатой пенсий по инвалидности и упущенного вклада в ВВП (Ряженев В.В. и соавт., 2014, Kobelt G., Jonsson B., 2008).

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.

В настоящее время оценка степени активности РА основана на клинических и лабораторных данных. Применение ГИБП при РА повышает вероятность достижения ремиссии или низкой степени активности у 50-60% больных, однако стойкость эффекта не всегда продолжительна. Использование метода энергетической доплерографии для контроля воспалительных изменений синовиальной оболочки в клинически не воспаленных суставах повышает достоверность оценки и позволяет предупредить развитие обострения. Применение тофацитиниба, как препарата 3 линии терапии РА, позволяет достаточно быстро (при сравнении с ингибиторами ФНО) достигнуть ремиссии заболевания.

Существующая инструментальная диагностика оценки состояния сустава при помощи МРТ существенно дороже предлагаемого метода контроля, ее целесообразно использовать на этапе диагностики и в неясных случаях.

Внедрение комплексной оценки скорости достижения эффекта и стойкости снижения активности РА с помощью УЗИ с ЭД при назначении болезнь-модифицирующих препаратов 1, 2 и 3 линии терапии позволит оптимизировать и персонализировать терапию этого заболевания и улучшить качество медицинской помощи этой категории больных.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются и прогнозируемых осложнений.

Терапия метотрексатом, генно-инженерными препаратами (этанерцептом) и тофацитинибом может вызвать развитие нежелательных явлений, перечисленных в инструкции по применению препаратов.

Ультразвуковое исследование сустава, так же как и энергетическая доплерография не имеют рисков их применения для пациентов.

8. Ссылки на литературные источники публикаций научных исследований метода или его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах (названия журналов/изданий их импакт-фактор).

1. Brown A.K., Quinn M.A., Karim Z. et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:3761-73 (импакт-фактор -).
2. Бабырэ В.В., Меньшикова И.В., Маколкин В.И. Возможности инструментальной диагностики ранних недифференцированных моно- и олигоартритов. *Врач*, 2008, №10, с. 19-22 (импакт-фактор – 0,302).
3. Бабырэ В.В., Меньшикова И.В., Дженжера Н.А., Шехтер А.Б. Современные инструментальные методы диагностики синовитов коленных суставов в сравнении с морфологическим исследованием. *Научно-практическая ревматология*, 2005, №3, с. 13 (импакт-фактор – 0,636).
4. Gartner M., Alasti F., Supp G. et al. Persistence of subclinical sonographic joint activity in rheumatoid arthritis in sustained clinical remission. *Ann.Rheum.Dis.* 2015; 74:2050-2053 (импакт-фактор – 10.377)
5. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонифицированной медицины. *Терапевтический архив*, 2012, (5): 5-9 (импакт-фактор – 0,764).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

3) Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

ЦЕЛЬ: Улучшить качество медицинской помощи больным ревматоидным артритом путем персонифицированной терапии болезнью-модифицирующими препаратами 1, 2 или 3 линии с использованием ультразвукового метода с энергетической доплерографией для оценки достижения ремиссии или низкой степени активности.

Задачи:

1. Определить сроки достижения эффекта при лечении больных РА препаратом 1 линии терапии (метотрексатом) и стойкость его сохранения на протяжении года наблюдения.

2. Оценить скорость развития эффекта, его глубину и стойкость у больных РА, получающих препарат 2 линии (этанерцепт) в сочетании с метотрексатом и без него.
3. Оценить скорость наступления эффекта, его глубину и стойкость у больных РА, получающих препарат 3 линии (тофацитиниб) в сочетании с метотрексатом и без него.
4. Персонифицировать лечение больных РА препаратами 1, 2 и 3 линии терапии на основании сравнения полноты и стойкости полученного клинического эффекта с помощью ультразвукового исследования с энергетической доплерографией.

4) Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.

В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению РА своевременное и рациональное назначение болезнь-модифицирующих препаратов пациентам с РА приводит к снижению клинической активности, предупреждению структурных повреждений суставов и сохранению функционального статуса больных. Препараты 1 линии (т.н. «базисные»), в первую очередь метотрексат, эффективны у 30-40% больных. При отсутствии эффекта через 6 мес. назначают препараты 2 линии (ГИБП), которые повышают % достижения эффекта до 50-60%. При неэффективности или потере эффекта последних применяют новый препарат – тофацитиниб, который зарекомендовал себя как не менее эффективный препарат, чем ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (в частности, адалимумаб). Тем не менее, около 30-40% больных не достигают ремиссии, а у ряда достигших клинической ремиссии пациентов сохраняется локальная воспалительная активность в синовиальной оболочке суставов, что обуславливает нестойкость ремиссии. Для повышения достоверности достижения ремиссии или низкой активности болезни в последние 2-3 года стали использовать УЗИ с ЭД суставов, как неинвазивный и доступный метод оценки воспалительных изменений синовиальной оболочки с целью подтверждения клинических данных.

Тщательный контроль эффективности применяемых препаратов 1, 2 или 3 линии у больных РА способствует сокращению сроков достижения достоверного эффекта, своевременной смене препарата при его неэффективности, снижению числа побочных реакций и нерационального использования лекарственных средств. Персонифицированная терапия РА при регулярном контроле воспалительного процесса позволит улучшить исходы заболевания, качество жизни пациентов и сократить расходы на каждого пациента.

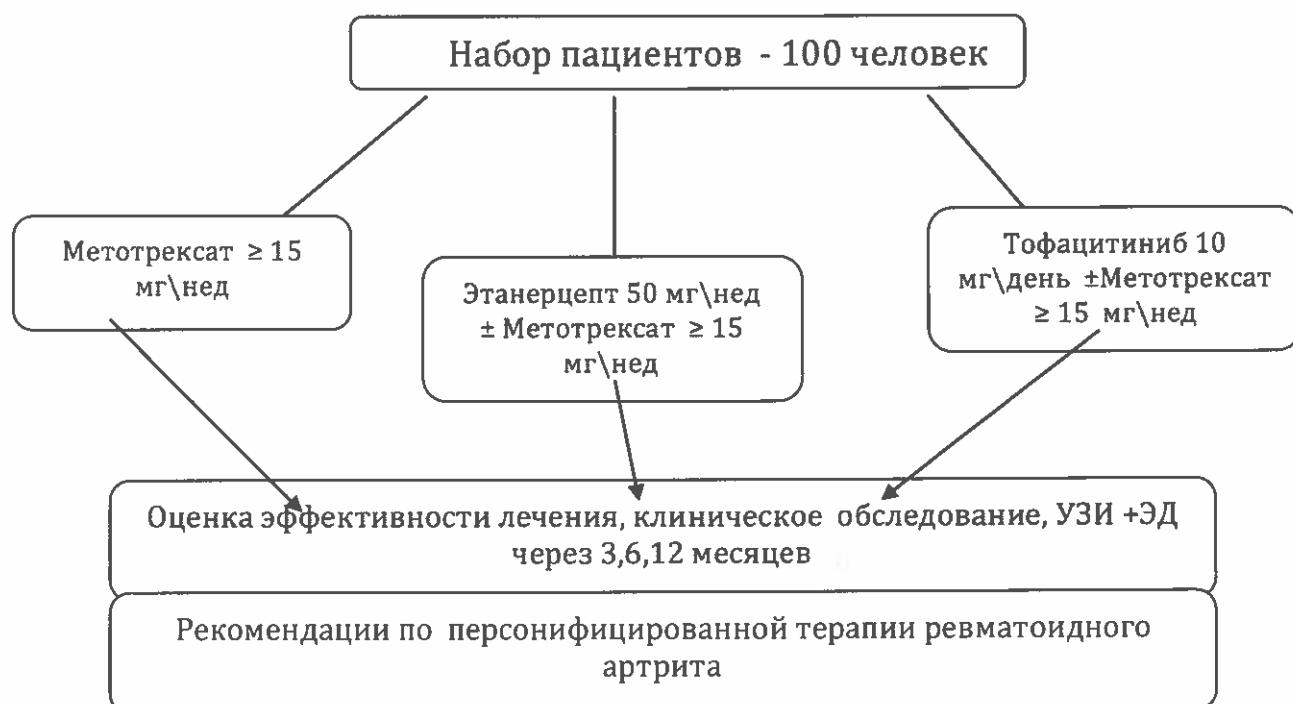
12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации:

1. Основные показатели жизнедеятельности организма (рост, вес, температура тела, частота сердечных сокращений, артериальное давление), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов, костно-мышечной системы, центральной и периферической нервной системы.
2. Оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, липидный спектр, иммунологический анализ крови (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированному виментину).
3. Рентгенография кистей и стоп, дополнительно возможна рентгенография наиболее воспаленного сустава.
4. Ультразвуковое исследование суставов кистей стоп, включая энергетическую доплерографию.
5. Оценка эффективности лечения по:
 - 1) DAS28(СРБ).
 - 2) ACR/EULAR критериям ремиссии.
 - 3) Результатам УЗИ с энергетической доплерографией.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);



12.3. Описание метода, инструкции по его применению.

Будет проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных РА с разделением всех пациентов на 3 группы: 1) не получавшие ранее метотрексат в дозе ≥ 15 мг в неделю либо не достигшие эффекта при приеме меньших доз, 2) получавшие метотрексат в адекватной дозе, но с неэффективностью или непереносимостью препарата – будет назначен ГИБП (этанерцепт), и 3) с неэффективностью или непереносимостью ГИБП в анамнезе на фоне приема метотрексата или без него – будет назначен тофацитиниб.

УЗИ 8 суставных зон кистей и стоп клинически доминирующей стороны будет выполнено всем больным, включенным в исследование, с использованием мультисекторного линейного датчика (12-18 МГц) с техникой ЭД, параметры которого адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков. Согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) при исследовании в режиме серой шкалы (B-режим) будет оцениваться степень пролиферации синовиальной оболочки и наличие внутрисуставного выпота, а также гиперваскуляризации синовиальной оболочки в режиме ЭД.

Эффективность и безопасность проводимого лечения будет оценена трижды на протяжении года лечения у каждого больного.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;

Исследование будет проводиться на протяжении 3-х лет (2016-2018 гг.)

Состоит из следующих этапов:

1 Этап. Отбор больных, госпитализированных в специализированное ревматологическое отделение. Обследование пациентов в соответствии с разделом 12.1. УЗИ с энергетической доплерографией. Персонализированная терапия РА в зависимости от выбранной подгруппы больных (срок первичной госпитализации 15 дней).

2 этап. Контрольное обследование больных через 3 и 6 мес. с оценкой эффективности и безопасности проводимого лечения. При неэффективности через 3 мес. - увеличение дозы метотрексата, при неэффективности через 6 мес. – назначение следующей линии терапии (срок госпитализации по 7 дней).

3 этап. Завершающее обследование больных через 12 мес. с окончательной оценкой эффективности и безопасности проводимого лечения (срок госпитализации 10 дней).

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

Визит	1	2	3	4	5
Неделя	0	1 (± 7 дн)	13 (± 7 дн)	25 (± 7 дн)	49 (± 14 дн)
Анамнез заболевания	x				
Оценка сопутствующей патологии	x		x	x	x
Оценка критериев включения/исключения	x	x			
Основные показатели жизнедеятельности	x	x	x	x	x
Физикальное обследование	x	x	x	x	x
Лабораторные исследования	x		x	x	x
Рентгенография суставов	x				x
УЗИ суставов с ЭД	x		x	x	x
УЗИ брюшной полости, почек, сердца	x				
КТ органов грудной клетки	x				x
Сопутствующая терапия	x		x	x	x
Оценка эффективности			x	x	x
Оценка безопасности			x	x	x

5) Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации.

13. Критерии включения:

1. Больные 18 - 70 лет, удовлетворяющие критериям РА (ACR 2012 г), подписавшие информированное согласие на участие в клинической апробации.
2. Наличие не менее 4 припухших и 4 болящих суставов.
3. Лабораторные признаки активности: СОЭ более 30 мм/час и/или СРБ более 1,6 мг/дл.
4. Прием не более 10 мг преднизолона в сутки.

5. Отмена других базисных препаратов (кроме метотрексата), не менее чем за 3 мес. до включения (для лефлуномида – за 6 мес.).
6. Отсутствие в/в или в/с введения кортикостероидов не менее чем за 6 нед. до включения.
7. Отрицательный тест на беременность для женщин детородного возраста.
8. Адекватная контрацепция для мужчин и женщин детородного возраста.
9. Отсутствие признаков туберкулеза

14. Критерии исключения:

1. Наличие декомпенсированных хронических заболеваний (сердца, легких, почек, эндокринных желез).
2. Выявление маркеров активной вирусной инфекции (гепатитов, ВИЧ, рецидивирующей герпетической инфекции, за исключением herpeslabiales).
3. Положительная реакция Манту (либо диаскин-тест) в течение последних 6 мес. либо наличие активного туберкулеза в анамнезе.
4. Уровень гемоглобина ниже 9 г/л либо снижение лейкоцитов ниже 3000 или тромбоцитов ниже 150 тыс.
5. Повышение АСТ, АЛТ или КФК более 1,5 норм.
6. Злоупотребление алкоголем либо другие интоксикации.
7. Наличие злокачественного новообразования в анамнезе за исключением базальноклеточного рака кожи, леченного хирургическим путем более 3 лет назад.
8. Нежелание больного участвовать в апробации.
9. Масса тела ниже 40 кг.
10. Планируемые хирургические вмешательства в течение ближайших 6 мес.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания для прекращения применения апробируемого метода)

1. Нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии.
2. Социальные или иные причины, препятствующие проведению регулярных медицинских обследований.
3. Отзыв больным согласия на участие в клинической апробации.

6). Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия – стационарные.

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Наименование	Кратность
Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный	5
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	2
Общий (клинический) анализ крови	6
Анализ крови биохимический общетерапевтический	6
Липидный спектр	5
Анализ мочи общий	5
Коагулограмма	4
Определение концентрации С-реактивного белка	4
Исследование ревматоидного фактора в крови	4
Исследование антител к цитруллинированному виментину	2
Исследование антинуклеарного фактора	3
Определение основных групп крови	1
Определение резус-принадлежности	1
Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	4
Исследование на ВИЧ	1
Исследование маркеров гепатита В	1
Исследование HCV-антител	1
Исследование RW	1
Электрокардиограмма	4
Эхокардиография	2
Рентгенография суставов кистей и стоп	2
Рентгенография других суставов	2
Магнитно-резонансная томография сустава	1
КТ органов грудной клетки	3
Рентгеновская денситометрия	2
Эзофагогастродуоденоскопия	1
Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы и почек	4
Ультразвуковое исследование суставов кистей и стоп с энергетической доплерографией	4
Взятие биопсии слизистой оболочки на амилоид	1
Морфологическое исследование препарата слизистой на амилоид	1

Взятие крови из вены	6
Внутримышечная/подкожная инъекция	10
Внутрисуставная инъекция	2
Койко-день в отделении ревматологического профиля	39

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	МНН способ введения	Частота приема	Продолжительность приема	Дозировка
Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат в/м или п/к	1 раз в нед.	52 недели	15-25 мг
Ингибиторы ФНО- α	Этанерцепт п/к	1 раз в неделю	52 недели	50 мг
Инигиатор JAK-киназы	Тофацитиниб внутри	2 раза в день	52 недели	5 мг
Фолиевая кислота	Фолиевая кислота	1 раз в день 5 дней в неделю	52 недели	1 мг

Перечень используемых биологических материалов

Нет.

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

Используемые медицинские изделия: шприц медицинский инъекционный однократного применения, бинт марлевый, салфетка стерильная, перчатки медицинские одноразового применения.

7) Оценка эффективности метода.

В 2016 г. будет представлен промежуточный отчет №1 по результатам применения метотрексата, этанерцепта, и тофацитиниба у 30 больных РА.

В 2017 г. будет представлен промежуточный отчет № 2 по результатам применения указанных препаратов у 60 больных РА.

В 2018 г. будет представлен окончательный отчет по результатам персонафицированной терапии 100 больных РА с инструментальным контролем отсутствия локальной воспалительной активности с помощью УЗИ с ЭД.

19. Перечень показателей эффективности.

Эффективность терапии будет оцениваться по критериям ACR/EULAR.

Для оценки эффективности используются следующие показатели:

- число воспаленных суставов;
- число болезненных суставов;
- СОЭ или сывороточная концентрация СРБ;
- глобальная оценка активности болезни врачом по 100мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы);
- оценка пациентом его общего самочувствия (по ВАШ);
- функциональная способность по опроснику HAQ;

Показатели ACR 20, 50 и 70 определяются как улучшение на 20, 50 или 70% по сравнению с исходным значением. Недостаточная эффективность будет определена при отсутствии 20% улучшения через 3 мес.

Достижение ремиссии заболевания будет оцениваться по $DAS\ 28(CPB) < 2,6$, а низкой активности болезни по $DAS\ 28(CPB) < 3,2$. Кроме того, будет оцениваться упрощенный клинический индекс активности SDAI.

При УЗИ суставов кистей отсутствие воспалительной активности будет оцениваться по отсутствию признаков синовита/теносиновита (по серой шкале) и отсутствию гиперваскуляризации при энергетической доплерографии в соответствии с критериями OMERACT.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Безопасность терапии будет оцениваться путем учета нежелательных явлений у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата, включенного в схему персонафицированной терапии.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов через 3, 6 и 12 месяцев лечения.

В течение 2016-2018 гг. планируется включить суммарно 100 пациентов. У больных будут проанализированы клинические, лабораторные и ультразвуковые показатели активности РА, проведена рандомизация в одну из трех исследуемых групп и назначена персонафицированная терапия препаратом одной из трех линий терапии РА. Оценка эффективности терапии будет проводиться через 3 и 6 мес. от включения в исследование. При недостаточной эффективности первой или второй линии терапии у этих больных возможно их включение в другую группу для проведения лечения препаратом следующей линии терапии. После 12 мес. персонафицированной терапии каждого пациента будет проведена госпитализация для завершающего обследования. В конце каждого года будет представлен предварительный отчет по персонафицированной терапии включенных в протокол клинической апробации за отчетный год пациентов.

В конце 2018 г. будет предоставлен окончательный отчет.

8). Статистика.

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Все статистические тесты будут проводиться с использованием двусторонних критериев с уровнем достоверности 0,05. Все значения будут рассчитаны с точностью до 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие параметры: размер выборки, среднее стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, квантили, минимальное и максимальное значения. Для категориальных переменных будут приведены число и процент пациентов в каждой категории.

Для оценки изменений будет использован критерий Стьюдента для парных значений. В качестве подтверждающего метода будет использован непараметрический тест (Вилкоксона). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал. При необходимости групповых сравнений для непрерывных переменных сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнения категориальных переменных будут проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, а также критерия Крускала-Виллиса для упорядоченных категорий.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности

апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

В рамках клинической апробации планируется обследовать 100 пациентов с ревматоидным артритом. В среднем в течение года в ревматологическом отделении получают лечение около 250 больных РА, часть из них получает лечение базисными препаратами, отличными от метотрексата, часть получает ГИБП других классов, часть может не иметь достаточных для включения в исследование показателей активности заболевания. Поэтому выборка в 100 пациентов представляется реалистичной и достаточной для проведения клинической апробации метода и наблюдения их в течение года с промежуточной оценкой через 12 и 24 недели и окончательной оценкой через 52 недели.

9). Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании стандартов оказания специализированной медицинской помощи взрослым пациентам с ревматоидным артритом серопозитивным (М 05.8), ревматоидным артритом серонегативным (М 06) и ревматоидным артритом с системными проявлениями (М 05.3). Нормативы также учитывают фактические расходы при четырех госпитализациях пациента (первичной и трех повторных), а также обеспечение включенных в исследование пациентов исследуемыми препаратами в течение 52 недель.

Норматив финансовых затрат включает в себя расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, приобретение лекарственных средств, расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов, прочих материальных запасов, расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования), организации питания (при отсутствии организованного питания в медицинской организации), расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества, расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг, социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством Российской Федерации, прочие расходы, расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь).

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 832664 руб. 19 коп. Планируемое количество случаев апробации – 100. При этом в 2016 г. будет включено 30 больных (сумма затрат в 2016 г. составит 24 979 920 руб. 70 коп), в 2017 г. будет включено 60 больных (общая сумма затрат в 2017 г. составит 49 959 851 руб.40 коп.) в 2018 г. будет включено еще 10 больных (сумма затрат в 2018 г. составит 8 326 641 руб. 90 коп.) Общая стоимость апробации составит 83 266 419 руб. 00 коп.

Расчет метода персонифицированной терапии ревматоидного артрита болезнямодифицирующими препаратами различных линий с использованием инструментальных показателей достижения ремиссии или стойкого снижения активности заболевания в реальной клинической практике.

Наименование затрат	Сумма, руб. (на 1 пациента в год)
1. Затраты на оплату труда с начислением выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	137 706,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	603 154,19
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	Не предоставляется
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями выплат по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	91 804,00
4.1. Из них затраты на оплату труда с начислениями выплат по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	29 377,28
Итого:	832 664,19

Проректор по лечебной работе
ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России,
Профессор



В.В.Фомин