

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата «__» августа 2015 г.

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод): Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения на основании преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации): Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.

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

Калинина Елена Анатольевна – д.м.н., заведующий отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия

Долгушина Наталия Витальевна - д.м.н., руководитель службы научно-организационного обеспечения

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода. Несмотря на высокую эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), женщины с повторными неудачами имплантации составляют около 30,0% от числа пациентов, проходящих лечение с использованием данных методов. Одной из возможных причин неудач имплантации при наличии эмбрионов, пригодных для переноса в полость матки, а также эндометрия, структурно соответствующего фазе менструального цикла, являются хромосомные аномалии эмбрионов. Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) позволяет осуществить селекцию эуплоидных эмбрионов и повысить эффективность программ ЭКО в этой группе пациенток.

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

являются самыми распространенными вариантами хромосомных аномалий у человека, а также основной генетической причиной потерь беременности и рождения детей с врожденными дефектами, как при естественном зачатии, так и при применении ВРТ. По данным систематического обзора литературы, опубликованного авторами из Великобритании в 2010 году, распространенность эмбрионов с анеуплоидиями в циклах ЭКО составляет от 50 до 70% и зависит, прежде всего, от возраста матери.

Преимплантационный генетический скрининг является методом селекции как ооцитов, так и эмбрионов *in vitro* с целью профилактики рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями. ПГС служит альтернативой пренатальной диагностике и селективному прерыванию беременности на ранних сроках у пар с высоким риском рождения детей с врожденными аномалиями.

В качестве материала для генетического исследования эмбрионов могут быть использованы один или два бластомера эмбриона 3-х суток культивирования, или клетки трофобластической оболочки эмбриона на стадии бластоцисты. По сравнению с биопсией бластомера биопсия трофобластической оболочки снижает вероятность отбора для анализа мозаичных клеток, что повышает чувствительность и специфичность ПГС. В качестве метода исследования в настоящее время используют следующие технологии: флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и сравнительную геномную гибридизацию (СГГ, от англ. CGH – comparative genomic hybridization). Ограничением метода FISH является небольшое число исследуемых хромосом (максимум 12). Метод СГГ в отличие от метода FISH позволяет проанализировать 24 пары хромосом эмбриона.

Применение ПГС методом СГГ позволяет снизить количество циклов ЭКО, необходимых для достижения рождения здорового ребенка. Таким образом, уменьшаются финансовые затраты в расчете на рождение одного ребенка без хромосомных аномалий.

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

Лечение мужского и женского бесплодия с применением ПГС методом СГГ проводят в рамках утвержденных документов:

1. Ст. 32, 37, 55 Федеральный Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Приказ Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
3. Приказ Минздрава России №556н от 30.10.12 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ».

Применение ПГС у пар с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе позволит не только повысить эффективность программ ВРТ, но и снизить риск рождения детей с врожденными аномалиями. Применение ПГС методом СГГ позволяет проанализировать 24 пары хромосом. По сравнению с биопсией полярных телец ооцита или отдельных бластомеров эмбриона 3-х суток культивирования анализу будут подвергаться клетки трофоэктодермы бластоцисты, что значительно снижает вероятность отбора мозаичных клеток, повышая чувствительность и специфичность метода.

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

По данным мультицентрового рандомизированного когортного исследования, применение ПГС методом FISH статистически значимо увеличивает частоту наступления клинической беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста (32,3% в экспериментальной группе и 15,5% в контрольной группе, отношение шансов 2.585, 95% ДИ: 1.262-5.295). Однако применение ПГС методом FISH статистически значимо не влияет на частоту наступления клинической беременности у пациенток младше 40 лет, имеющих в анамнезе 3 и более неэффективных циклов ЭКО, не связанных с известными причинами (47,9% в экспериментальной группе и 27,9% в контрольной группе).

Что касается применения методики сравнительной геномной гибридизации, по данным пилотного исследования, проведенного коллективом итальянских и испанских авторов в 2014 году, применение ПГС методом СГГ увеличивает частоту имплантации (68,3% в экспериментальной группе и 22,0% в контрольной группе, $p < 0,0001$) при селективном переносе бластоцисты в группе пациентов, имеющих 3 и более неэффективных циклов ЭКО в анамнезе.

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

- Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: two randomized trials. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Bosch E, Mercader A, Vidal C, De los Santos MJ, Giles J, Labarta E, Domingo J, Crespo J, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Fertil Steril. 2013 Apr; 99(5):1400-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.041 (IF=4,6).
- Comparative genomic hybridization selection of blastocysts for repeated implantation failure treatment: a pilot study. Ermanno Greco, Sara Bono, Alessandra Ruberti, Anna Maria Lobascio, Pierfrancesco Greco, Anil Biricik, Letizia Spizzichino, Alessia Greco, Jan Tesarik, Maria Giulia

Minasi, Francesco Fiorentino. Biomed Res Int. 2014;2014:457913. doi: 10.1155/2014/457913 (IF=1,6).

- Chromosomal characteristics at cleavage and blastocyst stages from the same embryos. Huang J, Zhao N, Wang X, Qiao J, Liu P. J Assist Reprod Genet. 2015 May;32 (5):781-7. doi: 10.1007/s10815-015-0450-1 (IF=1,7).
- Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Reprod Biomed Online. 2015 Mar;30(3):281-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.015 (IF= 3,01).
- Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chong K, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Okun N, Pastuck M, Vallée-Pouliot K. J Obstet Gynaecol Can. 2015 May;37(5):451-63 (IF=1,1).
- Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, Heineman MJ, Van der Veen F, Repping S. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD005291.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода. Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и утвержденными нормативными требованиями по применению вспомогательных репродуктивных технологий для лечения мужского и женского бесплодия.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации – улучшить исходы программ ВРТ у пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе на основании применения преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Проанализировать частоту наступления биохимической и клинической беременности у пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе.
2. Оценить долю эмбрионов с анеуплоидиями, полученных при оплодотворении ооцитов у пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе.

3. Повысить частоту наступления клинической беременности у пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе путем применения ПГС методом СГГ.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности. Полученные данные пилотного исследования обладают средней степенью достоверности (уровень доказательности 3С вследствие наблюдательного дизайна исследования, небольшого объема выборки для диагностики анеуплоидии эмбрионов). Применение ПГС не предполагает возникновения дополнительных рисков для пациенток.

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:

Первичная конечная точки:

Частота наступления клинической беременности у пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе после применения ПГС методом СГГ

Вторичные конечные точки:

- Уровень анеуплоидии в бластоцистах пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе;

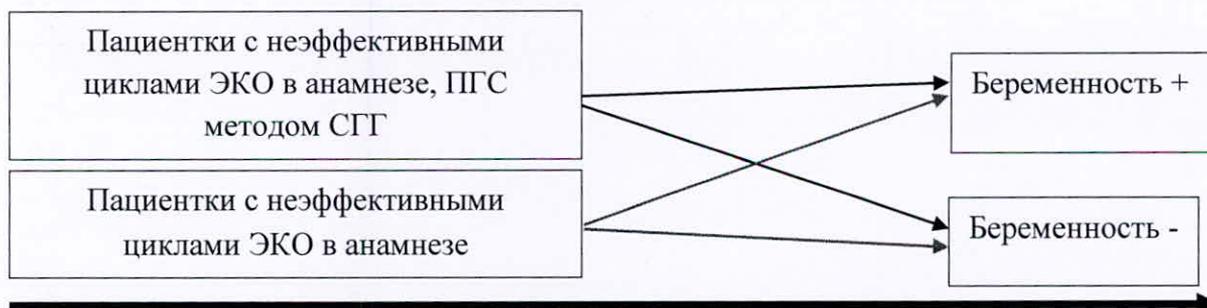
- Частота ранних репродуктивных потерь у пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе после применения ПГС методом СГГ.

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

Дизайн – проспективное когортное исследование.

Группа 1 – пациентки с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе, которым проведен ПГС методом СГГ

Группа 2 (исторический контроль) – пациентки с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе, которым не был проведен ПГС.



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Исследование будет проходить по следующей схеме:

Этап 1: Отборочный этап и включение в исследование. Отбор пациенток будет осуществляться на этапе вступления пациентки в программу ЭКО. Пациентки, включенные в программу ЭКО, обследуются согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". В зависимости от данных пациентки назначается стимуляция суперовуляции, проводится пункция фолликулов и получение ооцитов.

Этап 2: Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов будет осуществляться методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Этап 3: На 5-е сутки культивирования будет осуществлена биопсия трофэктодермы у всех полученных blastocист и витрификация blastocист. Клетки трофэктодермы будут отобраны для исследования методов СГГ. Все эмбрионы, подвергающиеся генетической диагностике методом СГГ, будут криоконсервированы.

Этап 4: Перенос зуплоидных эмбрионов (ПЭ) в полость матки будет осуществлен через 2-3 менструальных цикла после проведения программы ЭКО (в криоцикле).

Этап 5: Через 14 дней после ПЭ будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение хорионического гонадотропина человека (β -ХГ) и диагностирована или не диагностирована биохимическая беременность.

Этап 6: Через 21 день после ПЭ будет произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки у пациенток с положительным тестом на β -ХГ.

Этап 7: Через 40 недель после ПЭ будет произведен телефонный опрос на предмет выяснения исхода беременности у пациенток, прошедших этап 6.

Описание метода: Биопсия клеток трофэктодермы с последующим проведением преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации.

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

Каждая пациентка будет участвовать в исследовании с момента включения в протокол ЭКО до момента подтверждения беременности или ее отсутствия. Протокол клинической апробации предусматривает 6-8 амбулаторных посещений и госпитализацию в дневной стационар в течение 28 дней.

У пациенток, забеременевших в ходе исследования, будет собрана информация по исходу наступившей беременности путем телефонного опроса однократно через 40 недель после наступившей беременности. Планируется включение 150 пациенток в исследование. Срок набора пациентов составит 3 года. В 2015 году планируется набор 10 супружеских пар, в 2016 г. – 70 супружеских пар, в 2017 г. – 70 супружеских пар.

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

- Соглашение и подпись информированного согласия, в котором указано данное исследование.
- Идентифицирующая информация о пациентке, антропометрические данные, медицинский анамнез.
- Дата и время визитов.
- Данные инструментальных и лабораторных исследований.
- Данные об ооцитах (число, степень зрелости, частота оплодотворения).
- Данные об эмбрионах (число, качество).
- Наличие и вид анеуплоидии в полученных эмбрионах.
- Данные о наступлении беременности и исходе беременности.

V. Отбор и исключение пациентов, в клинической апробации участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов:

- Нормальный кариотип супругов.
- Возраст пациентки 40 лет и менее.
- Отсутствие противопоказаний к ВРТ у женщин, в соответствии с порядком оказания от 30.08.2013 №107н. в том числе отсутствие генитального эндометриоза III-IV степени, миомы матки больших размеров, хронического эндометрита, опухолевых и опухолевидных образований яичников, пороков развития внутренних половых органов.
- Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) менее 12 мМЕ/мл.
- АМГ не менее 1,0 нг/мл
- 2 и более неэффективных циклов ЭКО в анамнезе (цикл ЭКО с переносом как минимум одного эмбриона хорошего качества без достижения клинической беременности по результатам ультразвукового исследования через 21 день после переноса эмбрионов).

14. Критерии невключения пациентов:

- Наличие тяжелой формы патозооспермии у мужчины (концентрация сперматозоидов менее 3×10^6 /мл, наличие менее 4% морфологически нормальных сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, а также наличие азооспермии).

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):

Пациенты исключаются из исследования в случае отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в протоколе КА.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма – плановая медицинская помощь

Условия – дневной стационар

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 27 декабря 2011 года №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», а также Приказа Минздрава №556н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ».

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	1
Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	1
Исследование тиреотропина сыворотки крови	1
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови	1
Исследование уровня прогестерона в крови	2
Определение уровня антимюллера гормона в крови	1
Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1
Определение основных групп крови (А, В, 0)	1

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Определение резус-принадлежности	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (<i>HbeAgHepatitis B virus</i>) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Humanimmunodeficiencyvirus HIV 1</i>) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (<i>Humanimmunodeficiencyvirus HIV 2</i>) в крови	1
Определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponemapallidum</i>) в крови	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Анализ мочи общий	1
Микроскопическое исследование спермы	2
Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови	1
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	7
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)(1)	1
Стимуляция суперовуляции	1
Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1
Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1
Культивирование эмбриона	1
Забор ооцитов с использованием эндовидеотехники	1
Сбор образца спермы для исследования	1
Получение яйцеклетки	1
Введение сперматозоида в ооцит	1
Внутриматочное введение эмбриона	1

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	10
Биопсия клеток трофэктодермы	1
Преимплантационный генетический скрининг методом сравнительной геномной гибридизации (CGG)	1
Витрификация эмбрионов	1
Хранение витрифицированных эмбрионов в течение 2-х месяцев	1
Размораживание эмбрионов	1
Определение сывороточного уровня β -ХГЧ	1

18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

Наименование медицинского изделия, инструмента (МИ)	Ед. измерения	Кол-во
Чашка Петри стерильная 35x10 мм	шт	10
Микрокапилляры для стриппера 275 мкм	шт	5
Микрокапилляры для стриппера 130 мкл	шт	5
Перчатки диагностические без талька стерильные, нитриловые	пар	26
Стерильные наконечники к микродозатору одноканальному 20-200мкл	шт	4
Газовая смесь для инкубаторов CO ₂	л	1,2
Шапочка медицинская	шт	4
Бахилы из нетканного материала	пар	4
Маска медицинская	шт	4
Салфетки Vode-Xwipes для дезинфекции поверхности микроскопов	шт	15
Комплект пипеток	шт	50
Набор биочипов SurePrint G3 human CGH array 8x60k (3 слайда)	шт	1
Набор для биочипов GenetiSure Pre-screen Array Kit 8x60K	шт	1
Набор для окрашивания ДНК/SureTag	шт	1

Наименование медицинского изделия, инструмента (МИ)	Ед. измерения	Кол-во
Complete DNA Labeling Kit RT Components		
Набор для полной амплификации генома клетки	шт	1
GenetiSure Pre-Screen Amp+Label Kit	шт	1
Набор буферов для постгибридизационной отмывки Oligo aCGH ChIP-on-Clip Wash Buffer Set	шт	1
Набор реагентов для блокировки повторов "Cot-Human DNA"	шт	1
Держатели для слайдов Pack of 20 backings	шт	1
Набор биочипов SurePrint G3 human CGH array 8x60k (3 слайда)	шт	1
Мешок для сбора жидкости, отходы класса «Б»	шт	4
Стерильные пробирки типа Эппендорф (200 мкл)	шт	5
Игла для биопсии трофэктодермы	шт	5
Игла для удержания бластоцисты во время проведения биопсии	шт	5
Криомаркер	шт	1
Жидкий азот	л	50
Планшет для витрификации бластоцист после биопсии	шт	2
Планшет культуральный 4-хлуночный для культивирования эмбрионов	шт	2
Носитель для витрификации эмбрионов человека	шт	5
Наконечники стерильные для автоматической пипетки (1000 мкл)	шт	30
Бокал для хранения соломинок в жидком азоте	шт	1
Катетер для переноса эмбрионов в полость матки	шт	1
Шприц Hamilton Gastight 1710LT 81001	шт	1
Пинцет тупоконечный Vochem 250 мм 1006	шт	2
Зеркало «Куско» №1, круглое, одноразовое	шт	1
Термобумага для УЗИ-принтера	см	20
Пеленка 50x70	шт	1
Ватные шарики 28мм №100	шт	5

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	МЕ	150	2400
Фоллитропин бета	МЕ	150	2400
Корифоллитропин альфа	МЕ	150	150
Урофоллитропин	МЕ	150	2400
Менотропины	МЕ	150	2400
Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	МЕ	150/75	2400/1200
Прогестерон	мг	600	12000
Прогестерон	мг	90	2520
Гонадотропин хорионический	МЕ	10000	10000
Хориогонадотропин альфа	мг	0,25	0,25
Эстрадиола валерат	мг	6	120
Дидрогестерон	мг	60	1200
Ганиреликс	мг	0,25	1
Цетрореликс	мг	0,25	1
Трипторелин	мг	0,1	2,1
Гозерелин	мг	3,6	3,6
Пропофол	мг	300	300
Фентанил	мг	0,05	0,05
Кетамин	мг	50	50

Иное

Наименование	Единицы измерения	Кол-во
Культуральная среда для биопсии бластоцисты, сертифицированная для экстракорпорального оплодотворения	мл	5 мл
Культуральная среда для манипуляций с эмбрионами человека, сертифицированная	мл	15 мл
Масло минеральное для культивирования эмбрионов человека, сертифицированное для экстракорпорального оплодотворения	мл	15 мл
Среда для витрификации бластоцист человека, сертифицированная для использования в ЭКО	мл	5 мл
Среда для оттаивания эмбрионов после криоконсервации, сертифицированная для ЭКО	мл	5 мл
Гель для ультразвукового исследования	мл	2 мл

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Увеличение частоты имплантации и частоты наступления клинической беременности у пациенток с неэффективными программами ЭКО в анамнезе

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Снижение суммарного числа попыток программ экстракорпорального оплодотворения.
- Анализ частоты неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей на сроке до 12 нед гестации.

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

Показатели эффективности будут регистрироваться на каждом этапе клинической апробации

VIII. Статистика

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

Будут использованы методы параметрической и непараметрической статистики, многофакторный анализ в виде логистической регрессии. Различия между статистическими величинами будут считаться статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медпомощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

Расчет выборки был произведен на основании данных о частоте наступления клинических беременностей у пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе (Gresco, 2014). При принятии уровня альфа 0,05 и уровня достоверности 95% необходимо включение 150 пациенток в каждую группу. В 2015 году планируется набор 10 супружеских пар, в 2016 г. – 70 супружеских пар, в 2017 г. – 70 супружеских пар. Данные о пациентках с неэффективными программами ЭКО в анамнезе будут выделены из архивного материала отделения ВРТ.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России.

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 331,1 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 150. Общая стоимость апробации составит 49 665 тыс. руб.

В том числе в 2015 году – 10 супружеских пар на сумму 3 311 тыс. руб., в 2016 году – 70 супружеских пар на сумму 23 177 тыс. руб., в 2017 году – 70 супружеских пар на сумму 23 177 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	151,6
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	129,0
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	0,0
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.),	50,5
4а	в том числе расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	15,9
		331,1

Директор

«14» августа 2015 г.



Г.Т. Сухих