

**Заявление**  
**о рассмотрении протокола клинической аprobации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической аprobации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, зав. ревматологическим отд. ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, тел. +7985-766-34-90, e-mail: <a href="mailto:alekatya@yandex.ru">alekatya@yandex.ru</a> . Савостьянов К.В. к.б.н., зав лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, тел. +7495-744-33-33, e-mail: <a href="mailto:7443333@gmail.com">7443333@gmail.com</a>
4.	Название предлагаемого для клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Таргетная индивидуализированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами детей с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами с применением секвенирования нового поколения для генетической верификации диагноза.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической аprobации	300

Приложение:

1. Протокол клинической аprobации на 26 л.

2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической аprobации на 18 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической аprobации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Директор

А.А.Баранов

(должность, ф.и.о., подпись)

«\_01\_» сентября 2015 г.

**Протокол клинической аprobации**  
**метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

**1) Паспортная часть**

**1. Название предлагаемого к проведению клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).**

Таргетная индивидуализированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами детей с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами с применением секвенирования нового поколения для генетической верификации диагноза.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Ломоносовский проспект,.2, стр.1.

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

Алексеева Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, зав. ревматологическим отд. ФГБУ “НЦЗД” Минздрава России, Савостьянов Кирилл Викторович, к.б.н., зав лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии ФГБУ “НЦЗД” Минздрава России.

**2) Обоснование клинической аprobации метода**

**4. Аннотация метода.**

В исследование необходимо включить 300 детей с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами в возрасте от 0 до 18 лет.

В России на настоящий момент отсутствуют систематизированные данные о структуре юношеского артрита (ЮА) и частоте встречаемости аутовоспалительных синдромов, однако выявлено значительное увеличение таких пациентов среди больных, поступающих в различные лечебные учреждения с направляющим диагнозом юношеский артрит.

Учитывая гетерогенность ЮА, возможное наличие в его структуре моногенных аутовоспалительных заболеваний, генетическая верификация диагноза с применением секвенирования нового поколения позволит проводить дифференциальную диагностику и оптимизировать стратегию лечения ЮА и аутовоспалительных синдромов с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с учетом генетической индивидуальности пациента.

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

Молекулярно-генетическое исследование позволяет провести дифференциальную диагностику различных вариантов полигенного заболевания – юношеского артрита и моногенных аутовоспалительных синдромов.

Стандартная терапия глюкокортикоидами и иммунодепрессантами неэффективна более чем у 50% больных с юношеским артритом и у 100% пациентов с аутовоспалительными синдромами. Смертность в подростковом возрасте у пациентов с аутовоспалительными синдромами составляет до 20%.

Генно-инженерные биологические препараты являются эффективной альтернативой лечения глюкокортикоидами и иммунодепрессантами и

обеспечивают ремиссию болезни более чем у 50% пациентов с юношеским артритом. Таргетная индивидуализированная терапия ГИБП у пациентов с ЮА и аутовоспалительными синдромами на основе генетической верификации диагноза методом секвенирования нового поколения позволяет повысить эффективность терапии, предотвратить прогрессирование инвалидизации пациентов и снизить смертность среди детей с аутовоспалительными синдромами.

Проведенные фармако-экономические исследования показали значительный потенциал генно-инженерных биологических препаратов при применении у детей с юношеским артритом с точки зрения экономический эффективности для общества (Потапчик Е.Г. и соав., 2015г.).

На фоне лечения ГИБП пациентов с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами снижаются прямые медицинские затраты за счет уменьшения частоты обострений, числа госпитализаций, затрат на терапию осложнений, а также косвенные затраты, которые несет государство в связи с оплатой листов временной нетрудоспособности, выплатой пенсий и пособий, а также упущенного вклада в ВВП (Ряженов В.В и соав., 2014г., Куликов А.Ю. и соав., 2015г.).

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

В настоящее время включение генно-инженерных биологических препаратов в стратегию лечения ЮА значительно улучшило прогноз для детей с этой патологией. Вместе с тем отсутствие четких критериев по дифференциальной диагностике полигенного заболевания ЮА и моногенных аутовоспалительных синдромов, не позволяло обеспечить достижение ремиссии у 60% детей.

Использование генетических методов диагностики при различных заболеваниях имеет большое значение, так как позволяет разрабатывать индивидуальные схемы терапии, новые лекарственные препараты и др.

Применяемые в настоящее время методы диагностики ЮА не включают генетические исследования и не позволяют обеспечить генетическую верификацию диагноза у детей с ЮА, проводить дифференциальную диагностику, выделяя моногенные аутовоспалительные заболевания, имеющие схожие клинические проявления заболевания, в результате – оптимизировать стратегию лечения ЮА.

Внедрение новых диагностических технологий при обследовании детей с ЮА с применением секвенирования нового поколения позволит внедрить проведение таргетной индивидуализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами детей с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами и значительно улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории детей.

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

При взятии образца крови могут произойти такие нежелательные явления, возможные при любой патологии, как обморок, боль, жжение в месте прокола иглой. Также, хотя и редко, в месте прокола может возникнуть инфекция и экхимоз.

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами может вызвать развитие нежелательных явлений, заявленных в инструкции по применению препаратов.

**8. Ссылки на литературные источники публикаций научных исследований метода или 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).**

1. Pushkov A.A., Nikitin A.G., Pakhomov A.V., Zhurkova N.V., Savostyanov K.V., Vashakmadze N.D., Namazova-Baranova L.S. New method for the molecular genetic diagnosis of heritable disorders of connective tissue using next-generation sequencing (NGS). Journal of inherited metabolic disease.-2014, Vol. 37.-№.1-P.175. (Импакт - фактор журнала 4.138).
2. Dmitry A. Chistiakov, Kirill V. Savost'yanov, and Alexander A. Baranov. Genetic background of juvenile idiopathic arthritis. Autoimmunity, 2014; 47(6): 351–360. (Импакт - фактор журнала 2.714).
3. T. Sleptsova, E. Alexeeva, E. Mitenko, S Valieva, T Bzarova, R Denisova, K Isaeva. CAPS or SJIA . Pediatric Rheumatology, 2013 (Импакт - фактор издания 1.62).
4. T Sleptsova, E Alexeeva, E Mitenko, S Valieva, T Bzarova, R Denisova, K Isaeva. Traps syndrome debuted as systemic jia. Pediatric Rheumatology, 2013 (Импакт - фактор журнала 1.62).
5. E. I. Alexeeva, A. A. Baranov, R. V. Denisova, S. I. Valieva, T. M. Bzarova, K. B. Isaeva, T. V. Sleptsova, E. V. Mitenko, N. I. Taybulatov, E. G. Chistyakova, and A. N. Fetisova. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic - onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months. Immunology, 2013 (Импакт - фактор журнала 3.705).
6. Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, К.В. Савостьянов, А.А. Пушкин, А.Г. Никитин, Т.М. Бзарова, СИ. Валиева, А.Н. Фетисова, А.В. Пахомов, Н.В. Журкова, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова. Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопирином -ассоциированным

синдромом (синдром CINCA/NOMID). Вопросы современной педиатрии, 2014 (Импакт - фактор журнала 0,426).

7. Baranov,A.A. and Alekseeva, E.I. and Valieva, S.I. and Bzarova, T.M. and Denisova, R.V. and Lisitsyn, A.O. and Chistyakova, E.G. and Sleptsova, T.V. and Mitenko, E.B. Biological therapy in pediatric rheumatology. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk, 2011 (Импакт - фактор журнала 0,641)

#### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

##### **3) Цели и задачи клинической аprobации.**

##### **10. Детальное описание целей и задач клинической аprobации.**

**Цель:** Улучшить качество оказания медицинской помощи детям с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами путем проведения таргетной индивидуализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами с применением методов секвенирования по Сэнгеру и секвенирования нового поколения для генетической верификации диагноза.

##### **Задачи.**

1. Провести анализ распространенности аутовоспалительных синдромов по результатам метода молекулярно-генетической диагностики у пациентов, поступающих в лечебные учреждения с направляющим диагнозом юношеский артрит.
2. Индивидуализировать генно-инженерную биологическую терапию у пациентов с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами на основании генетической верификации диагноза путем секвенирования нового поколения.
3. Повысить эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами за счет индивидуализированного назначения (блокаторами ФНО $\alpha$  - инфликсимабом, адалиумабом,

этанерцептом, антителами к рецептору IL6 – тоцилизумабом, IL1 – канакинумабом) у пациентов с юношеским артритом и аутовоспалительными заболеваниями.

#### **IV. Дизайн клинической апробации.**

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

В рамках пилотного скринингового генетического исследования, которое проводилось в ФГБУ “НЦЗД” Минздрава России в 2012-2015 гг., было обследовано 90 детей с клиническими и лабораторными проявлениями юношеского артрита. Мутации, вызывающие развитие аутовоспалительных синдромов, выявлены у 13/90 (15%) больных, что говорит о высокой распространенности аутовоспалительных синдромов в исследуемой группе. Проведение таргетной индивидуализированной терапии ГИБП у обследованных пациентов с неэффективностью и нежелательными явлениями на фоне предшествующей терапии глюкокортикоидами и иммунодепрессантами обеспечило развитие ремиссии болезни, восстановление функции опорно-двигательного аппарата, улучшение физического и психо-эмоционального развития детей.

Таргетная индивидуализированная терапия ГИБП на основе генетической верификации диагноза методом секвенирования нового поколения у пациентов с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами позволяет повысить эффективность и безопасность лечения, предотвратить тяжелую инвалидизацию, улучшить качество жизни детей и их семей, изменить неблагоприятный прогноз заболеваний, а также снизить финансовые затраты государства на каждого пациента.

Данные пилотного скринингового генетического исследования, которое проводилось в ФГБУ “НЦЗД” Минздрава России в 2012-2015 гг., были доложены на Конгрессе Педиатров России и опубликованы в журнале «Вопросы современной педиатрии» 2015г., том 14, №3, с. 363-373.

**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 (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), оценка поражения органа зрения, слуха, центральной нервной системы.

2. Оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови (С-реактивный белок, антинуклеарный фактор (ANA), иммуноглобулин IgG иммуноглобулин IgM, иммуноглобулин IgA, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, антитела к двуспиральной ДНК).

3. **Новый диагностический метод для подбора таргетной терапии –**  
Секвенирование нового поколения, исследование кодирующих и прилегающих инtronных областей генов *MVK*, *MEFV*, *TNFRSF1A*, *NLRP3*, *NLRP12*, *CECR1*, *IL1RN*, *TMEM173*, *NLRC4*, *LACC1*, *NOD2*, *PSTPIP*, *LPIN2*,

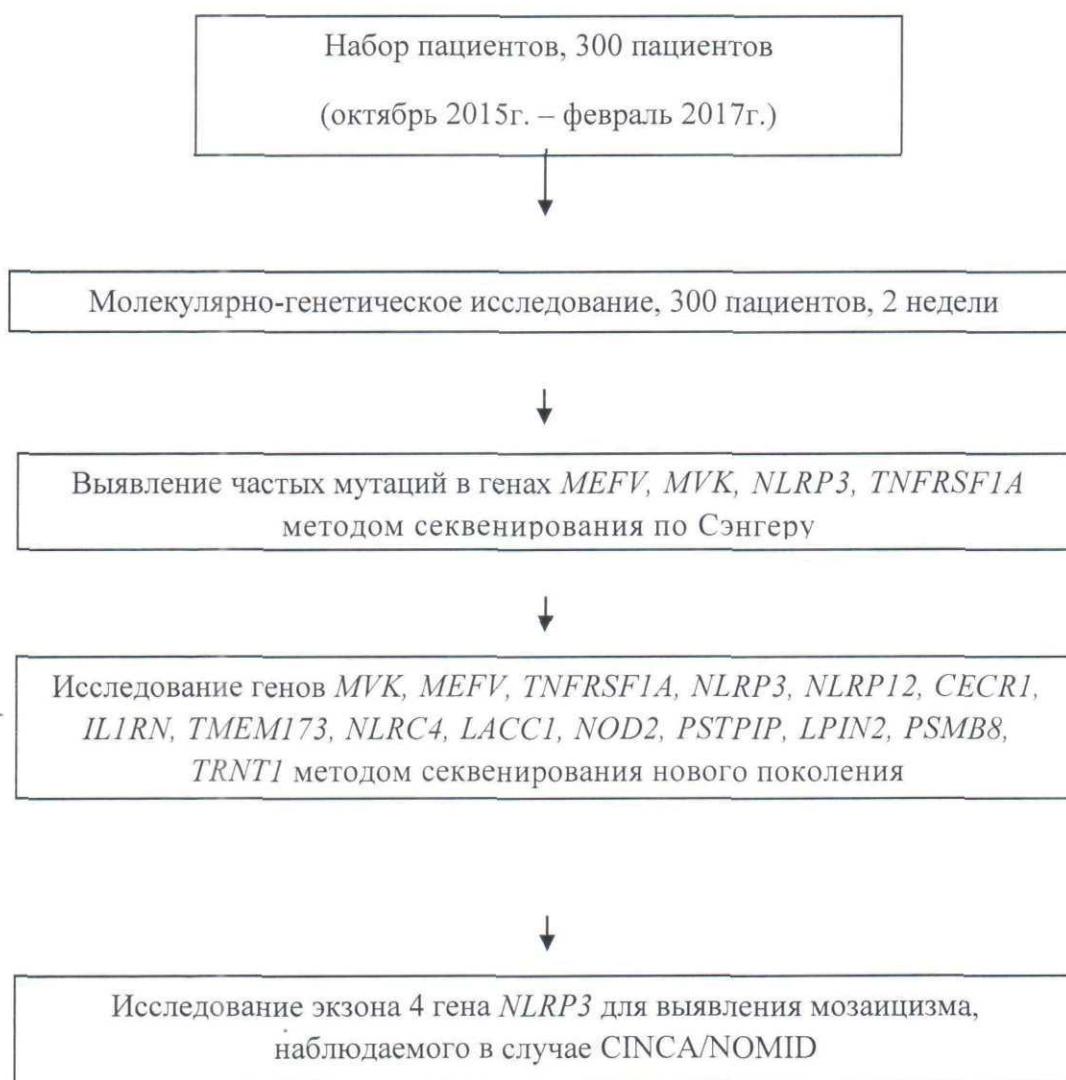
*PSMB8*, *TRNT1*, мутации в которых могут приводить к развитию аутовоспалительных синдромов.

#### 4. Оценка эффективности лечения.

Индивидуальная эффективность терапии будет оцениваться по:

- 1) педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)
- 2) критериями стадии неактивной болезни/ремиссии *C.Wallace (2011)*
- 3) индексу JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)

**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 проведению**

Будет проведено прямое автоматическое секвенирование с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 XL (Applied Biosystems). В случае невыявления мутаций в горячих точках генов, перечисленных выше, пациентам с подозрением на аутовоспалительные синдромы будет проведено исследование всех кодирующих и прилегающих инtronных областей генов *MVK*, *MEFV*, *TNFRSF1A*, *NLRP3*, *NLRP12*, *CECR1*, *IL1RN*, *TMEM173*, *NLRC4*, *LACC1*, *NOD2*, *PSTPIP*, *LPIN2*, *PSMB8*, *TRNT1* методом секвенирования нового поколения, позволяющего одновременно анализировать протяженные участки генома человека.

Секвенирование нового поколения на оборудовании GS Junior включает в себя 5 этапов: приготовление библиотеки, гибридизацию, эмульсионную ПЦР, пиросеквенирование, анализ результатов.

После генетической верификации диагноза пациентам с подтвержденным диагнозом ЮА без внесуставных проявлений с увеитом или без него будут назначены ингибиторы ФНО $\alpha$ , пациентам с системным ЮА – моноклональные антитела к рецептору ИЛ6, в случае

неэффективности/непереносимости – моноклональные антитела к ИЛ1, пациентам с аутовоспалительными синдромами (семейная средиземноморская лихорадка; семейная холодовая крапивница/семейный холодовый аутовоспалительный синдром; синдром Макла–Уэлса; синдром CINCA; мевалоновая ацидурия; синдром Блау, синдром Накайо-Нишимура, CANDLE-синдром, PAPA - синдром, синдром Nageed, DIRA, DITRA) – моноклональные антитела к ИЛ1, пациентам с гипер-IgD-синдромом (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome – HIDS) – моноклональные антитела к рецептору ИЛ6, пациентам с TRAPS – ингибиторы ФНО $\alpha$ , при неэффективности/непереносимости – моноклональные антитела к ИЛ1.

На завершающем этапе (в течение 1 года) будет оцениваться эффективность и безопасность таргетной индивидуализированной терапии ГИБП у пациентов ЮА и аутовоспалительными синдромами.

**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 в течение 3-х лет (2015-2017 гг.).

Состоит из следующих этапов:

1 Этап. Отбор больных, госпитализированных в специализированное ревматологическое отделение. Обследование пациентов в соответствии с разделом 12.1. Молекулярно-генетическое исследование. Подбор и проведение таргетной индивидуализированной терапии на основе данных молекулярно-генетического исследования (срок первичной госпитализации 28 дней).

2 Этап. Наблюдение за пациентами, оценка эффективности и безопасности терапии ГИБП – 1 год (пациенты будут госпитализироваться через 12 месяцев от начала терапии на срок до 14 дней).

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

Визит			
Неделя	Первый визит	2 нед <sup>1</sup>	52 нед
Анамнез заболевания	X		
Оценка сопутствующей патологии	X		
Компьютерная томография органов грудной клетки	X		X
Оценка критериев включения/исключения	X	X	
Молекулярно-генетическое исследование	X		
Оценка эффективности лечения по критериям ACR		X	
Основные показатели жизнедеятельности организма <sup>2</sup>	X	X	X
Физикальное обследование	X	X	X
УЗИ брюшной полости, почек, сердца	X		X
Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, анализ мочи)	X	X	X

Консультация офтальмолога	X		
Консультация невролога	X		
Консультация сурдолога	X		
Проверка сопутствующего лечения	X	X	
Оценка безопасности		X	X

1- Первый день введения препарата.

2- Вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление

3- При наличии патологии на 1 визите или наличии показаний.

#### **V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации**

##### **13. Критерии включения пациентов.**

- Пациенты в возрасте до 18 лет
- Подтвержденный диагноз ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) по критериям ILAR (Международной лигой ревматологических ассоциаций) и МКБ-Х.
- Наличие следующих симптомов: лихорадка и/или сыпь, и/или лимфаденопатия, и/или гепатомегалия, и/или спленомегалия, и/или серозит (перикардит, и(или) плеврит, и(или) перитонит); и/или артрит сuveитом; и/или артрит с псoriasis; и/или артрит с колитом.
- Отсутствие признаков туберкулеза.
- Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

##### **14. Критерии невключения пациентов.**

- Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в клинической апробации согласно клинической оценке врача, любое из

противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препаратов, застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния.

- Текущее инфекционное заболевание.
- Нарушение функции печени с уровнем печеночных аминотрансфераз, превышающим норму более чем в 2 раза.

### **15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода).**

- Нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии.
- Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
- Неспособность пациента или его родителей вводить лекарство самостоятельно, или же отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации**

### **16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.**

Вид - Медицинская помощь в рамках клинической аprobации.

Условия – стационарные.

Форма – плановая медицинская помощь.

### **17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).**

<b>18. Наименование</b>	<b>Кратность</b>
Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1

Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный	3
Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный	1
Общий (клинический) анализ крови	5
Анализ крови биохимический общетерапевтический	5
Анализ мочи общий	3
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	3
Обследование на артритогенные инфекции	1
Определение антител к сальмонелле кишечной ( <i>Salmonella enterica</i> ) в крови	1
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии энтероколитика ( <i>Yersinia enterocolitica</i> ) в крови	1
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза ( <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> ) в крови	1
Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна - Барра (Epstein - Barr virus)	1
Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> )	1
Определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии трахоматис ( <i>Chlamydia trachomatis</i> ) в крови	1
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу ( <i>Cytomegalovirus</i> ) в крови	1
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна - Барра (Epstein - Barr virus) в крови	1
Определение низкоавидных антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса ( <i>Herpes simplex virus 1, 2</i> ) в крови	1
Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	1
Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1
Исследование материала желудка на наличие геликобактер пилори ( <i>Helicobacter pylori</i> )	2

Морфологическое исследование препарата тканей толстой кишки	1
Морфологическое исследование препарата тканей прямой кишки	1
Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови	5
Исследование антител к антигенам ядра клетки и ДНК	3
Определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	3
Исследование ревматоидного фактора в крови	5
Определение HLA-антител	1
Определение основных групп крови (А, В, 0)	1
Определение резус-принадлежности	1
Молекулярно-генетическое исследование мутаций генов	1
Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	3
Исследование уровня ферритина в крови	3
Очаговая проба с туберкулином	3
Эзофагогастродуоденоскопия	1
Толстокишечная эндоскопия	1
Биомикроскопия глаза	3
Эхокардиография	3
Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)	1
Проведение магнитно-резонансных томографических исследований	2
Рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника	1
Спиральная компьютерная томография сустава	1
Компьютерная томография органов грудной полости	3
Исследование костного мозга	1
Электрокардиограмма	3
Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	3
Взятие крови из вены	5
Катетеризация периферической вены	3
Внутримышечная / подкожная инъекция	4
Внутривенное вливание капельное	3
Ежедневный осмотр врачом-ревматологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	28

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	1 раз в нед	52 недели	В средних возрастных дозировках
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	Адалимумаб, п/к	1 раз в 3 нед	52 недели	ах в зависимости от веса и роста ребенка
	Этанерцепт, п/к	1 раз в нед	52 недели	
Ингибиторы интерлейкина ИЛ6	Тоцилизумаб, в/в	1 раз в 2 нед	52 недели	
Ингибиторы интерлейкина ИЛ1	Канакинумаб, п/к	1 раз в 4 нед	52 недели	

#### Перечень используемых биологических материалов.

нет

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

Используемые медицинские изделия: катетер для вливания в малые вены (игла-бабочка), катетер подключичный, система (устройство) для внутривенных вливаний, шприц туберкулиновый, шприц медицинский инъекционный однократного применения, канюля внутривенная, однократного применения, бинт марлевый, салфетка стерильная, бинт эластичный иммобилизирующий, перчатки хирургические однократного применения, катетер для внутривенных вливаний однократного применения, набор пункционный, набор биопсийный.

**и иное.**

## **VII. Оценка эффективности метода**

**В 2015 г.** будет предоставлен промежуточный отчет №1, включающий результаты молекулярно-генетического исследования 100 пациентов.

**В 2016 г.** будет предоставлен промежуточный отчет №2, включающий результаты молекулярно-генетического исследования 300 пациентов и анализ эффективности и безопасности терапии ГИБП 100 пациентов, включенных в 2015г.

**В 2017 г.** будет предоставлен окончательный отчет, включающий результаты молекулярно-генетического исследования 300 пациентов и анализ эффективности и безопасности терапии ГИБП 300 пациентов.

### **19. Перечень показателей эффективности.**

Индивидуальная эффективность терапии будет оцениваться по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди).

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

число суставов с активным артритом,  
число суставов с нарушением функции,  
СОЭ или сывороточная концентрация СРБ.

глобальную оценку активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы),  
оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ),

функциональную способность по вопроснику CHAQ,

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата будет констатироваться в случае отсутствия 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение минимум 3 месяцев.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии будет считаться частота достижения стадии неактивной болезни и фармакологической ремиссии заболевания в соответствии с критериями C.Wallace.

Статус неактивной болезни регистрируется исходя из следующих критериев:  
отсутствие суставов с активным артритом;  
отсутствие лихорадки, сыпи, серозитов, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии;  
отсутствие активногоuveита;  
нормальные значения СОЭ и (или) СРБ;  
отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);  
длительности утренней скованности менее 15 минут.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен будет удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 последовательных месяцев наблюдения

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

Эффективность терапии также будет оцениваться по индекс JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) (число суставов с активным артритом, глобальная оценка активности болезни врачом по 10 см визуальной аналоговой шкале ВАШ, оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по 10 см визуальной аналоговой шкале ВАШ, СОЭ).

Показатель СОЭ будет рассчитываться по формуле  $(СОЭ - 20)/10$ . Индекс JADAS71 будет рассчитан как простая линейная сумма баллов 4 показателей (0-101).

## **20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

Безопасность терапии будет оцениваться путем учета нежелательных явлений у всех пациентов, получавших хотя бы одну дозу препарата, включенного в схему таргетной индивидуализированной 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 12 месяцев лечения.

Годы	2015г.	2016г.	2017г.
Число пациентов, включенных в исследование	100	150	50

**В 2015г.** планируется включить 100 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность ранее проводимой терапии, будет проведено молекулярно-генетическое исследование и назначена таргетная индивидуализированная терапия. В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №1.

**В 2016г.** в клиническую апробацию планируется включить 150 пациентов, у которых также будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность ранее проводимой терапии, будет проведено молекулярно-генетическое исследование и назначена таргетная индивидуализированная терапия. Также планируется повторно госпитализировать 100 пациентов, включенных в 2015г. для оценки эффективности и безопасности терапии через 12 месяцев от начала лечения. В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №2.

**В 2017г.** планируется включить 50 пациентов, будет оцениваться эффективность и безопасность проводимой терапии у 200 больных, включенных в клиническую апробацию в 2016г. через 12 месяцев от начала лечения. В конце года будет предоставлен окончательный отчет.

### VIII. Статистика

**22. Описание стратегических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической аprobации 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 р будут рассчитаны с точностью 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие суммарные статистические параметры: размер выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, квартили, 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 может быть использован непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал. Если будут необходимы групповые сравнения, для непрерывных переменных сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнения категориальных переменных будут проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, а также с использованием критерия Крускала-Виллиса (или подобного критерия) для упорядоченных категорий.

**23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательно эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.**

В рамках клинической аprobации планируется обследовать 300 пациентов с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами. В России на данный момент зарегистрировано 24 пациента с аутовоспалительными

заболеваниями. Учитывая, что распространенность аутовоспалительных синдромов не менее 1:1млн., в России от 150 детей до 400 детей с аутовоспалительными синдромами наблюдаются с диагнозом юношеский артрит и получают неадекватную терапию. В рамках пилотного скринингового генетического исследования, которое проводилось в ФГБУ “НЦЗД” Минздрава России в 2012-2015гг. мутации, вызывающие развитие аутовоспалительных синдромов выявлены у 13/90 (15%) больных юношеским артритом.

В клинической апробации будет проводиться сплошное исследование пациентов с ЮА в течение 3-х лет. Выборка формируется с учетом того, что 10-15% из этих больных будут с аутовоспалительными синдромами. Для достижения достоверности в группу должны быть включены не менее 300 больных.

## **IX. Объем финансовых затрат**

### **24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании стандартов оказания специализированной помощи детям с юношеским артритом (М08) и юношеским артритом с системным началом (М08.2). Также нормативы учитывают фактические расходы при трех госпитализациях пациента (первой и двух повторных).

Норматив финансовых затрат включает в себя расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, прочие выплаты, 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 аprobации**

Общая стоимость аprobации метода в одном случае составляет 363 275 руб. 05 коп. Планируемое количество случаев аprobации – 300. Общая стоимость аprobации составит 108 982 515 руб. 00 коп.

В том числе в 2015 году – 100 пациентов на сумму 22 584 353 руб. 00 коп., в 2016 году – 150 пациентов на сумму 50 070 637 руб. 00 коп., в 2017 году – 50 пациентов на сумму 36 327 505 руб. 00 коп.

# Расчет метода таргетной индивидуализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами детей с юношеским артритом и аутовоспалительными синдромами с применением секвенирования нового поколения для генетической верификации диагноза

Наименование затрат	Сумма
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической аprobации	70 101 руб. 75 коп.
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 аprobации	240 924 руб. 91 коп.
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической аprobации	26 034 руб. 93 коп.
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической аprobации)	26 213 руб. 46 коп.
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической аprobации	20 184 руб. 36 коп.
<b>Итого:</b>	<b>363 275 руб. 05 коп.</b>

Директор ФГБ  
академик РАН



А.А.Баранов