

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической апробации**

|   |   |
|---|---|
| 1. Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации | Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации |
| 2. Адрес места нахождения организации   | 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1  |
| 3. Контактные телефоны и адреса электронной почты   | телефон (495) 937-50-24, факс (495) 664-70-90<br>info@fnkc.ru   |
| 4. Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  | Лечение пациентов с приобретенной апластической анемией с применением инновационной схемы комбинированной иммуносупрессивной терапии  |
| 5. Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации  | Всего 28 пациентов, в том числе: в 2018 г. (9 мес) – 6 пациентов, в 2019 г. – 11 пациентов, в 2020 г. – 11 пациентов  |

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 20 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



И.о. генерального директора Новичкова Г.А.  
(должность, ф.и.о., подпись)

"31" января 2018 г.

## Согласие

**на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте  
Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»**

Авторы протокола клинической апробации метода «Лечение пациентов с приобретенной апластической анемией с применением инновационной схемы комбинированной иммуносупрессивной терапии», представленного ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

И.о. генерального директора



Г.А. Новичкова

**Протокол клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  
«Лечение пациентов с приобретенной апластической анемией с  
применением инновационной схемы комбинированной иммуносупрессивной  
терапии»**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата «31» января 2018 г.

**I. Паспортная часть**

**1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).** Лечение пациентов с приобретенной апластической анемией с применением инновационной схемы комбинированной иммуносупрессивной терапии.

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации).** ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

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

1. Масчан Алексей Александрович, заместитель генерального директора.

2. Новичкова Галина Анатольевна, заместитель генерального директора.

3. Румянцев Александр Григорьевич, генеральный директор.

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода.** Приобретенная апластическая анемия – редкое иммуноопосредованное заболевание крови, характеризующееся снижением количества лейкоцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина различной степени выраженности, не имеющего тенденции к спонтанному восстановлению, и сниженной клеточностью костного мозга.

Стандартная комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) антитимоцитарным глобулином, циклоспорином А в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) является методом выбора в лечении детей с приобретенной апластической анемией любой этиологии, которые не имеют семейного HLA-идентичного донора гемопоэтических стволовых клеток, и позволяет достичь долгосрочной ремиссии заболевания у 65–70%. Средние сроки достижения гематологического ответа (без необходимости заместительных трансфузий эритроцитарной массой и тромбовзвесью) составляют около 90 дней. В течение

этого срока пациенты имеют высокий риск развития жизнеугрожающих кровотечений и инфекционных осложнений, что требует длительной регулярной трансфузионной терапии препаратами крови, а также профилактики и лечения тяжелых инфекций, которые развиваются в связи с низким количеством гранулоцитов.

В качестве возможного варианта увеличения количества гранулоцитов и профилактики тяжелых инфекций используется Г-КСФ. Добавление к ИСТ Г-КСФ (ленограстима или филграстима) в дозах 5–10 мкг/кг массы тела в сутки ежедневно сокращает длительность «критической» нейтропении и снижает риск инфекционных осложнений без влияния на сроки восстановления числа тромбоцитов до более  $20 \times 10^9/\text{л}$  и повышения уровня гемоглобина.

В настоящее время появился инновационный препарат, стимулятор рецептора тромбопоэтина – элтромбопаг (разрешен к применению у детей старше 6 лет согласованием Минздрава России ЛСР-010032/09 от 03.03.2017 г.), который является потенциально эффективным лекарственным средством не только для ускорения восстановления числа тромбоцитов до клинически безопасного уровня, но также позволяет достигать полной и частичной трехлинейной гематологической ремиссии у пациентов с приобретенной апластической анемией, рефрактерной к стандартной ИСТ, что было продемонстрировано в клинических исследованиях. Также была показана эффективность элтромбопага в сочетании ИСТ в первой линии у пациентов с апластической анемией: добавление элтромбопага позволило увеличить частоту гематологического ответа на 20% в сравнении со стандартной ИСТ (историческим контролем).

Предлагаемый инновационный метод включает начало использования элтромбопага (разрешен к применению у детей старше 6 лет согласованием Минздрава России ЛСР-010032/09 от 03.03.2017 г.) и филграстима в самом начале курса ИСТ – с 1-го и 5-го дней соответственно от начала 4-дневного курса антиtimoцитарного глобулина, и продолжение лечения ими до наступления трехлинейного (гемоглобин/эритроциты, гранулоциты, тромбоциты) гематологического ответа.

**5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.** Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: лечение приобретенных апластических анемий у детей с помощью комбинированной ИСТ является дорогим, технологически и логистически сложным методом. Стандартная ИСТ позволяет достичь гематологического ответа через 100–120 дней, по разным данным, у 50–70% пациентов. В течение этого периода пациенты нуждаются в массивной сопроводительной терапии, которая включает такие дорогостоящие компоненты, как профилактика/лечение бактериальных и грибковых инфекций и трансфузии тромбоцитарного концентрата. Стоимость последнего очень высока, поскольку в среднем до достижения гематологического ответа пациент получает от 15 до 50 трансфузий тромбоконцентрата общей стоимостью в среднем 500 000 рублей, причем стоимость неизменно возрастает в связи с

постоянным повышением требований к качеству препаратов крови и усовершенствованием методов инактивации патогенов.

Предлагаемая методика терапии потенциально позволит увеличить частоту гематологического ответа на 20% и снизить частоту инфекционных и геморрагических осложнений, что ожидаемо уменьшит срок пребывания пациента в условиях стационара и нагрузку на медицинский персонал, а также увеличит пропускную способность гематологического отделения.

Повышение эффективности метода позволит существенно увеличить эффективность затрат в расчете на 1 вылеченного пациента. Сокращение срока пребывания в стационаре способствует снижению более чем в 2 раза прямых расходов бюджета на 1 пациента. Кроме того, снижение числа инфекционных осложнений напрямую ведет к удешевлению терапии за счет сокращения числа применяемых препаратов.

**6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.** Предлагаемая методика является новой для России и Европейских стран, так как клинических исследований комбинированного применения Г-КСФ с агонистами тромбопоэтина у реципиентов комбинированной ИСТ не проводилось. Стандартный подход заключается в проведении ИСТ и ожидании гематологического ответа в течение 100–120 дней с проведением повторного курса антитимоцитарного глобулина или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от альтернативного донора (HLA-совместимый неродственный, частично совместимый родственник) в случае отсутствия полного или частичного восстановления кроветворения. Увеличение вероятности достижения гематологического ответа и укорочение интервала до повышения уровня тромбоцитов и гранулоцитов должны снизить необходимость в терапии второй линии, потребность в дорогостоящей сопроводительной терапии и сократить длительность госпитального этапа терапии.

*Радикальные отличия метода:*

1. Использование агониста рецептора тромбопоэтина позволяет сократить число трансфузий
2. Использование Г-КСФ позволяет снизить число инфекционных осложнений.

*Методы сравнения:*

Стандартная комбинированная ИСТ антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А.

**7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.** Обсуждаемым в экспертной среде риском применения стимуляторов гемопоэза у пациентов с тяжелыми и сверхтяжелыми апластическими анемиями, получавших комбинированную иммуносупрессию антитимоцитарного глобулина + циклоспорин А, является развитие вторичных клональных гемопатий – миелодиспластических синдромов и острых

миелоидных лейкозов. Этот риск у реципиентов комбинированной ИСТ без ростовых факторов оценивается в 10–15% при сроке наблюдения 15 лет. Рандомизированные исследования не показали различий в вероятности развития поздних клональных аномалий у пациентов, получавших и не получавших Г-КСФ.

Непосредственным риском применения элтромбопага является развитие гепатотоксичности в виде повышения активности «печеночных» аминотрансфераз. Этот побочный эффект встречается с частотой около 10% и полностью обратим при прекращении приема элтромбопага.

**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).**

1. Desmond R., Townsley D.M., Dumitriu B. et al. Eltrombopag restorestrileneage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood 2014;123(12):1818–25.

*Импакт-фактор: 10.452*

2. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K.R. et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med 2012;367(1):11–9.

*Импакт-фактор: 55.873*

**9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.** Нет. Все сведения представлены выше.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

**10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.** *Цель* – улучшить результаты комбинированной ИСТ у детей с тяжелой апластической анемией, не имеющих родственного HLA-совместимого донора.

*Задачи:*

1) ускорить повышение количества тромбоцитов до уровней, позволяющих отказаться от регулярной заместительной терапии тромбоцитарной взвесью, тем самым снизив вероятность летальных исходов, связанных с тяжелыми геморрагическими осложнениями;

2) ускорить повышение уровня гранулоцитов до уровня  $> 1 \times 10^9/\text{л}$ , при котором отсутствует необходимость в проведении профилактики и лечения инвазивных микозов и жизнеугрожающих бактериальных инфекций;

3) увеличить вероятность достижения полного и частичного трехлинейного гематологического ответа на 20%.

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

**11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.** Имеющиеся в распоряжении авторов заявки и опубликованные в медицинской литературе высшего уровня результаты первых клинических исследований свидетельствуют о высокой достоверности и обоснованности опубликованных данных о применении указанной методики. Первые результаты исследований эффективности элтромбопага (разрешен к применению у детей старше 6 лет согласованием Минздрава России ЛСР-010032/09 от 03.03.2017 г.) у пациентов с приобретенной апластической анемией, рефрактерных к комбинированной ИСТ, показали улучшение функционирования по крайней мере одного ростка кроветворения у 44% пациентов и достижение трехлинейного ответа у 20% больных. Промежуточные результаты исследований эффективности и безопасности элтромбопага в первой линии терапии у взрослых пациентов с приобретенной апластической анемией показали увеличение частоты общего ответа на ИСТ при добавлении элтромбопага на 20% (с 70 до 90%) в сравнении с историческим контролем (стандартная ИСТ).

Проведенные исследования эффективности элтромбопага (разрешен к применению у детей старше 6 лет согласованием Минздрава России ЛСР-010032/09 от 03.03.2017 г.) у пациентов в возрасте до 18 лет с хронической иммунной тромбоцитопенией показали высокий профиль клинической безопасности при длительном применении.

**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 исследуемые параметры:*

- 1) интервал от дня завершения курса антитимоцитарного глобулина до достижения уровня тромбоцитов  $> 10 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 2) интервал от дня завершения курса антитимоцитарного глобулина до достижения уровня тромбоцитов  $> 20 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 3) интервал от дня завершения курса антитимоцитарного глобулина до достижения уровня тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 4) интервал от дня завершения курса антитимоцитарного глобулина до достижения уровня гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 5) интервал от дня завершения курса антитимоцитарного глобулина до достижения уровня гранулоцитов  $> 5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 6) интервал до последней трансфузии препаратами крови.

*Дополнительные исследуемые параметры:*

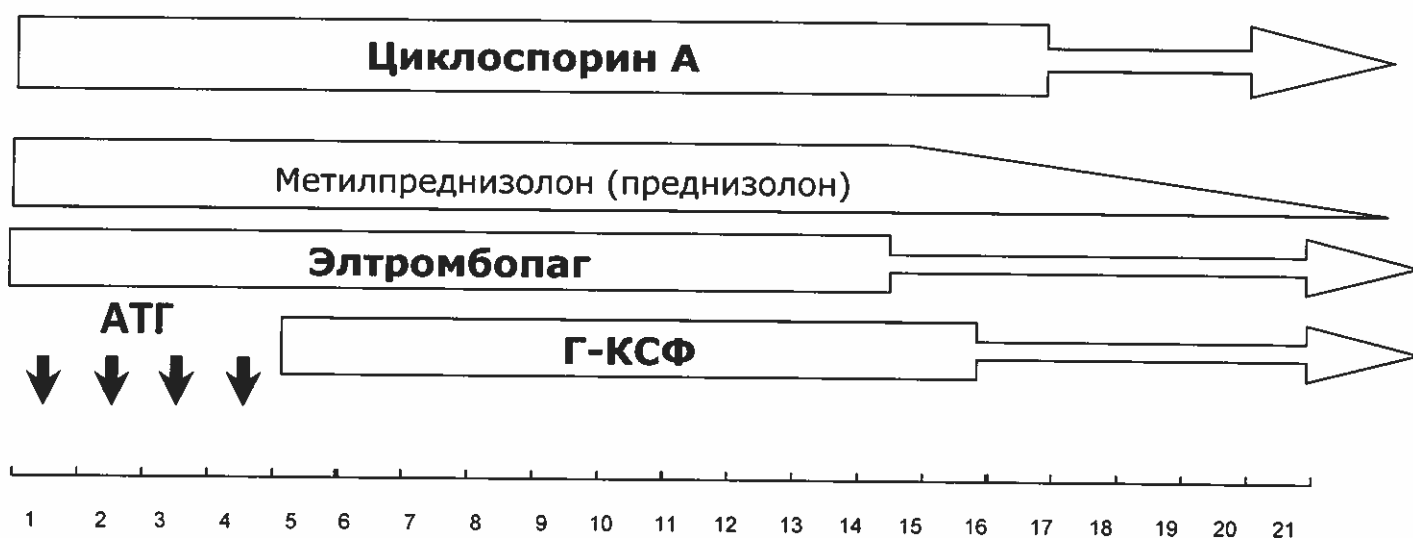
- 1) общая выживаемость (оценивается на сроках 1, 2, 3 года);
- 2) необходимость проведения повторного курса антитимоцитарного глобулина;
- 3) безрецидивная выживаемость (3 года);

4) необходимость выполнения трансплантации гемопоэтических клеток от альтернативного донора.

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

*Графические схемы ИСТ и терапии стимуляторами гемопоэза*

| Препарат                            | Курсовая доза | Разовая доза | Дни введения | Порядок введения                                   |
|-------------------------------------|---------------|--------------|--------------|--|
| Антитимоцитарный глобулин лошадиный | 160 мг/кг     | 40 мг/кг     | 1–4-й        | День 1 инфузия за 8–10 ч<br>Дни 2–4 инфузия за 8 ч |
| Циклоспорин А микроэмульсия         | 600 мг/кг     | 5 мг/кг      | 1–35-й       | Внутрь в 2 приема                                  |
| Элтромбопаг                         | 240 мг/кг     | 2 мг/кг      | 1–35-й       | Внутрь   |
| Филграстим                          | 300 мкг/кг    | 10 мкг/кг    | 5–35-й       | Внутривенно  |



**12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.** Назначение элтромбопага (разрешен к применению у детей старше 6 лет согласованием Минздрава России ЛСР-010032/09 от 03.03.2017 г.) в дозе 2 мг/кг веса тела в сутки, натощак (за 2 ч до и 2 ч после приема пищи), начиная с 1-го дня от начала курса антитимоцитарного глобулина. Курс лечения вышеуказанной



дозой при наличии ответа – до выхода показателей крови на плато, с последующим постепенным снижением до полной отмены в течение 6 нед. При отсутствии трехлинейного ответа или монолинейного тромбоцитарного ответа длительность лечения – максимум 120 дней.

Назначение филграстима в дозе 10 мкг/кг внутривенно, начиная с 5-го дня от начала курса антитимоцитарного глобулина до достижения и поддержания уровня гранулоцитов более 500 кл/мкл, максимум 120 дней.

**12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.** Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации составляет 35 дней. Период наблюдения за пациентами после проведения ИСТ не ограничен и составляет не менее 5 лет.

**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.**

1. Срок повышения количества тромбоцитов, гранулоцитов, гемоглобина.
2. Срок достижения парциального и полного гематологического ответов.
3. Срок достижения трансфузионной независимости.
4. Регистрация событий (рефрактерность, рецидив).

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

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

1. Возраст 6–18 лет.
2. Диагноз приобретенной апластической анемии (тяжелая, сверхтяжелая, нетяжелая).
3. Отсутствие семейного HLA-идентичного донора.
4. Наличие информированного согласия законных представителей или пациента.

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

1. Наличие родственного полностью совместимого донора.
2. Диагноз врожденных форм апластической анемии (анемия Фанкони, врожденный дискератоз, амегакариоцитарная тромбоцитопения).

3. Неконтролируемая антимикробной терапией грибковая или бактериальная инфекция, септический статус.

4. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.

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

1. При отзыве добровольного информированного согласия.

2. При развитии токсичности IV степени, связанной с применением апробируемых препаратов

Данные по исключенным пациентам должны быть собраны не позднее 10 дней с момента исключения пациента из исследования.

Наблюдение за пациентами, исключенными из исследования, составляет не менее 2 лет.

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

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

*Вид медицинской помощи:* медицинская помощь в рамках клинической апробации.

*Оказывается в условиях:* стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение) и в условиях стационара кратковременного пребывания (с наблюдением и лечением в дневное время).

*Форма оказания помощи:* плановая.

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

Проведение интенсивной ИСТ с последующим комбинированным применением стимуляторов рецепторов гемопоэтических ростовых факторов.

**18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.**

*Лекарственные препараты (схемы введения представлены в п. 12.3):*

- антитимоцитарный глобулин лошадиный, раствор для инъекций 50 мг/мл, 5 мл;
- циклоsporин А, микроэмульсия, 100 мг/мл, 50 мл;
- филграстим, раствор для внутривенного и подкожного введения, 300 мкг в шприце 0,5 мл;
- элтромбопаг, таблетки по 25 мг;
- элтромбопаг, таблетки по 50 мг;

- позаконазол, раствор для приема внутрь, 40 мг/мл 105 мл;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 г;
- меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 г;
- пиперациллин + тазобактам, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флакон 4 г/0,5 г;
- ванкомицин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий, 1 г;
- амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 500 мг, флакон 10 мл;
- линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл, пакет 300 мл;
- метронидазол, раствор для инфузий 5 мг/мл, 500 мг, флакон 100 мл;
- микафунгин, лиофилизат, раствор для инфузий, 50 мг;
- каспофунгин, лиофилизат, раствор для инфузий 50 мг;
- вориконазол, лиофилизат для внутривенного введения, 200 мг;
- вориконазол, таблетки по 200 мг, 14 штук в упаковке;
- амфотерицин В липидный комплекс, флаконы по 100 мг;
- валацикловир, таблетки покрытые оболочкой, 500 мг;
- метилпреднизолон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 40 мг;
- преднизолон, таблетки, 5 мг;
- омепразол капсулы по 20 мг;
- эналаприл таблетки по 10 мг;
- магний В6 48/5 мг;
- раствор натрия хлорида 0,9% 500 мл;
- раствор глюкозы 5% 500 мл;
- фуросемид раствор для инъекций 1% 2 мл;
- гранисетрон 0,1% раствор для внутривенных инъекций 3 мл;
- клемастин 0,1% раствор для инъекций 2 мл;
- жидкая смесь для энтерального питания с увеличенным количеством белка для детей с 6 лет, пакет 125 мл;
- эмульсия для парентерального питания в трехкамерном пакете, 1000 мл;
- эмульсия для парентерального питания с добавлением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в трехкамерном пакете, 1206 мл;
- раствор аминокислот 15% для парентерального питания, флакон 500 мл;
- декстроза, раствор для инфузий 20%, раствор для парентерального питания, флакон 500 мл;
- жировая эмульсия для инфузий 20% для парентерального питания, флакон 250 мл;
- эмульсия жирорастворимых витаминов для инфузий, ампула 10 мл;

- лиофилизат для приготовления раствора поливитаминов для внутривенного введения, ампула 5 мл;
- концентрат для приготовления раствора микроэлементов для внутривенного введения, ампула 10 мл.

*Биологические материалы:*

- тромбоцитный концентрат – 12 пакетов;
- эритроцитная взвесь – 6 пакетов.

## **VII. Оценка эффективности**

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

1. Кумулятивная вероятность достижения трехлинейного гематологического ответа (ремиссия – полная или частичная).
2. Кумулятивная вероятность достижения повышения числа тромбоцитов более  $30 \times 10^9/\text{л}$ .
3. Интервал до достижения независимости от трансфузий тромбоцитов.
4. Интервал до достижения числа гранулоцитов  $>1 \times 10^9/\text{л}$ .
5. Интервал до достижения числа гранулоцитов  $>5 \times 10^9/\text{л}$ .

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

**21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.** Оценка эффективности методики проводится на основании следующих параметров:

1. Достижение полного или частичного гематологического ответа.
2. Достижение повышения числа тромбоцитов  $>30 \times 10^9/\text{л}$ .
3. Достижение независимости от трансфузий тромбоцитов.
4. Достижение числа гранулоцитов  $>1 \times 10^9/\text{л}$ .

## **VIII. Статистика**

**22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.** Общая и бессобытийная выживаемости будут рассчитаны по методу Каплана–Майера, кумулятивная вероятность по методу конкурирующих рисков. Достоверным результатом принимается различия между группами сравнения при  $p < 0,05$ .

**23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации в целях доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.** В протокол планируется

включить 28 пациентов: в 2018 году (9 месяцев) – 6 пациентов, в 2019 году – 11 пациентов, в 2020 году – 11 пациентов.

Расчет основан на цели демонстрации различия в кумулятивной вероятности трехлинейного гематологического ответа к 120 дню от начала терапии и в скорости восстановления числа тромбоцитов и гранулоцитов в 20% по отношению к контрольной группе (стандартная ИСТ) при принятом уровне ошибки  $\alpha=5\%$  и  $\beta=20\%$ .

## IX. Объем финансовых затрат

**24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.** Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента. Расчет дан в среднем на одного пациента.

**25. Предварительный расчет объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:** перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

### *Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции*

| №<br>п/п | Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции | Усредненная кратность применения | Частота предоставления |
|----------|--|----------------------------------|------------------------|
| 1        | Автоматический анализ капиллярной/венозной крови (СВС-лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты)     | 15                               | 1                      |

|    |  |   |     |
|----|--|---|-----|
| 2  | Биохимия крови (общий билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, электролиты (К, Na))  | 8 | 1   |
| 3  | Биохимия крови полная (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, электролиты (К, Na)), АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, ЛПНП, ЛПВП) | 5 | 0,8 |
| 4  | Выявление возбудителей инфекций методом ПЦР (1 возбудитель)  | 4 | 1   |
| 5  | Микробиологическое исследование крови (посев)  | 2 | 0,7 |
| 6  | Определение групповой принадлежности по системе АВ0, определение фенотипа резус-фактора  | 1 | 1   |
| 7  | Прямая проба Кумбса  | 1 | 0,8 |
| 8  | Индивидуальный подбор эритромазсы  | 1 | 0,3 |
| 9  | Протромбиновый комплекс (протромбиновый индекс по Квику, МНО, протромбиновое время)  | 3 | 1   |
| 10 | Протромбин (активность по Квику)   | 1 | 0,5 |
| 11 | МНО  | 1 | 0,5 |
| 12 | Определение активированного частичного тромбопластинового времени  | 1 | 0,5 |
| 13 | Тромбиновое время  | 1 | 0,5 |
| 14 | Определение галактомананна <i>Platelia Aspergillus</i>   | 3 | 0,3 |
| 15 | Определение HBsAg в сыворотке и плазме   | 1 | 1   |
| 16 | Определение Анти-HbsAg в сыворотке и плазме  | 1 | 1   |
| 17 | Определение комплекса антиген  | 1 | 1   |

|    |  |   |     |
|----|--|---|-----|
|    | Анти HCV IgG   |   |     |
| 18 | Определение комплекса антиген PCR-HBV  | 1 | 1   |
| 19 | Определение комплекса антиген PCR-HCV  | 1 | 1   |
| 20 | Определение антиген/антитело к ВИЧ   | 1 | 1   |
| 21 | Определение и подтверждение наличия антигена RW  | 1 | 0,5 |
| 22 | Полуколичественное определение IgG к ЦМВ   | 1 | 0,8 |
| 23 | Полуколичественное определение IgM к ЦМВ   | 1 | 0,8 |
| 24 | Количественное определение IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барра   | 1 | 0,8 |
| 25 | Полуколичественное определение IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр  | 1 | 0,8 |
| 26 | Количественное определение IgG к вирусу Варицелла–Зостер   | 1 | 0,5 |
| 27 | Полуколичественное определение IgM к вирусу Варицелла–Зостер   | 1 | 0,5 |
| 28 | Определение токсина A/B <i>Clostridium difficile</i> в кале  | 2 | 0,5 |
| 29 | Микробиологическое исследование крови, при выделении микроорганизмов с изучением морфологических свойств с идентификацией до вида с определением антибиотикочувствительности                               | 2 | 0,3 |
| 30 | Микробиологическое исследование отделяемого носоглотки, носа, зева при выделении микроорганизмов – с изучением морфологических свойств с идентификацией до вида с определением антибиотикочувствительности | 1 | 0,8 |

|    |   |   |     |
|----|---|---|-----|
| 31 | Микробиологическое исследование биологического материала при выделении микроорганизмов с изучением морфологических свойств и идентификацией до вида + антибиотикочувствительность | 2 | 0,3 |
| 32 | Морфологическое и цитохимическое исследование пунктатов костного мозга для диагностики МДС и острого лейкоза  | 1 | 1   |
| 33 | Цитогенетическое исследование костного мозга (стандартное кариотипирование и исследование моносомии 7 методом FISH)   | 1 | 1   |
| 34 | Гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости  | 1 | 0,8 |
| 35 | Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)  | 4 | 1   |
| 36 | Клиренс по эндогенному креатинину   | 1 | 0,3 |
| 37 | Рентгенография грудной клетки   | 1 | 1   |
| 38 | МСКТ околоносовых пазух   | 1 | 0,2 |
| 39 | МСКТ грудной клетки (нативное исследование)   | 1 | 1   |
| 40 | МРТ головного мозга с внутривенным струйным введением контрастного вещества   | 1 | 0,3 |
| 41 | УЗИ органов брюшной полости и мочевыделительной системы (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевого пузырь)   | 1 | 1   |
| 42 | ЭКГ   | 1 | 1   |
| 43 | СМАД  | 1 | 0,2 |
| 44 | Костномозговая пункция под общим обезболиванием без учета стоимости анестезии   | 1 | 1   |



|    |   |   |     |
|----|---|---|-----|
| 45 | Анестезиологическое пособие при операциях 1 степени риска под наркозом до 1 часа  | 1 | 1   |
| 46 | Анестезиологическое пособие при операциях 4 степени риска под наркозом от 1 до 2 часов  | 1 | 0,2 |
| 47 | Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая, эндоскопическая биопсия для гистологического исследования (1 фрагмент, 2-й и последующие фрагменты) | 1 | 0,1 |
| 48 | Исследование концентрации циклоспорина А  | 5 | 1   |
| 49 | Исследование длины теломер методом flow-fish  | 1 | 1   |
| 50 | Исследование клона ПНГ методом высокочувствительной проточной цитометрии  | 1 | 1   |
| 51 | Цитогенетическое исследование крови на повышенную ломкость хромосом (проба с диэпоксидом)   | 1 | 1   |

***Применение химреактивов и медицинских расходных материалов***

| № п/п | Наименование химреактивов и медицинских расходных материалов  | Усредненное количество |
|-------|---|------------------------|
| 1     | Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови тромбоцитного концентрата | 6                      |
| 2     | Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови эритроцитной взвеси       | 5                      |

***Применение лекарственных препаратов***

| № п/п | Наименование лекарственного препарата | Частота предоставления | Средняя суточная доза | Средняя курсовая доза | Единицы измерения |
|-------|---------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| 1     | Антитимоцитарный глобулин лошадиный,  | 1                      | 1600                  | 6400                  | мг                |

|    |   |     |     |        |     |
|----|---|-----|-----|--------|-----|
|    | раствор для инфузий   |     |     |        |     |
| 2  | Циклоспорин А, микроэмульсия для приема внутрь  | 1   | 200 | 7000   | мг  |
| 3  | Филграстим, раствор для внутривенного и подкожного введения, 300 мкг                      | 0,7 | 300 | 9000   | мкг |
| 4  | Элтромбопаг, таблетки для приема внутрь   | 1   | 100 | 3500   | мг  |
| 5  | Позаконазол, суспензия для приема внутрь  | 0,5 | 600 | 21 000 | мг  |
| 6  | Метилпреднизолон, порошок для приготовления раствора для в/в введения, 40 мг              | 1   | 40  | 160    | мг  |
| 7  | Преднизолон, таблетки для приема внутрь   | 1   | 5   | 40     | мг  |
| 8  | Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного внутримышечного введения    | 1   | 3   | 42     | г   |
| 9  | Пиперациллин + тазобактам, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения  | 1   | 4,5 | 63     | г   |
| 10 | Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения                  | 0,8 | 2   | 28     | г   |
| 11 | Ванкомицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий                             | 0,8 | 1,5 | 10,5   | г   |
| 12 | Амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения | 0,7 | 600 | 3000   | мг  |
| 13 | Линезолид раствор для инфузий   | 0,2 | 600 | 6000   | мг  |

|    |   |      |      |          |    |
|----|---|------|------|----------|----|
| 14 | Метронидазол, раствор для инфузий   | 0,3  | 750  | 7500     | мг |
| 15 | Микафунгин, лиофилизат, раствор для инфузий   | 0,2  | 50   | 700      | мг |
| 16 | Каспофунгин для в/в введения  | 0,3  | 50   | 700      | мг |
| 17 | Вориконазол для в/в введения  | 0,2  | 320  | 8960     | мг |
| 18 | Амфотерицин В липидный комплекс для в/в введения  | 0,05 | 200  | 2000     | мг |
| 19 | Омепразол, капсулы по 20 мг   | 0,8  | 20   | 280      | мг |
| 20 | Эналаприл, таблетки по 10 мг  | 0,7  | 10   | 300      | мг |
| 21 | Магний В6 48/5 мг, таблетки для приема внутрь   | 1    | 48/5 | 1680/175 | мг |
| 22 | Ацикловир, порошок для инфузий  | 0,1  | 750  | 10 500   | мг |
| 23 | Валацикловир, таблетки покрытые оболочкой   | 0,1  | 1000 | 10 000   | мг |
| 24 | Гранисетрон 0,1% , 3 мл   | 0,3  | 1    | 4        | мг |
| 25 | Клемастина фумарат 0,1%, 2 мл   | 1    | 2    | 20       | мг |
| 26 | Раствор хлорида натрия 0,9%   | 1    | 1000 | 30 000   | мл |
| 27 | Раствор глюкозы 5%  | 1    | 1000 | 30 000   | мл |
| 28 | Жидкая смесь для энтерального питания с увеличенным количеством белка для детей с 6 лет, пакет 125 мл | 0,2  | 250  | 7500     | мл |
| 29 | Эмульсия для парентерального питания в трехкамерном пакете, 1000 мл                                   | 0,2  | 800  | 11200    | мл |
| 30 | Эмульсия для парентерального питания с добавлением омега-3 полиненасыщенных                           | 0,1  | 800  | 11200    | мл |

|    |  |     |     |       |    |
|----|--|-----|-----|-------|----|
|    | жирных кислот в трехкамерном пакете, 1206 мл   |     |     |       |    |
| 31 | Раствор аминокислот 15% для парентерального питания, флакон 500 мл                     | 0,1 | 500 | 7000  | мл |
| 32 | Декстроза, раствор для инфузий 20%, раствор для парентерального питания, флакон 500 мл | 0,1 | 750 | 10500 | мл |
| 33 | Жировая эмульсия для инфузий 20% для парентерального питания, флакон 250 мл            | 0,1 | 150 | 2100  | мл |
| 34 | Эмульсия жирорастворимых витаминов для инфузий, ампула 10 мл                           | 0,2 | 10  | 140   | мл |
| 35 | Лиофилизат для приготовления раствора поливитаминов для в/в введения, ампула 5 мл      | 0,3 | 5   | 70    | мл |
| 36 | Концентрат для приготовления раствора микроэлементов для в/в введения, ампула 10 мл    | 0,3 | 5   | 70    | мл |
| 37 | Туннельный однопросветный центральный венозный катетер                                 | 0,1 | 1   | 1     | шт |
| 38 | Туннельный двухпросветный центральный венозный катетер                                 | 0,9 | 1   | 1     | шт |

### *Лечение пациента*

| № п/п | Наименование  | Усредненная кратность применения |
|-------|---|----------------------------------|
| 1     | Пребывание пациента в отделении детской гематологии/онкологии, койко-день | 35                               |

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

| №<br>п/п      | Наименование статей расходов   | Объем<br>финансовых<br>затрат на<br>одного<br>пациента, тыс.<br>руб. |
|---------------|--|--|
| 1             | Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи   | 517,819  |
| 2             | Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации   | 1 287,088  |
| 3             | Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации   | 0,000  |
| 4             | Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации; прочие работы услуги и т.д.), связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации | 255,064  |
| 4.1.          | из них: оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации  | 149,840  |
| <b>ИТОГО:</b> |  | <b>2 059,971</b>   |

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 28 пациентов составляет **57 679,188 тысяч рублей.**

*В том числе:*

2018 год (6 пациентов) – 12 359,826 тысяч рублей;  
2019 год (11 пациентов) – 22 659,681 тысяч рублей;  
2020 год (11 пациентов) – 22 659,681 тысяч рублей.

Подпись руководителя  
федеральной медицинской организации

И.о. генерального директора  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России

«12» января 2018 г.



Г.А. Новичкова





