

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата « _____ » _____ 201__ года

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Персонализированная терапия бронхиальной астмы у детей с применением курсового метода использования моноклональных антител (анти-IgE терапии)

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д.2.

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

- Иванов Дмитрий Олегович, и.о. ректора ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, доктор медицинских наук.

II. Обоснование клинической апробации метода лечения

4. Аннотация метода.

Бронхиальная астма (БА) - это наиболее частое хроническое заболевание детского возраста и одна из основных причин инвалидности и детской смертности от хронических заболеваний. Обострение БА является частой причиной пропусков школы, обращением за скорой медицинской помощью, поступлений в отделение интенсивной терапии и госпитализаций. Ведущей причиной обострения БА является острая респираторная вирусная инфекция, на фоне которой происходит повышение провоспалительных цитокинов, приводящих к бронхоспазму, отеку слизистой дыхательных путей и продукции густой и вязкой мокроты. Именно в осенне-зимний период, пика респираторных инфекций, отмечается значительное увеличение частоты обращений по поводу обострений БА, требующих госпитализаций и оказания неотложных мероприятий. Применение анти-IgE терапии моноклональными антителами (Омализумаб) курсами перед осенне-зимнем пиком острых респираторных вирусных заболеваний оказывает болезнью модифицирующий эффект и предотвращает ежегодные сезонные обострения астмы, позволяет осуществить персонализированное лечение на практике.

Апробация посвящена персонализированному подходу к достижению контроля над болезнью у пациентов детского возраста с бронхиальной астмой, включающему назначение таргетной терапии. Использование анти-IgE терапии позволяет предупредить потенциальные обострения

заболевания и предотвратить инвалидизацию пациента, что в конечном итоге позволяет добиться улучшения контроля над болезнью. Эффективность персонифицированной схемы терапии позволяет добиться значимых клинико-экономических результатов, а также повысить качество жизни пациента и членов его семьи.

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

По результатам исследования, проведенного согласно протоколу GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) в двух центрах Российской Федерации (гг. Москва и Томск) у подростков 15-18 лет в 2008-2009 гг., распространенность симптомов бронхиальной астмы и установленный диагноз по данным анкетирования составили 19,9 и 7,2 %, соответственно. По результатам углубленного обследования, проведенного на втором этапе исследования, у 5,1% подростков диагноз БА был верифицирован. Астма — это хроническое заболевание, и в современных условиях вылечить его нельзя, однако существуют эффективные способы обеспечить больному хорошее качество жизни с минимальными рисками. В связи с этим главной целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля над заболеванием. Лечение астмы должно представлять собой циклический непрерывный процесс, включающий оценку состояния пациента, коррекцию терапии (медикаментозной и немедикаментозной) и обязательный контроль ответа на проводимое лечение. Основная задача фармакотерапии астмы - контроль над болезнью при применении наименьшего возможного количества лекарственных препаратов. Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) используются для ежедневного контроля персистирующей астмы у детей. Нежелательные побочные эффекты применения ИГКС продолжают оставаться предметом тщательных наблюдений и исследований.

Проведение 6-и месячного курса анти-IgE терапии перед осенне-зимним пиком острых респираторных инфекций позволяет уменьшить частоту госпитализаций и обращений за неотложной помощью, амбулаторных визитов к врачу-педиатру и специалистам (аллергологу, пульмонологу) для коррекции проводимой терапии, что принесет выраженный клинико-экономический эффект.

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

В настоящее время терапия моноклональными антителами показана детям с среднетяжелой/тяжелой неконтролируемой стандартной терапией астмы с 6 летнего возраста. Терапию анти-IgE препаратом проводят непрерывно в течение, как правило, 3-х лет. Представленный метод персонифицированной терапии астмы предсезонный (не менее чем за 6 месяцев до осенне-зимнего периода повышения заболеваемости ОРИ), позволяет улучшить контроль над заболеванием, и предотвратить инвалидизацию пациента.

В предшествующих наблюдениях пациентов с бронхиальной астмой и описании клинических случаев пациентов, получавших терапию за рубежом, показано, что благодаря проведению предсезонной персонифицированной таргетной терапии генно-инженерным биологическим препаратом пациентам с астмой и неэффективностью стандартной терапии удается обеспечить достижение контроля над болезнью и развитие ремиссии заболевания. Таргетная терапия, благодаря доказанному клинико-экономическому эффекту, позволяет повысить безопасность

лечения, предотвратить инвалидизацию ребенка, улучшить качество жизни детей с астмой и членов их семей.

Назначение генно-инженерного препарата (анти-IgE) детям с диагностированной бронхиальной астмой проводится во всем мире на протяжении 15 лет. В нашей стране данный метод терапии показал достоверную эффективность и безопасность непрерывного использования у детей начиная с 6 летнего возраста. Однако, в отечественной клинической практике предсезонная анти-IgE-терапия ранее не применялась. Назначение анти-IgE-терапии прерывистыми курсами позволит получить необходимый терапевтический эффект при существенной экономии средств, по сравнению со стандартной непрерывной схемой введения моноклональных антител на протяжении обычно 3-5 лет лечения.

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

Персонализированная предсезонная терапия моноклональными антителами (анти-IgE терапия) включает стандартные исследования и манипуляции и не предусматривает каких-либо дополнительных внешних нежелательных воздействий на ребенка.

Назначение персонализированной терапии таргетного характера не увеличивает медикаментозную нагрузку на ребенка, не включает применение препаратов вне зарегистрированных показаний.

Таким образом, достигается минимизация рисков при использовании метода.

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. Аллергия у детей: от теории к практике [монография] / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010-2011. 667 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой, Москва - 2016г. (Разработаны Союзом педиатров России; утверждены: главным внештатным специалистом педиатром Минздрава России акад. РАН А.А. Барановым; главным внештатным детским специалистом аллергологом-иммунологом Минздрава России чл.-корр. РАН Л.С.Намазовой-Барановой); [доступно на www.femb.ru]
3. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. Med Sci Monit. 2014 Sep 22;20:1691-9. doi: 10.12659/MSM.890137. (SJR – 0,55)
4. S. Holgate, N. Smith, M. Massanari, and P. Jimenez, “Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma,” Allergy, vol. 64, no. 12, pp. 1728–1736, 2009. (SGR – 3,13)
5. J. A. Eckman, P. M. Sterba, D. Kelly et al., “Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge,” Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 125, no. 4, pp. 889.e7–895.e7, 2010. (SJR-5,15)
6. Thomas AO, Lemanske RF Jr, Jackson DJ. Infections and their role in childhood asthma inception. Pediatr Allergy Immunol. 2014 Mar;25(2):122-8. doi: 10.1111/pai.12147. Epub 2013 Nov 17. Review. PMID:24236893 (SJR-1,55)
7. Becker TM, Durrani SR, Bochkov YA, Devries MK, Rajamanickam V, Jackson DJ. Effect of

- exogenous interferons on rhinovirus replication and airway inflammatory responses. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Nov;111(5):397-401. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.029. Epub 2013 Aug 28 (SJR-1,3)
8. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szeffler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1005-15. doi: 10.1056/NEJMoa1009705. (SJR-15,4)
9. S. J. Teach, M. A. Gill, A. Togias. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Dec;136(6):1476-1485. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008. Epub 2015 Oct 27 (SJR-5,15)
10. Esquivel A, Busse WW et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 15;196(8):985-992. (SJR – 6,0)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и Федеральными клиническими рекомендациями (протоколам) по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой, Москва, 2016 г.

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: улучшить качество оказания медицинской помощи детям с среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой благодаря проведению персонализированной таргетной терапии генно-инженерным биологическим препаратом.

Задачи:

1. Исследовать особенности симптоматической характеристики бронхиальной астмы у пациентов детской возрастной категории (старше 6 лет) до назначения терапии, на фоне лечения и после терапии в катамнестическом периоде.
2. Проанализировать результаты использования новой стратегии лечения детей с бронхиальной астмой с использованием таргетной терапии по его результатам.
3. Сопоставить проспективные результаты стандартной терапии и метода персонализированного лечения с использованием генно-инженерного биологического препарата.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

У детей с аллергической астмой лечение Омализумабом снижает длительность, выраженность и риск риновирусной (RV) инфекций. Эти данные были получены в исследовании PROSE (Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations). Были обследованы дети с аллергической астмой в возрасте 6-17 лет (89 детей с астмой получали стандартную терапию, а 259

в сочетании с Омализумабом). Это доказывает, что блокирование IgE снижает восприимчивость к RV (Esquivel A, Busse WW et al., *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 15;196(8):985-992). Механизм действия Омализумаба объясняется тем, что дендритные плазмацитоподобные клетки (PDCS) пациентов с вирусиндуцированной астмой характеризуются иммунологическим дисбалансом: повышение числа высокоаффинных IgE рецепторов (рецепторов к IgE) на PDCS подавляет противовирусную активность этих клеток. Анти-IgE лечение снижает концентрацию сывороточного IgE и количество IgE рецепторов на PDCS, восстанавливает противовирусную активность PDCS, в результате чего уменьшается тяжесть заболевания и снижается число обострений астмы (Lommatzsch M, *et al.* Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2013 May 24 doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203738). Проведенный за 4-6 месяцев до начала учебного года 4-х месячный курс Омализумаба значительно снижает количество обострений астмы в осенний период (S. J. Teach, M. A. Gill, A. Togias, Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Dec;136(6):1476-1485. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09. 008. Epub 2015 Oct 27). Лечение астмы с использованием Омализумаба проводится в Европе уже 15 лет. По результатам многочисленных исследований частота развития нежелательных реакций у пациентов, получавших Омализумаб, сопоставима с таковой в группе плацебо (Yalcin A.D. et al. *Clin Lab.* 2013. 59 (1–2):71.; Lai T. et al. *Sci Rep.* 2015; 5: 8191).

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

Открытое проспективное исследование 40 больных бронхиальной астмой в возрасте старше 6 лет.

Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации: основные показатели жизнедеятельности организма (вес, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальные, инструментальные и лабораторные методы обследования.

А. Физикальные и инструментальные методы обследования

- Оценка легочной функции (спирометрия с бронходилатационным тестом), проведение мониторинга показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ)
- Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентген грудной клетки)
- Оценка гиперреактивности бронхов (неспецифические исследования бронхов, например, тест с физической нагрузкой)

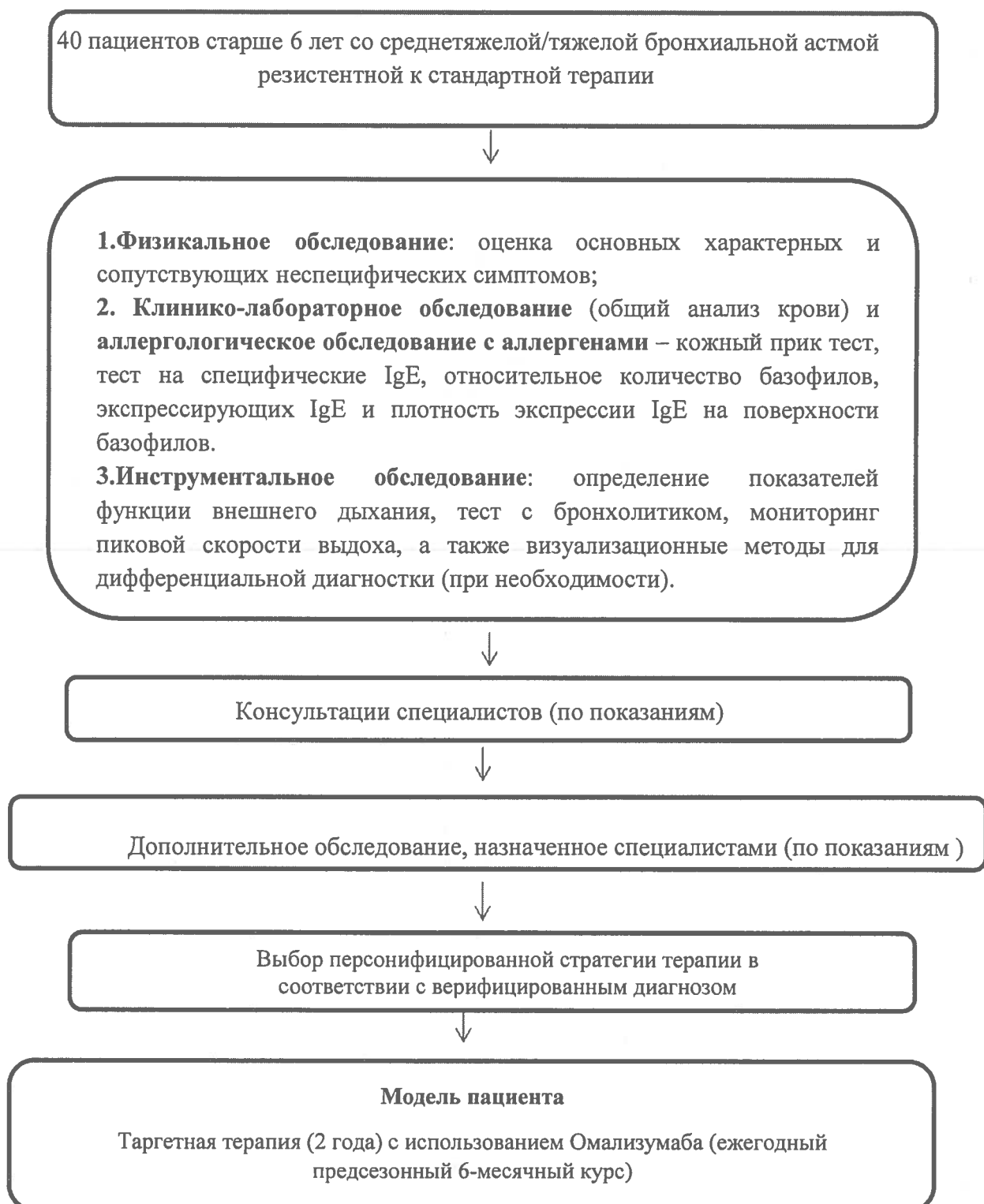
Б. Лабораторные методы исследования

- кожные прик-тесты с пыльцевыми аллергенами (экстракт аллергенов)

- определение уровня специфических IgE к пыльцевым аллергенам (экстракт аллергенов) методом иммуноферментного анализа
- Определение относительного количество базофилов, экспрессирующих IgE, плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов.

Всем детям, включенным в клиническую апробацию, будет определен уровень контроля над заболеванием, стратегия лечения и назначена персонафицированная таргетная терапия.

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





Оценка активности болезни, анализ эффективности и безопасности терапии ежегодно:
- изменение клинико-лабораторных показателей пациента
- изменение показателей персонифицированной оценки контроля над заболеванием



Оценка и анализ полученных результатов

Схема 1. Дизайн исследования

Мероприятия на визитах:

Год 1:

Во время Визита 1 должны быть получены/зарегистрированы следующие данные и проведены следующие процедуры:

1. Получение письменного информированного согласия;
2. Пол, возраст;
3. Продолжительность заболевания;
4. Оценка тяжести согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению детей с бронхиальной астмой (2016г.) и контроля над заболеванием с помощью теста АСТ;
5. Сопутствующая патология;
6. Оценка соответствия пациента критериям включения и критериям исключения;
7. Проведение клинических и лабораторных исследований;
8. Заполнение индивидуальной регистрационной карты.

Во время Визита 2:

1. Обсуждение результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также разработка письменного плана действий о датах начала терапии Омализумабом;
2. Заполнение индивидуальной регистрационной карты;

Дальнейшие визиты в течение года:

1. Разработка письменного плана действий о датах начала терапии Омализумабом;
2. Весна-лето: начало терапии Омализумабом за 6 месяцев до осенне-зимнего сезона подъема ОРВИ;
3. Контроль в осенне-зимний период будет осуществляться по клинико-функциональным данным,
4. Продолжительность терапии Омализумабом : 2 года;
5. Заполнение индивидуальной регистрационной карты на каждом визите.

Год 2:

1. Разработка письменного плана действий о датах начала терапии Омализумабом;
2. Весна-лето: начало терапии Омализумабом за 6 месяцев до осенне-зимнего сезона подъема ОРВИ;
3. Контроль в осенне-зимний период будет осуществляться по клинико-функциональным данным,
4. Продолжительность терапии Омализумабом : 2 года;
5. Заполнение индивидуальной регистрационной карты на каждом визите.

Пациент будет считаться закончившим исследование, если он завершит весь лечебный период.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

После проведения комплексной диагностики будет осуществлен подбор стратегии персонализированной таргетной терапии. Пациенты в соответствии с верифицированным диагнозом будут получать назначенную патогенетическую терапию

МНН – Омализумаб. Селективный иммунодепрессант. Представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG_{1k} антитела, которые селективно связываются с IgE человека. Получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии. Ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE ($Fc\epsilon RI$), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы $Fc\epsilon RI$, лимитирует степень высвобождения провоспалительных медиаторов.

- **Путь введения:** подкожно.

- **Дозировка препарата:** в зависимости от исходного уровня IgE и веса пациента.

- **Кратность препарата:** 1 раз в месяц в зависимости от дозы препарата

Исходный сывороточный уровень IgE (МЕ/мл)	Масса тела (кг)										
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	90-125	125-150	150-200
>30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	225
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600	375
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375	525
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525	
>400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600	
>500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600		
>600-700	300	225	450	600	375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1,000	225	300	375	450	525	600					
>1,000-1,100	225	300	375	450	600						
>1,100-1,200	300	300	450	525	600						
>1,200-1,300	300	375	450	525							
>1,300-1,500	300	375	525	600							

■ 1 раз в 4 недели ■ 1 раз в 2 недели

Таблица 1. Расчет дозы Омализумаба. Омализумаб вводится подкожно каждые две-четыре недели. Дозировка определяется исходя из массы тела и исходного уровня сывороточного IgE . (Омализумаб. «Инструкция к препарату – grls.rosminzdrav.ru»)

Начало терапии Омализумабом за 6 месяцев до осенне-зимнего сезона подъема ОРВИ.

Продолжительность терапии Омализумабом : 2 года.

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

В рамках клинической апробации заявленного метода планируется включить 40 детей старше 6 лет с среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, резистентной к стандартной терапии– 16 детей - в 2018 году и 24 детей - в 2019 году.

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

- Информированное согласие родителей на осмотры и лечение;
- Идентифицирующая информация о ребенке, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии, в т.ч. гестационный возраст, вес при рождении, и др. (п.12.1);
- Дата и время визитов и обследований, включая данные обследований;

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода.

Дата включения в исследование			
Паспортные данные			
Сопутствующий диагноз			
Гестационный возраст при рождении			
Все при рождении			
Диагноз			
Наличие сопутствующих аллергических заболеваний			
Результаты кожного тестирования			
Результаты алергодиагностики с выявленной спектра сенсibilизации			
Данные оценки функции внешнего дыхания			
Проба с физической нагрузкой			
Результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки			
Объем медикаментозной терапии с перечислением всех лекарственных средств			
Дату введения первой дозы Омализумаба			
Сроки контрольного обследования	До начала лечения Омализумабом	1-й год лечения Омализумабом	2-й год лечения Омализумабом

Кожные пробы с бытовыми и пыльцевыми аллергенами	+	+	+
Уровень sIgE к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам	+	+	+
Уровень общего IgE	+		
Уровень относительного количества базофилов, экспрессирующих IgE	+	+	+
Плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов	+	+	+
Показатели ФВД (ОФВ1, Индекс Тиффно, МОС25, МОС 50, МОС 75) (у больных с астмой)	+	+	+
Проба с физической нагрузкой (у больных с астмой)	+	+	+
АСТ (астма контр-тест)	+	+	+

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Полученное от родителей (опекунов) пациента, а также пациента старше 14 лет подписанное и датированное информированное согласие на участие в исследовании.
2. Пациенты обоих полов в возрасте от 6 лет, включительно.
3. Наличие доказанной бронхиальной астмы, среднетяжелой/тяжелой неконтролируемой на стандартной медикаментозной терапии.
4. Возможность посещения контрольных визитов в указанные сроки
5. Уровень IgE и массы тела в рамках таблицы дозирования препарата Омализумаб

14. Критерии невключения пациентов.

1. Контролируемая фармакологическими препаратами бронхиальная астма.
2. Значимые, по мнению врача – исследователя, сопутствующие заболевания/состояния, которые делают сложным/невозможным участие пациента в исследовании или делают сложной интерпретацию клинических данных, полученных на любом этапе исследования, но обязательно включая:
 - психические заболевания;
 - тяжелые/хронически протекающие инфекционные и паразитарные заболевания;
 - хронические заболевания, требующие постоянного или эпизодического применения системных кортикостероидов, цитостатиков, иммуносупрессантов, антиметаболитов, антицитокиновых препаратов;
 - злокачественные новообразования на момент исследования и в течение 5 лет перед его проведением;
 - аутоиммунные заболевания, иммунокомплексные заболевания, иммунодефициты.
3. Использование следующих препаратов:
 - иммуносупрессанты, цитостатики, антиметаболиты (метотрексат), анти-ФНОα в течение 6 месяцев перед включением в исследование и на протяжении всего исследования;
4. Противопоказания к назначению адреналина и его аналогов.

5. Острое инфекционное заболевание (до момента выздоровления), обострение сопутствующего хронического заболевания (до стабилизации состояния).
6. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных компонентов, входящих в состав препарата.
7. Злокачественные заболевания.
8. Терапия б-адреноблокаторами (включая местную терапию в офтальмологии).
9. Участие в клинических исследованиях или применение препарата, проходящего стадию изучения в течение 6 мес. до начала клинической апробации и на протяжении всего периода исследования.
10. Невыполнение пациентом требований программы исследования в ходе лечебного периода.
11. Отказ от участия в исследовании.
12. Жизнеугрожающие нежелательные явления (не обязательно связанные с изучаемыми режимами терапии).

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

Пациенты исключаются из клинической апробации в случае отсутствия возможности продолжить (или осуществить) проведение всех мероприятий, запланированных протоколом клинической апробации.

1. Серьезные нежелательные явления (шок, коллапс, удушье) на введение Омализумаба, препятствующие продолжению терапии;
2. Социальные или иные причины, препятствующие проведению регулярных контрольных визитов;
3. Отказ пациента / его законных представителей от продолжения участия в апробации;
4. Появление в период наблюдения показаний к безотлагательному хирургическому лечению / иных патологических состояний или обострений сопутствующей патологии.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации;

Условия – стационарные (дневной стационар), амбулаторные;

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№ п/п	Код услуги по номенклатуре медицинских услуг	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
1.	B01.002.001	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный	1
2.	B01.002.002	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога повторный	8
3.	B01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1

4.	A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях легких и бронхов	1
5.	A01.09.002	Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов	1
6.	A01.09.005	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	9
7.	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	4
8.	A09.05.054	Исследование уровня специфических иммуноглобулинов E в крови*	2
9.	A09.05.054.001	Исследование уровня общего иммуноглобулина E в крови	2
10.	A12.06.006	Накожные исследования реакции на аллергены**	2
11.	A12.30.012.008	Исследование активации базофилов аллергенами методом проточной цитофлуориметрии -Относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE	12
		-Плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов	12
12.	A12.09.001.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с использованием пикфлоуметра	4
13.	A12.09.001.003	Флоуметрия дыхания	4
14.	A12.09.002	Исследование спровоцированных дыхательных объемов	4
15.	A12.09.002.001	Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов	2
16.	A12.09.002.002	Исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой	2
17.	A25.09.001	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	6
18.	B01.002.003	Ежедневный осмотр врачом-аллергологом-иммунологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара#	8

* Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (спец. IgE к бытовым, эпидермальным и пылевым аллергенам-12 аллергенов у каждого больного) **Прик тест с бытовыми, эпидермальными и пылевыми аллергенами проводят ежегодно

#Госпитализация в отделение дневного стационара. Число госпитализаций в стационар дневного пребывания на одного пациента в рамках апробации составит 8 раз

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

Наименование	Кратность предоставления
	Модель пациента (100%)
*Омализумаб 450 мг (количество инъекций)	12

* на одного пациента

*Набор препаратов для медицинского применения (диагностические)

№	Название препарата	Кол-во,шт
1	Набор аллергенов для проведения кожных проб (бытовые аллергены)	1
2	Набор аллергенов для проведения кожных проб (эпидермальные аллергены)	1
3	Набор аллергенов для проведения кожных проб (пыльцевые аллергены)	1

* для обследования всех пациентов

Перечень используемого оборудования

№	Оборудование	Время, мин
1.	Спироанализатор	20

Перечень используемых медицинских изделий*

№	Инструмент	Кол-во, шт
1.	Шприц 2,0	12
2.	Ланцет для прик-теста	20

*на одного пациента

VII. Оценка эффективности метода.

19. Перечень показателей эффективности.

Продолжительность циклического лечения генно-инженерным препаратом (Омализумаб) –2 год. Контроль эффективности будет осуществляться по клиническо-лабораторным и функциональным данным.

Для оценки индивидуальной эффективности лечения после ежегодно будут оцениваться следующие показатели:

- изменение клинико-лабораторных показателей пациента (относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE и плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов, уровень специфических IgE);
- уровень контроля над астмой (АСТ- тест);
- оценка показателей функции внешнего дыхания, пиковой скорости выдоха с помощью пикфлоуметра

- Дети с бронхиальной астмой 6-12 лет будет использоваться модифицированный АСТ тест.

ТЕСТ по контролю над астмой У ДЕТЕЙ

Получите своего ребенка или лично сделайте тест.

1. Если у тебя была в астмой сегодня?

0 Очень плохо 1 Плохо 2 Хорошо 3 Очень хорошо

2. Как часто за последние 4 недели тебе было, затруднительно играть в спортивные игры?

0 Никогда 1 Иногда, и не более 2-х раз в неделю 2 Часто, более 2-х раз в неделю 3 Не помню

3. Как часто ты не спишь?

0 Да, всегда 1 Да, часто 2 Да, иногда 3 Нет, никогда

4. Как часто ты не спишь по ночам из-за астмы?

0 Да, всегда 1 Да, часто 2 Да, иногда 3 Нет, никогда

5. Как часто ты выполняешь 4 задания? В какой день ты выполняешь задание? (составляющие задания: кашель, затрудненное дыхание, стеснения в груди или боли в груди)?

0 1-2 раза в неделю 1 3-4 раза в неделю 2 5-6 раз в неделю 3 7-8 раз в неделю 4 Каждый день

6. Как часто за последние 4 недели у Вас/у ребенка было спонтанное дыхание из-за астмы в домашних условиях?

0 1-2 раза в неделю 1 3-4 раза в неделю 2 5-6 раз в неделю 3 7-8 раз в неделю 4 Каждый день

7. Как часто за последние 4 недели в Вас/ребенке происходили по ночам из-за астмы?

0 1-2 раза в неделю 1 3-4 раза в неделю 2 5-6 раз в неделю 3 7-8 раз в неделю 4 Каждый день

Итого:

Баллы

На первые четыре вопроса отвечает ребенок, на оставшиеся три вопроса (с 5-го по 7-ой) отвечают его родители/опекуны. В конце необходимо подсчитать итоговый балл, просуммируя все полученные баллы. Если в итоге ребенок набрал 19 или меньше, то это может означать, что бронхиальная астма контролируется недостаточно эффективно. Если итоговый балл 20 и больше, то возможно бронхиальную астму у ребенка удастся эффективно контролировать.

- Для детей старше 12 лет для оценки контроля над астмой будет использоваться АСТ тест.

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

0 Все время 1 Очень часто 2 Иногда 3 Редко 4 Никогда

2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

0 Чаще, чем раз в день 1 Раз в день 2 От 3 до 6 раз в неделю 3 Один или два раза в неделю 4 Ни разу

3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (спонтанного дыхания, кашля, затрудненного дыхания, стеснения в груди или боли в груди)?

0 4 и более ночей в неделю 1 2 или 3 ночи в неделю 2 Один раз в неделю 3 Один или два раза за последние 4 недели 4 Ни разу

4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор?

0 3 раза в день или чаще 1 1 или 2 раза в день 2 2 или 3 раза в неделю 3 Один раз в неделю или реже 4 Ни разу

5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели?

0 Совсем не удалось контролировать 1 Почти удалось контролировать 2 В некоторой степени удалось контролировать 3 Хорошо удалось контролировать 4 Полностью удалось контролировать

Фамилия Дата Сумма

В конце необходимо подсчитать итоговый балл, просуммируя все полученные баллы. Если итоговый балл менее 20, то за последние 4 недели у ребенка не удалось контролировать астму, при результате 20-24 – БА хорошо контролировалась, но не полностью, а если результат 25, то бронхиальная астма полностью контролировалась за последние 4 недели.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- отсутствуют.

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

На каждого пациента, включенного в исследование заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих

математических и статистических методов через 12 и 24 мес.

VIII. Статистика.

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

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

Статистическая обработка с использованием программных пакетов «STATISTICA 6.0» и «Microsoft Excel 2.0». Применяется расчет параметрических статистических величин: математического ожидания, среднеквадратичного отклонения, стандартной ошибки среднего, минимума, максимума. За уровень значимости принимаются значения $p < 0,05$.

Для оценки изменений будет использоваться критерий Стьюдента для парных значений. Как подтверждающий метод может использоваться непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для сравнения категориальных переменных планируется использовать дополнительные критерии для упорядоченных категорий.

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

Всего в исследование (клиническую апробацию) планируется включить 40 пациентов:

-в течение 2018 года планируется включить в апробацию 16 пациентов.

-в течение 2019 года планируется включить в апробацию 24 пациентов.

Ожидаемая продолжительность клинической апробации – 3 года (2018-2020гг.).

По данным регистра детей с тяжелой бронхиальной астмой, созданным на базе ФГАУ НМИЦЗД МЗ РФ, находится 110 детей (Намазова-Баранова Л. С., Вишнёва Е. А., Добрынина Е. А., Алексеева А. А., Смирнов В. И., Левина Ю. Г., Антонова Е. В. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (6): 554–559. doi: 10.15690/pf.v13i6.1668). Вирусные инфекции в качестве триггера обострений бронхиальной астмы выступают не менее, чем у 60% пациентов с бронхиальной астмой (Busse WW, N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1005-15), поэтому использование данного метода лечения у данной выборки (40 больных) является репрезентативной и обоснованной.

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема 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 проводился в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

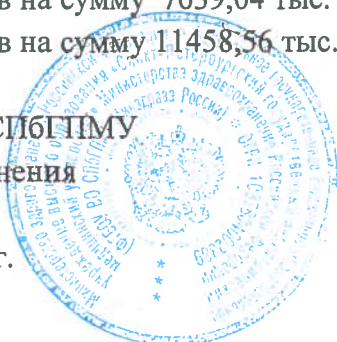
25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту:

Наименование затрат	Сумма (тыс.руб)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	200,53
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	210,07
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
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 апробации)	66,84
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 апробации	20,05
ИТОГО:	477,44

Стоимость метода клинической апробации в расчете на 1 пациента составляет 477,44 тыс. рублей.
 Планируемое количество пациентов – 40.

Общая стоимость - 19097,60 тыс. рублей, в том числе:
 в 2018 году - 16 пациентов на сумму 7639,04 тыс. рублей,
 в 2019 году - 24 пациентов на сумму 11458,56 тыс. рублей.

И.о. ректора ФГБОУ ВО СПб ГИМУ
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации
 «___» _____ 2018г.



Иванов Д.О.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)
ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100.
тел.(812)2950646, факс (812)2954085,
e-mail:spb@gpma.ru, http://www.gpma.ru

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

22.2.2018 № 586
На № _____ от _____

СОГЛАСИЕ

Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лице исполняющего обязанности ректора Дмитрия Олеговича Иванова дает согласие на опубликование протоколов клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

И.о. ректора

Д.О. Иванов