Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

I.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)
2.	Адрес места нахождения организации	Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское mocce, дом 34A
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7 (495) 109-29-10 sokrat@irramn.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода предотвращения развития псориатического артрита с помощью терапии препаратом нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом и факторами риска развития артрита в сравнении с традиционной терапией.
5.	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	50 пациентов

Приложение:

- 1. Протокол клинической апробации на 38 л.
- 2. Приложение 1. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 11 л.
- 3. Приложение 2. Форма регистрации серьезного нежелательного явления на 1 л.
- 4. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор ФГБНУ НИИР им. В.

д.м.н., профессор

«26» февраля 2021

А.М. Лила

Протокол клинической апробации

Идентификационный №	
Дата	

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода:

Метод предотвращения развития псориатического артрита с помощью терапии препаратом нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом и факторами риска развития артрита в сравнении с традиционной терапией.

- 2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации: ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А.
- Фамилия, имя, отчество и должность уполномоченных лиц:
 Лила Александр Михайлович, директор института, доктор медицинских наук, профессор.

II. Обоснование клинической апробации метода.

4. Аннотация метода.

Псориаз - хроническое воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с возможным поражением опорнодвигательного аппарата.

Заболевания кожи (дерматозы) занимают 5-е место по распространенности среди учитываемых заболеваний всех органов и систем. Псориаз входит в группу хронических тяжелых дерматозов и встречается у 2-3 % населения.

В 2016 г. всего в Российской Федерации было зарегистрировано 344 066 случаев псориаза, соответствующий показатель распространенности составил 234,8 на 100 тыс. населения. Заболеваемость псориазом в 2016 г. составила 65,0 на 100 тыс. населения.

Современные представления о псориазе позволяют говорить, что это не только заболевание кожи. У трети пациентов с данной патологией развивается псориатический артрит — тяжелое деструктивное заболевание опорно-двигательного аппарата, зачастую приводящее к инвалидизации пациентов. С различной частотой выявляются такие коморбидные состояния, как болезни сердечно-сосудистой

системы, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром и ожирение, которые генетически ассоциированы с псориазом и являются результатом системного иммунного воспалительного процесса в организме пациента. При этом тяжесть псориаза напрямую коррелирует с риском развития коморбидных состояний. В частности, при тяжелом псориазе в сравнении с общей популяцией на 50% вырастает риск летального исхода от различных коморбидных состояний (сердечно-сосудистые, неопластические и др.), на 5 лет снижается общая продолжительность жизни, при наличии псориатического артрита — на 7 лет.

Системные иммуносупрессоры (метотрексат, циклоспорин и ацитретин), фототерапия фотохимиотерация являются стандартными методами терапии, полностью интегрированными в набор терапевтических мероприятий для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Базисные системные методы лечения псориаза по данным различных авторов эффективны у 35-50% пациентов, если принимать за оценку эффективности возможность достижения на данной терапии 75% улучшения со стороны кожи по индексу PASI (PASI75). Биологические препараты, действие которых направлено на ключевые сигнальные пути воспалительного каскада при псориазе обладают сравнительно большей эффективностью (PASI75 достигают примерно у 60-80% пациентов) и при этом относительно более благоприятным профилем безопасности за счет таргетного, точечного воздействия на иммунную систему. Новый класс генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих интерлейкин-17 (ИЛ-17), обладает высокой эффективностью (при применении нетакимаба на 12 неделе терапии 83% пациентов достигает цели терапии – ответа PASI75) и скоростью развития эффекта со стороны кожных проявлений псориаза за счет блокады основного эффекторного провоспалительного цитокина, играющего ключевую роль в развитии и поддержании хронического псориатического процесса. Применение ингибиторов ИЛ-17 дает возможность достижения и удержания в условиях реальной клинической практики новых целей терапии — почти полного и полного очищения кожи. Доказана способность препаратов группы ингибиторов ИЛ-17 замедлять структурное прогрессирование при уже установленном псориатическом артрите. В последнее время остро встает вопрос о возможности предотвращать или максимально отодвигать во времени манифестацию псориатического артрита у пациентов с псориазом и предикторами развития псориатического артрита, с субклиническим псориатическим артритом.

Ожидается, что применение ингибитора ИЛ-17 — препарата нетакимаб - в режиме монотерапии у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом с факторами риска развития и предикторами псориатического артрита будет способствовать отсрочке клинической манифестации псориатического артрита.

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

По результатам государственного статистического наблюдения в 2017 году на территории РФ было зарегистрировано 346978 человек с диагнозом псориаз, из них 94800 с диагнозом, установленным впервые в жизни. Из числа больных с диагнозом псориаз на долю лиц в возрастной категории от 18 лет и старше приходится - 90,73 %, что в абсолютных числах составляет 314824 человек, из них 84356 с диагнозом, установленным впервые в жизни.

Наиболее распространенная форма псориаза - вульгарный псориаз - встречается в 80% случаев. Из них у 20-30% пациентов развивается среднетяжелый псориаз. У 8-10% пациентов диагностируют тяжелые формы псориаза, приводящей к снижению трудоспособности и резкому ухудшению качество жизни. У 30-40% пациентов с псориазом развивается псориатический артрит, сопровождающийся воспалительными и деструктивными изменениями в опорно-двигательном аппарате больных, что зачастую приводит к инвалидизации таких пациентов. Поздняя постановка диагноза псориатического артрита и отсрочка в начале активного лечения по поводу артрита приводят к значимому ухудшению прогнозов в течении и результатах терапии псориатического артрита.

Данные, полученные при анализе датского регистра пациентов с псориазом и псориатическим артритом, констатируют увеличение расходов здравоохранения на пациента с псориазом при постановке диагноза псориатического артрита.

Апробируемый метод позволит сопоставить превентивную способность нового биологического препарата нетакимаб и традиционных подходов, применяемых у пациентов с псориазом, в отношении манифестации псориатического артрита. Полученные данные позволят определить наиболее целесообразный подход в терапии пациентов с псориазом и предикторами развития псориатического артрита, отработать маршрутизацию таких пациентов с целью предотвращения инвалидизации.

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

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуновоспалительное заболевание (ИВЗ), которое, с одной стороны, рассматривается как наиболее частая коморбидная патология при псориазе в рамках «системной псориатической болезни», а с другой — классифицируется как клиническая форма спондилоартритов (СпА) и находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии. Поскольку ПсА развивается у 30% пациентов с псориазом (в среднем в пределах 7 лет от дебюта последнего), это создает уникальную возможность для предотвращения развития ПсА у пациентов с псориазом. Согласно новой концепции трансформация псориаза в ПсА проходит несколько фаз: преклиническую (активация иммунного ответа), субклиническую (скрытое воспаление) и продромальную (артралгии, усталость). Выявление «преклинической» стадии ПсА у пациентов с псориазом и очень раннее начало терапии фактически можно рассматривать как «вторичную профилактику» ПсА. Поэтому важным фактором в предотвращении прогрессирования заболевания является скрининг больных псориазом и ранняя диагностика ПсА с использованием опросников, МРТ,

рентгенографии суставов и ранняя активная терапия. Так, применение ГИБП – ингибитора интерлейкина 12/23 Устекинумаба у пациентов с тяжелым и средне-тяжелым псориазом устраняет УЗИ- признаки субклинических энтезопатий через 12 недель терапии, сохраняя данный эффект к 52 неделе лечения, а ранняя терапия ингибитором интерлейкина 17А Секукинумабом у пациентов с псориазом и риском развития ПсА устраняет МРТ- признаки воспаления в кистях через 24 недели лечения. По данным Общероссийского регистра псориатического артрита больные ранним ПсА значимо чаще и быстрее достигают минимальной активности болезни и ремиссии по сравнению с длительно болеющими после назначения ГИБП. Учитывая факторы неблагоприятного прогноза развития ПсА у пациентов с псориазом: тяжелый псориаз (PASI >20), распространенный псориаз (BSA 70-100%), определенные локализации псориаза (ониходистрофия, волосистая часть головы, ладони и подошвы, крупные складки кожи, гениталии) с поражением >3 областей тела, ожирение и другие коморбидные состояния, предлагаемый метод клинической апробации позволит более четко сформулировать профиль пациентов, которым раннее (своевременное) назначение генно-инженерной биологической терапии на субклинической и продромальной стадиях заболевания позволит в дальнейшем задержать развитие псориатического артрита и тяжелых функциональных нарушений.

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

Новый класс генно-инженерных препаратов, блокаторов действия IL17 характеризуется более благоприятным профилем безопасности. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления при применении этой группы препаратов - инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, анемия, повышение уровня печеночных ферментов, гиперчувствительность. Класс-специфическими нежелательными реакциями являются кандидоз и возможность обострения воспалительных заболеваний кишечника. Тем не менее, перед назначением ингибиторов ИЛ-17, как и любой другой таргетной терапии, необходимо проведение скрининга на ряд инфекционных заболеваний: вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, латентный и активный туберкулез.

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. Abuabara, K et al. "Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K." British journal of dermatology vol. 163,3 (2010): 586-92.
- 2. Gelfand et al. Comparative Effectiveness of Commonly Used Systemic Treatments or Phototherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the Clinical Practice SettingArch Dermatol. 2012 April

- 3. Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corrona Registry. RMD 2019;5:e000867. doi:10.1136/rmdopen-2018-000867
- 4. Faustini F, et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis, Ann Rheum Dis 2016;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208821
- 5. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. Dermatologic Therapy. 2018;31:e12589. https://doi.org/10.1111/dth.12589
- 6. Kampylafka et al. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation—data from the prospective IVEPSA study. Arthritis Research & Therapy (2019) 21:178 https://doi.org/10.1186/s13075-019-1957-0.
- 7. Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Современная ревматология. 2020;14(3):7–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-7-18
- 8. Круглова Л.С., Коротаева Т.В. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):495–502.
- 9. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 month contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2015 Jun;74(6):1045-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858.
- 10. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250–4. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254.
- 11. Eder L, Haddad A, Rosen C. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis. Arthritis. Rheumatol. 2016 Apr;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494.
- 12. Yan D, Ahn R, Leslie S, Liao W. Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). 2018 Dec;8(4):593-604. doi: 10.1007/s13555
- 13. Savage L, Goodfield M, Horton L, et al. Regression of Peripheral Subclinical Enthesopathy in Therapy Naive Patients Treated With Ustekinumab for Moderate –to Severe Chronic Plaque Psoriasis: A Fifty-Two-Week, Prospective, Open-Label Feasibility Study. Arthritis Rheumatol. 2019 Apr;71(4):626-31. doi: 10.1002/art.40778. Epub 2019 Mar 4

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нетакимаб – оригинальный ингибитор ИЛ-17, представляющий из себя гумманизированное антитело, максимально близкое по своей структуре к иммуноглобулину класса G1 (IgG1), модифицированное для улучшения фармакокинетических свойств и для уменьшения числа нежелательных реакций при медицинском применении, имеющее высокую специфическую активность в отношении человеческого ИЛ-17 и низкую иммуногенность.

Нетакимаб показал высокую эффективность в отношении клинических проявлений псориаза, псориатического артрита, благоприятный профиль безопасности, низкую иммуногенность.

В проспективном исследовании у 20 пациентов псориазом, факторами риска развития псориатического артрита и с субклиническим воспалением в суставах назначение секукинумаба — первого в классе ингибитора ИЛ-17 приводило к снижению боли и субклинического воспаления в суставах, что подтверждалось данными объективного обследования, лабораторных анализов и инструментальных методов диагностики.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель – предупреждение развития псориатического артрита у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с наличием факторов риска манифистации заболевания путем очень раннего использования генно-инженерного биологического препарата ингибитора интерлейкина (ИЛ) 17А нетакимаб.

Задачи:

- Оценить наличие и тяжесть клинико-инструментальных факторов риска развития псориатического артрита у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом по данным клинического осмотра, субъективных параметров оценки пациентом и визуализационных методов диагностики. (МРТ/рентгенография).
- Оценить эффективность ингибитора интерлейкина (ИЛ) 17А нетакимаб на выявленные клиникоинструментальных факторы риска развития псориатического артрита у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом (артралгии, субклинические воспалительные и структурные изменения в суставах по данным МРТ/рентгенографии, тяжесть псориатического поражения ногтей, псориаза).
- Изучить динамику иммунологических маркеров воспаления и костной деструкции (СРБ, IP-10, YKL40, MMP-3) в исследуемой группе.
- Разработать методику профилактики манифистации псориатического артрита у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом из группы риска.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Нетакимаб оригинальный отечественный ингибитор ИЛ-17, представляющий из себя гумманизированное антитело, максимально близкое по своей структуре к иммуноглобулину класса G1 (IgG1), модифицированное для улучшения фармакокинетических свойств и для уменьшения числа нежелательных реакций при медицинском применении, имеющее высокую специфическую активность в отношении человеческого ИЛ-17 и низкую иммуногенность.

В настоящее время ИЛ-17 рассматривается, как ключевой высокоспецифичный эффекторный цитокин в развитии и хронизации псориатического процесса. В отличии от фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), который, являясь мощным провоспалительным агентом, тем не менее, действует неспецифично и участвует в реализации глобального и местного иммунного ответа по Th-1 опосредованному пути или ИЛ-12 и ИЛ-23, которые являются регуляторными молекулами и действуют опосредовано через Т-клетки-хелперы, ИЛ-17 сам, непосредственно, оказывает стимулирующее влияние на кератиноциты, что приводит к их гиперпролиферации и нарушению дифференцировки, развитию гиперплазии эпидермиса, агранулеза и гиперпаракератоза.

В исследованиях у пациентов с псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом было продемонстрировано повышение экспрессии Th17-ассоциированных генов, сопровождающееся нарастанием сывороточных концентраций ИЛ-17А. Селективная блокада ИЛ-17 позволяет остановить активацию и миграцию нейтрофилов и, как следствие, продукцию подавляющего большинства других провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, GM-CSF, ИЛ-1β, ФНОα, NO-синтетазы, простагландина Е2, циклооксигеназы 2. Угнетение воспалительного процесса останавливает эрозирование суставов и уменьшает пролиферацию костной ткани.

Полученные на доклиническом этапе данные позволяют говорить о том, что нетакимаб обладает специфической активностью in-vitro и in-vivo, низкой иммуногенностью, хорошо переносится животными и характеризуется низкой токсичностью. Была продемонстрирована выраженная противовоспалительная активность препарата, высокая прочность связи антитела с человеческим ИЛ-17.

Последние данные по эффективности нетакимаба в терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом получены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании 3 фазы BCD-085-7. На сегодня доступны результаты по

заслепленному периоду 12 недель исследования и открытому периоду до 52 недель терапии нетакимабом. Согласно полученным данным нетакимаб, применяемый по зарегистрированному режиму дозирования в виде подкожных инъекций 120мг на неделях 0,1,2 и далее каждые 4 недели, начиная с недели 6, продемонстрировал к 12 неделе терапии следующие результаты: достижение ответа по индексам PASI75 (улучшение на 75% по сравнению с исходным состоянием) и PASI100 (полное очищение кожи), sPGA0/1 (чистая или почти чистая кожа) у 83,3%, 33,8% и 79,8% пациентов соответственно, при этом ответ в группе плацебо составил 0%, 0% и 2,3% соответственно (p<0,0001 по всем показателям). К 52 неделе доля пациентов, достигших ответа PASI75, PASI90 и PASI100 в группе, получавшей препарат по зарегистрированному для медицинского применения режиму, составила 92,9%, 77,4% и 55,9% соответственно.

Получены данные по первичной конечной и вторичным конечным точкам на период 24 недель клинического исследования III фазы исследования нетакимаба у пациентов с активным псориатическим артритом. Доля пациентов, достигших ответа ACR20 на 24 неделе, составила 82,5% в группе нетакимаба, 9,3% - в группе плацебо (p<0,0001). Доля пациентов, достигших ответа PASI75на 24 неделе, составила 83% в группе нетакимаба, 12,2% - в группе плацебо (p<0,0001). 45,4% пациентов достигли выраженного клинического ответа со стороны суставов ACR70 в группе нетакимаба, 3,1% - в группе плацебо, минимальной активности заболевания достигло 42,3% и 1% пациентов соответственно (p<0,0001 по всем показателям).

Препарат нетакимаб демонстрирует благоприятный профиль безопасности в проведенных и продолжающихся клинических исследованиях. Частота и спектр нежелательных реакций, зафиксированных при длительном применении препарата нетакимаб, не отличаются от аналогичных показателей других препаратов класса ингибиторов ИЛ-17.

Перечисленные данные позволяют предполагать возможность предотвращения манифестации псориатического артрита у пациентов с псориазом и предикторами развития псориатического артрита с помощью раннего назначения активной терапии препаратом нетакимаб.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

В ходе клинической апробации будет оцениваться сравнительная эффективность нетакимаба и традиционной терапии (системные иммуносупрессоры или фото/ПУВА-терапия) в отношении

клинических проявлений псориаза и частота развития псориатического артрита у пациентов среднетяжелым и тяжелым псориазом с предикторами развития псориатического артрита в зависимости от проводимой терапии.

Также будет проводиться оценка различных методов лабораторной (СРБ, IP-10, YKL40, MMP-3) и инструментальной диагностики (МРТ суставов кистей) для определения возможного персонифицированного подхода к выбору терапии пациентов с псориазом и предикторами развития псориатического артрита.

Оценка основных параметров

- 1. Критерии CASPAR 2006г.
- 2. Оценка распространённости и тяжести псориаза по индексу PASI, BSA, NAPSI;
- 3. Число болезненных и число припухших суставов из 78 и 76 соответственно, энтезиты (LEI и плантарная фасция), дактилиты, спондилит;
- 4. Оценка боли в суставах по ВАШ (см);
- 5. Оценка субклинического воспаления в суставах кистей на MPT по PsAMRIS;
- 6. Оценка прогрессирования структурных изменений и костных пролифераций в суставах кистей и стоп по данным рентгенографии по Штейнброккеру;
- 7. Оценка качества жизни пациентов по опроснику DLQI;
- 8. Оценка усталости по шкале FACIT;
- 9. Оценка стандартных лабораторных параметров (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови);
- 10. Оценка маркеров воспаления и костной деструкции (СРБ, IP-10, YKL40 и ММР-3).

Оценка эффективности терапии

Основная цель данной апробации - предупреждение развития псориатического артрита у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с наличием факторов риска манифистации заболевания путем очень раннего использования генно-инженерного биологического препарата ингибитора интерлейкина (ИЛ) 17А нетакимаб.

Диагноз псориатического артрита ставиться на основании диагностических критериев CASPAR, 2006. При условии, что у пациента присутствуют признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) + 3 балла из перечисленных критериев:

Признак	Баллы
1. Псориаз:	
- псориаз в момент осмотра	2
- псориаз в анамнезе	1
- семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей (точечные вдавление, онихолизис, гиперкератоз)	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор	1
4. Дактилит:	
- дактилит в момент осмотра	1
- дактилит в анамнезе	1
 Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограмме кистей и стоп 	1

Дополнительно будет оцениваться пропорция пациентов с уменьшением артралгии, признаков воспалительных изменений в кистях по МРТ, а также уровень динамики эрозий и костных пролифераций в суставах в лечебных группах. Клиническая эффективность также будет оцениваться по числу больных, достигших к 54 неделе терапии улучшения по индексу PASI на 75% и 100% (PASI75 и PASI100), что свидетельствует об оптимальном и полном клиническом ответе со стороны кожных проявлений псориаза.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ проводится с целью определения воспалительных и структурных изменений в суставах кистей. Требования к аппарату — мощность не менее 1,5 Тесла. Для оценки состояния суставов необходимыТ1-взвешенные изображения до и после внутривенного контрастирования, Т2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани. Проводится бальная оценка на наличие синовитов (0-3), околосуставного воспаления (0 или 1), теносиновитов (0-3), костных эрозий (0-10), костных пролифераций (0 или 1), отека костного мозга (0-3). Рекомендуемая шкала для количественной оценки изменений в суставах — PsAMRIS (баллы). Рекомендуемя шкала для оценки рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп - Штейнброкера.

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

Клиническая апробация включает период скрининга пациентов (28 дней), период терапии (54 недели). Окно визита составляет 7 дней.

Основной конечной точкой в данном исследовании является доля пациентов в каждой из лечебных групп с отсутствием манифестации псориатического артрита на 54 недели терапии.

Дополнительными конечными точками в каждой лечебной группе являются:

- уменьшение боли в суставах по ВАШ.
- уменьшение распространенности и тяжести псориаза по достижению критерия ответа PASI75 и PASI100 на 54 неделе терапии;

- уменьшение тяжести псориаза ногтей по NAPSI;
- уменьшение субклинического воспаления в суставах кистей на MPT по PsAMRIS;
- задержка прогрессирования структурных изменений и костных пролифераций в суставах кистей и стоп по данным рентгенографии по Штейнброккеру;
- улучшение качества жизни пациентов по опроснику DLQI;

Период скрининга

Данный этап необходимо выполнить в течение 28 дней до предположительной даты первого введения препарата.

В рамках скринингового периода подписывается информированное согласие пациента на участие в протоколе клинической апробации, собирается его анамнез заболевания, демографические данные (пол, возраст), наличие семейного анамнеза псориаза и вредные привычки (курение, употребление алкоголя, наркотиков), регистрируются сопутствующие и перенесенные заболевания. Собирается анамнез предшествующей терапии псориаза и его эффективность. Оцениваются результаты анализов крови на сифилис, гепатиты В, С, ВИЧ- инфекцию, проводимого скрининга на латентный и активный туберкулез, а также результаты ПЦР на выявления новой короновирусной инфекции в течение 3-х последних дней и/или положительный титр IgM. Оценивается детородный потенциал (женщине, находящейся в репродуктивном периоде, необходимо иметь отрицательный результат теста на беременность). Далее проводится оценка физикальных параметров (измерение роста (см), веса (кг), расчет индекса массы тела (ИМТ)).

Врачом-ревматологом оценивается число болезненных суставов из 78, число припухших суставов из 76, наличие/отсутствие энтезитов по индексу LEI с оценкой плантарной фасции, а также наличие/отсуствие дактилитов и их количество, оценивается наличие боли в суставах с помощью шкалы боли по ВАШ (см).

Врачом-дерматологом проводится оценка псориаза (стадия, распространенность процесса, его тяжесть), осуществляется подсчет PASI, BSA Всем пациентам проводится оценка тяжести псориатического поражения ногтей по NAPSI, а также качество жизни при помощи опросника DLQI. Оценка усталость проводилась с помощью шкалы FACIT.

Всем пациентам на стадии скринига проводиться исследование общего клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, холестерин, креатини, общий билирубин, глюкоза, общий белок, ГГТ, мочевая кислота), проводится тестирование НLА-антигенов класса I, исследуется ревматоидный фактор, а также уровня СРБ, IP-10, YKL40 и ММР-3 с помощью технологии иммуноферментного анализа.

Пациентам будет проведена MPT кистей на аппарате с мощностью магнитного поля не менее 1,5 Тл для оценки воспалительных изменений по PsAMRIS. Также больным будет выполнена рентгенография кистей и стоп для выявления эрозий и костных пролифераций в суставах кистей и стоп.

Все пациенты будут оценены на наличие диагноза псориатического артрита с помощью критериев CASPAR. Процедур скрининга завершаются оценкой критериев включения/невключения и рандомизацией пациента в группу проводимой терапии.

Процедуры исследования:

Полный общий осмотр будет проводиться в соответствии с графиком визитов. На каждом визите проводится регистрация показателей жизненно важных функций: уровень артериального давления, частота дыхания, пульс, температура и масса тела, оценки нежелательных явлений и сопутствующей терапии.

На визитах на 26 и 54 неделях до введения препарата проводится оценка тяжести кожного процесса по индексу PASI, NAPSI, и оценка качества жизни DLQI. Врачом-ревматологом проводится стандартный ревматологический осмотр, оценка числа болезненных и припухших суставов суставов из 78 и из 76 соответственно, наличие/отсутствие энтезитов по индексу LEI плюс плантарная фасция, наличие/отсутствие дактилитов, наличие артралгии в кистях, выраженность боли в суставах по ВАШ (см). На 26 и 54 неделях терапии также оценивается вес пациентам усталость по шкале FACIT.

Всем пациентам на 26 и 54 неделях исследования проводится оценка на наличие активного или латентного туберкулеза.

Также на 26 и 54 неделе исследования определяются показатели общего клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, холестерин, креатинин, общий билирубин, глюкоза, общий белок, ГГТ, мочевая кислота), а также в динамике оценивается уровень СРБ. Цитокины IP-10, YKL40 и ММР-3 повторно оцениваются на 54 неделе исследования.

На 54 неделе терапии всем пациентам будет проведена повторно MPT кистей для оценки воспалительных изменений с помощью индекса MPT-воспаления PsAMRIS и наличия эрозий в суставах, а также рентгенография кистей и стоп для оценки эрозий и пролиферативных изменений с помощью критерия Штейнброкера.

Также на визите 54 недели будет проводится обязательная оценка пациентов на соответствие диагностическим критериям псориатического артрита CASPAR для исключения манифестации данного диагноза.

На всех визитах, начиная с 1 недели, проводится сбор данных о нежелательных явлениях.

Особого внимания требуют серьезные нежелательные явления, выявленные в рамках клинической апробации, отвечающие одному или нескольким из приведенных ниже критериев:

- нежелательное явление, приводящее к смерти пациента;
- нежелательное явление, представляющее угрозу жизни пациента;
- нежелательное явление, требующее госпитализации пациента или приводящее к продлению существующей госпитализации, за исключением запланированного или факультативного лечения или мониторирования настоящего заболевания, а также для проведения процедур протокола апробации, не вызванного ухудшением состояния пациента;
- нежелательное явление, приводящее к стойкой или выраженной нетрудоспособности или инвалидности.

При регистрации серьезного нежелательного явления в день его выявления должна быть указана следующая информация:

- параметры и характер нежелательного явления;
- дата развития и разрешения проявления (и время, если применимо);
- степень выраженности проявления;
- меры, предпринятые в связи с неблагоприятным проявлением;
- меры, предпринятые в отношении исследуемого препарата;
- наличие связи между нежелательным явлением и применением исследуемого препарата (по оценке исследователя);
- исход проявления.

Если нежелательное явление или его осложнения не разрешаются, специалист должен вести носледующее наблюдение за состоянием пациента. Последующее наблюдение проводится до тех пор, пока нежелательное явление и его последствия не разрешатся или не стабилизируются в состоянии, являющемся, допустимым, или до тех пор, пока не будет установлена причина развития нежелательного явления, не связанная с применением исследуемого препарата.

Отчет о серьезном нежелательном явлении должен составляться вне зависимости от того, является ли данное нежелательное явление, связанным с применением исследуемого препарата.

Группы терапии

Пациенты, соответствующие критериям включения и прошедшие скрининг, будут рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1 по схемам терапии:

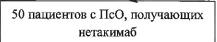
Группа №1 - пациенты со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, получающие нетакимаб.

Группа №2 (контрольная) - пациенты со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, получающие традиционную терапию (метотрексат, циклоспорин, ацитретин, фототерапия, ПУВА). Планируется включение 50 пациентов в группу терапии препаратом нетакимаб и 50 пациентов в группу на стандартной терапии (контрольная). Полученные данные будут сопоставимы с контрольной группой. Пациенты на контрольной группе будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезни). Сбор данных, анализ и сопоставление с исследуемой группой не включается в финансовые расходы и вынесены за рамки протокола данной клинической апробации.

Графическая схема протокола клинической апробации

Первый этап: скрининг, выполняется в течение 28 дней до предположительной даты первого введения препарата.

- подписание информированного согласия
- сбор анамнеза заболевания, демографические данные (пол, возраст), наличие семейного анамнеза псориаза и вредные привычки (курение, употребление алкоголя, наркотиков), регистрируются сопутствующие и перенесенные заболевания. Собирается анамнез предшествующей терапии псориаза и его эффективность.
- оценка результатов анализов крови на сифилис, гепатиты В, С, ВИЧ- инфекцию, проводимого скрининга на латентный и активный туберкулез, а также результаты ПЦР на выявления новой короновирусной инфекции в течение 3-х последних дней и/или положительный титр IgM.
- оценка детородного потенциала (женщине, находящейся в репродуктивном периоде, необходимо иметь отрицательный результат теста на беременность).
- оценка физикальных параметров (измерение роста (см), веса (кг), расчет индекса массы тела (ИМТ)).
- оценка ревматологического статуса врачом-ревматологом и оценка критериев CASPAR
- оценка дерматологического статуса врачом-дерматологом
- стандартные лабораторные исследования: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови (АЛТ, АСТ, холестерин, креатини, общий билирубин, глюкоза, общий белок, ГГТ, мочевая кислота), тестирование HLA-антигенов класса I, оценка ревматоидного фактора
- оценка маркеров воспаления и костной деструкции СРБ, IP-10, YKL40 и MMP-3 с помощью технологии иммуноферментного анализа.
- МРТ кистей
- рентгенография кистей и стоп



50 пациентов с ПсО, получающих стандартную терапию

Этап оценки эффективности проводимой терапии на 26 неделе лечения

- осмотр врача-дерматолога
- осмотр врача-ревматолога
- оценка наличия латентного и активного туберкулеза
- контроль общего анализа крови, биохимических показателей, С-реактивного белка

Этап оценки эффективности проводимой терапии на 54 неделе терапии

- оценка результатов проводимого скрининга на латентный и активный туберкулез
- оценка физикальных параметров (измерение роста (см), веса (кг), расчет индекса массы тела (ИМТ)).
- оценка ревматологического статуса врачом-ревматологом и оценка критериев CASPAR
- оценка дерматологического статуса врачом-дерматологом
- стандартные лабораторные исследования: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови (АЈІТ, АСТ, холестерин, креатини, общий билирубин, глюкоза, общий белок, ГТТ, мочевая кислота).
- оценка маркеров воспаления и костной деструкции СРБ, IP-10, YKL40 и ММР-3 с помощью технологии иммуноферментного анализа.
- МРТ кистей

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Разработанный метод позволит проводить более активную превентивную терапию у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и предикторами псориатического артрита, предотвращая манифестацию псориатического артрита и последующую инвалидизацию. Также возможно формирование персонифицированного подхода к выбору терапии у пациентов с псориазом и предикторами псориатического артрита.

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

Продолжительность участия в клинической апробации составит 56 недель: период скрининга пациентов (до 28 дней), периода терапии (50 недель). Окно визита составляет 1 ±7 дней.

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

Ne16	Нед 54	1±7	+				+	÷	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Ne15	Нед 50	1±7	+						+	+																
Ne14	Нед 46	1±7	+						+	+																
Ne13	Нед 42	1±7	+						+	+																
Ne12	Нед 38	1±7	+						+	+																
Ne11	Нед 34	1±7	+						+	+																
Ne 10	Нед 30	1±7	+						+	+																
Ne9	Нед 26	1±7	+				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+				+	
N68	Нед 22	1±7	+						+	+																
Ne.7	Нед 18	1±7	+						+	+																
№	Нед 14	1±7	+						+	+																
N <u>9</u> 5	Нед 10	1±7	+						+	+																
% 4	Нед 6	1±7	+						+	+																
<u>№</u> 3	Нед 2	1±7	+						+	+																
№ 2	Нед 1	1±7	+						+	+																
N e.1	Нед 0	1±7	÷						+	+																
Скрининг	Всего 28			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Номер визита	Неделя	День недели	Введение нетакимаба п/к	Получение информированного согласия	Сбор анамнеза заболевания и жалоб	Сбор данных о предпествовавшей и текущей терапии псориаза	Сбор данных о сопутствующей терапии	Оценка данных о наличии туберкулезной и ВИЧ-инфекции, гепататов В и С, ПЦР и IgM на новую коронавирусную инфекцию	Измерение АД, ЧСС и t° тела	Физикальный осмотр	Измерение роста и массы тела, ИМТ	Оценка распространённости и тяжести псориаза по индексу PASI, BSA, NAPSI	Оценка ревматологического статуса ЧПС/76, ЧБС/78, энтезиты (LEI и плантарная фасция), дактилиты, спондилит	Артралгии в суставах кистей	Оценка боли в суставах по ВАШ (см)	Оценка усталосги по FACIT	Заполнение опросника DLQI	Общий клинический анализ крови	Биохимический анализ крови	Определение ревматоидного фактора IgM	Определение уровня СРБ	Определение уровня IP-10	Определение уровня ҮКL-40	Определение уровня ММР-3	Общий анализ мочи	Die

+
+
+
+
+

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

13. Критерии включения пациентов.

- 1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет включительно.
- 2. Отсутствие на момент включения клинических признаков псориатического артрита (по критериям CASPAR)
- 3. Наличие среднетяжелый и/или тяжелый бляшечный псориаз (PASI>10), длительностью не менее 6 месяцев в сочетании с факторами манифистации псориатического артрита: артралгии, тяжелая псориатическая ониходистрофия, тяжелый псориаз волосистой части головы, воспалительные и/или эрозивные изменения суставов кистей по данным МРТ и/или Ренттенографии.
- 4. Желание и возможность соответствовать всем требованиям, предъявляемым в данной клинической апробации и рекомендациям лечащего врача, а также подписанное информированное согласие пациентами или их уполномоченными законными представителями.

14. Критерии невключения пациентов.

- 1. Наличие псориатического артрита по критериям CASPAR (2006) к моменту включения в исследование или диагноз псориатического артрита, установленный и зафиксированный ранее в медицинской документации.
- 2. Другие формы псориаза, кроме бляшечной (например, эритродермический, каплевидный, пустулезный, ятрогенный псориаз).
- 3. Лечение метотрексатом, циклоспорином, ретиноидами или другими системными препаратами или фототерапией в течение последних 30 дней до момента скрининга.
- 4. Предшествующее применение любых генно-инженерных биологических препаратов классов ингибиторов ФНО, ингибиторов интерлейкинов и таргетных синтетических противовоспалительных препаратов (тофацитиниб, апремиласт, барицитиниб, упадацитиниб и др.).
- 5. Наличие заболеваний кожи, отличных от псориаза (например, экземы), которые могут помешать оценке состояния больного псориазом.
- 6. Беременность или лактация (кормление грудью).
- 7. Соматические заболевания (включая метаболические, гематологические, неврологические, эндокринные, инфекционные заболевания, а также заболевания печени, почек, легких, сердца, сосудов или желудочно-кишечного тракта), которые значимо снижают иммунитет пациента и/или подвергают пациента возможному риску при применении иммуномодуляторов.
- 8. Активная системная инфекция в течение последних двух недель (за исключением OPBИ) до скрининга или любые инфекции, которые регулярно рецидивируют.

- 9. Активный и латентный туберкулез на момент скрининга или в анамнезе в течение последних 3 лет.
- 10. Положительный результат анализа на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или гепатита В или С, в том числе в анамнезе.
- 11. Лимфопролиферативные заболевания или любые другие злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе в течение последних 5 лет (за исключением базальноклеточного рака или старческого кератоза после радикального излечения без признаков рецидива в течение последних 12 недель до скрининга).
- 12. Гиперчувствительность к компонентам препаратов, применяющихся в терапии, в анамнезе.
- 13. Злоупотребление наркотическими веществами или алкоголем в анамнезе в течение последних 6 месяпев.
- 14. Планируемое применение живой вирусной или живой бактериальной вакциной, в том числе ослабленной, в ходе периода апробации или в течение 6 недель до включения в нее.
- 15. Наличие подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (результаты ПЦР (мазок из рото/носоглотки) и/или положительный тест на антитела IgM)

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

Пациенты исключаются из клинической апробации по следующим причинам:

- 1. Отзыв согласия на участие в клинической апробации.
- 2. Развитие нежелательной реакции, требующей отмены проводимой терапии.
- 3. Невозможность связаться с пациентом.
- 4. Возникновение новой коронавирусной инфекции COVID-19, подтвержденной результатами ПЦР (мазок из рото/носоглотки) и/или положительный тест на антитела IgM).
- 5. Смерть пациента.

Если пациент досрочно прекращает участие в клинической апробации, дата прекращения его участия и причина исключения пациента должны быть зарегистрированы в карте пациента, а также в истории болезни пациента.

Все критерии исключения из клинической апробации регистрируются в соответствующих разделах индивидуальной регистрационной карты пациента, а также в первичной медицинской документации пациента в день их выявления.

Последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической апробации по причине отзыва согласия на участие в апробации, нарушений требования протокола апробации и беременности, не проводится.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи - специализированная. Форма медицинской помощи -плановая. Условия оказания медицинской помощи - в условиях дневного стационара, амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Прием (осмотр, консультация) врачей-специалистов:

- прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога;
- прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога.

Лабораторные методы исследования:

- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- анализ крови биохимический общетерапевтический;
- анализ мочи общий;
- определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови (мг/л);
- определение Ревматоидного фактора в крови (иммуноферментным методом);
- Тестирование HLA-антигенов класса I (A, B, C) серологическим микролимфоцитотоксическим методом
- определение концентрации YKL-40 в сыворотке крови (иммуноферментный анализ);
- определение концентрации IP-10 в сыворотке крови (иммуноферментный анализ);
- определение концентрации ММР-3 в сыворотке крови (иммуноферментный анализ).

Манипуляционные процедуры:

- взятие крови из пальца;
- взятие крови из периферической вены;
- подкожное введение лекарственных препаратов.

Дополнительные инструментальные методы обследования:

- МРТ кистей;
- Рентгенография суставов кистей и стоп;
- ЭКГ.
- 18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения для групп лечения исследуемым препаратом (с указанием номера государственной регистрации).
- 1. Лекарственные препараты:

Нетакимаб, ингибитор ИЛ-17, моноклональное антитело, раствор для подкожного введения. Вводится в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл.

Рекомендуемая доза 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. Продолжительность лечения - 0-54 неделя терапии.

- 2. Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания: не применимо.
- 3. Перечень используемых биологических материалов: не применимо.
- 4. Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека: не применимо.

VII. Оценка эффективности.

19. Перечень показателей эффективности.

- 1. Отсутствие манифестации псориатического артрита у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением псориаза через 54 недели от начала терапии в лечебных группах.
- 2. Уменьшение распространенности и тяжести псориаза согласно оценке достижения критерия ответа по индексам PASI75 и PASI100.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Уменьшение тяжести псориаза ногтей среди пациентов с NAPSI>0.

- 2. Уменьшение признаков воспаления на MPT кистей по данным динамики индекса MPTвоспаления PsAMRIS.
- 3. Отсутствие нарастания эрозий суставов и костных пролифераций согласно оценке динамики числа эрозий и костных пролифераций на МРТ и рентгенографии кистей.
- 4. Уменьшение боли в суставах по результатам оценки выраженности боли по ВАШ (см).

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

		• •
Параметр эффективности/дополнительной ценности	Метод оценки	Сроки оценки
Уменьшение распространенности и тяжести псориаза	Достижения критерия ответа PASI75 и PASI100	0-26-54 неделя терапии
Уменьшение тяжести псориаза ногтей среди пациентов с NAPSI>0	Динамика NAPSI	0-26-54 неделя терапии
Уменьшение признаков воспаления на МРТ кистей	Динамика индекса MPT- воспаления PsAMRIS	0-54 неделя терапии
Отсутствие нарастания эрозий суставов и костных пролифераций	Динамика числа эрозий и костных пролифераций на рентгенографии кистей	0-54 неделя терапии
Улучшение качества жизни пациентов	Динамика DLQI	0-26-54 недели терапии
Уменьшение боли в суставах	Динамика выраженности боли по ВАШ (см)	0-26-54 недели терапии
Пропорция пациентов с клиническими признаками псориатического артрита в двух лечебных группах	Критерии ПсА CASPAR	54 неделя

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.

Статистическая обработка лабораторных данных будет проводиться с помощью программ STATISTIC A 10, GraphPadPrism 6.

Односторонняя гипотеза превосходства для сравнения доли пациентов, достигших PASI75 в группах нетакимаба и стандартной терапии, будет проверена с уровнем значимости 0,025.

Проверка гипотезы исследования будет состоять в сравнении нижней границы одностороннего 97,5% доверительного интервала (ДИ) для разницы между долями пациентов с PASI 75 в группе нетакимаба и эффективностью традиционной системной терапии и фототерапии с границей превосходства. В случае, если весь ДИ находится справа от границы превосходства, гипотеза об отсутствии превосходства будет отклонена. Для количественных данных будет выполнена проверка данных на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных данных, распределения, планируется использовать следующие критерии: парный двух выборочный критерий Стьюдента, критерий Уэлча, дисперсионный анализ. Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, планируется использовать следующие критерии: критерий Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Фридмана.

Для описания количественных переменных, распределенных по нормальному закону, запланировано использование следующих характеристик: среднее значение, стандартное отклонение, коэффициент вариации, минимум и максимум. Для описания количественных данных, распределенных по отличному от нормального закону распределения, предполагается описание при помощи медианы и квартилей, минимума и максимума.

Обработка категориальных данных будет проведена с использованием таблиц частот, критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона, теста Кохрана-Мантеля-Хайнцеля. Для описания категориальных данных запланировано использование процентов или долей. Для множественных сравнений будет применена поправка Беньямини-Йекутили.

Для оценки влияния на результаты исследования иных факторов планируется использование регрессионного анализа. Количественные показатели, оцениваемые в динамике будут дополнительно проанализированы с использованием смешанной модели с повторными измерениями (mixed model repeated measures).

Выбор метода статистического анализа будет определяться типом исходных данных, видом распределения. Возможность использования ряда статистических методов будет оценена после завершения сбора данных, поскольку заранее неизвестен характер распределения данных, однородность выборки и т.п. В ходе проведения анализа возможно расширения перечня используемых методов, если это будет необходимо для проведения качественной обработки данных.

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.

Для расчета количества пациентов, необходимого для проведения исследования апробации, использовались данные литературы об уровне клинической эффективности. В ходе планирования исследования гипотеза о превосходстве эффективности нетакимаба над литературными данными эффективностью традиционной системной терапией и фототерапией(H_0 : $\epsilon \le \delta$, H_1 : $\epsilon > \delta$, где ϵ -истинное различие частот показателя эффективности между группой и литературными данными, δ - граница превосходства) проверялась при следующих значениях опибок: опибка первого рода: 2,5% (α =0,025), опибка второго рода: 10% (β =0,1), мощность критерия составляет 90%. В качестве критерия эффективности терапии для расчета размера выборки использована частота достижения PASI 75 к 24 неделе лечения в исследуемой группе и литературными данными [J.-H.Saurat, G.Stingl, L.Dubertretetal., 2007, P. Nash, B. Kirkham, M. Okada, etal., 2008], регистрационный отчет BCD-085. Учитывая, что доля пациентов, достигающих PASI75 при использовании традиционной системной терапии и фототерапии может достигать 63%, именно это значение было использовано при расчете выборки.

1. Значения показателя эффективности в группе нетакимаба (p_T) и традиционной системной терапии и фототерапии (p_0):

$$p_T = 0.83 (83.0\%)$$

$$p_0 = 0.63 (63\%)$$

2. Истинное различие частот показателя эффективности:

$$\varepsilon = p_T - p_0 = 0.83 - 0.63 = 0.2$$

- 3. z_{α} и z_{β} квантили нормального распределения N(0,1) (среднее: 0, стандартное отклонение: 1).
- 4. Граница превосходства была принята следующей: $\delta = 0$ (0%).

Т.е. превосходство нетакимаба над традиционной системной терапией и фототеранией будет доказано в том случае, если нижняя граница доверительного интервала для разницы между частотами будет больше 0.

Далее, на основании метода, описанного в [ChowSh.-Ch., ShaoJ., Wang H., 2008], был произведен расчет объема выборки.

$$n = \frac{\left(\mathrm{p}_T * (1 - \mathrm{p}_T)\right) * \left(z_\alpha + z_\beta\right)^2}{(\varepsilon - \delta)^2} = \frac{\left(0.83 * (1 - 0.83)\right)) * (1.96 + 1.28)^2}{(0.83 - 0.63)^2} \approx 38 \, \text{чел./гр.}$$

Рассчитанное количество пациентов было увеличено на 25% до 50 чел./гр. для обеспечения более высокой мощности в проводимом исследовании, что позволит выявить менее выраженные различия между другими конечными точками и сохранить контроль за ошибкой первого рода. Таким образом в исследование необходимо включить не менее 50 пациентов. Данное количество пациентов, позволит провести достоверные расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

В рамках клинической апробации планируется оказание медицинской помощи 1 группе пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и предикторами развития псориатического артрита в количестве 50 человек которые будут получать препарат нетакимаб в качестве основной терапии. В группе стандартной терапии также предполагается участие 50 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и предикторами развития псориатического артрита. Данное количество пациентов, позволит провести достоверные расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

ІХ. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту при выполнении государственного задания, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат:

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Институтом на праве оперативного управления или приобретенного Института за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Института на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Институтом или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
- затраты на приобретение услуг связи;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

Для расчета норматива затрат на оказание единицы государственной услуги используются следующие методы:

Нормативный — используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.

Структурный – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

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

Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения).

Код услуги	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)	Стоимость услуги по прейскуранту ФГБНУ НИИР им.В.А. Насоновой
A06.03.032.1	2	Рентгенография кистей и стоп (комплекс)	4 000,0
A05.04.001	4	Магнитно-резонансная томография сустава - один сустав	5 500,0
A05.10.006	2	Регистрация электрокардиограммы	500,0
B03.016.003	3	Общий клинический анализ крови (развернутый)	700,0
B03.016.006	3	Анализ мочи общий	350,0
A09.05.026	3	Исследование уровня холестерина в крови	150,0
A12.05.010.004	1	Тестирование HLA-антигенов класса I (A, B, C) серологическим микролимфоцитотоксическим методом	4 500,0
A09.05.020	3	Исследование уровня креатинина в крови	260,0
A09.05.041	3	Исследование уровня аспарат- трансаминазы в крови	160,0

A09.05.042	3	Исследование уровня аланин- трансаминазы в крови	200,0
A09.05.021	3	Исследование уровня общего билирубина в крови	250,0
A09.05.023	3	Исследование уровня глюкозы в крови	250,0
A09.05.010	3	Исследование уровня общего белка в крови	170,0
A09.05.044	3	Исследование уровня гамма- глютамилтрансферазы в крови	120,0
A09.05.018	3	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	200,0
A09.05.009	3	Исследование СРВ высокочувствительным методом	650,0
A12.06.019	1	Определение РФ IgM нефелометрическим методом	650,0
A11.01.002	5	Подкожное введение лекарственных препаратов	200,0

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

Препарат/изделие	Стоимость 1 флакона/упаковки	Суммарная курсовая доза (мг)	Кол-во флаконов/упаковок на весь курс (шт.)	Стоимость на 1 курс
Нетакимаб раствор для подкожного введения	18 181,82 автоинжектор 1мл/60 мг № 2	120,00	15,00	272 727,30
Итого				272 727,30

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наи	менование 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	61,91
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	291,02
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
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)	19,85
	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	14,82
Ито	ro:	372,78

Общая стоимость апробации метода составляет $-18\,639,0$ тыс. руб., в том числе: В 2022 г. - 5 591,7 тыс. руб., 2023г. $-9\,319,5$ тыс. руб., 2024г. $-3\,727,8$ тыс. руб.

Контрольная группа вынесена за рамки протокола клинической апробации, расходы по оплате обследуемой группы проводятся за счет существующих каналов финансирования.

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоново

д.м.н., профессор

А.М. Лила

Приложение 1 к Протоколу клинической апробации Клиническая апробация метода предотвращения развития псориатического артрита с помощью терапии препаратом нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом и факторами риска развития артрита

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Клиническая апробация метода предотвращения развития псориатического артрита с помощью терапии препаратом нетакимаб у пациентов с тяжелым и среднетяжелым вульгарным псориазом и факторами развития артрита в сравнеии с традиционной терапией

Номер пациента	
Инициалы пациента	

визит	ДА	ата визита <u> </u>
ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ		
Дата получения информированного согласия	/ _ /202	_
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ		
Возраст: (укажите число полных лет))	
Пол Мужской Женский		
Прием алкоголя: ☐ — Да ☐ — Нет Если «ДА», укажите, сколько единиц алкоголя в неделю Примечание: 1 ед. алкоголя эквивалентна 0,5 л пива, 200		диниц Эмл спирта.
Злоупотребление лекарственными средствами и нарк (конопля, кокаин, опиоиды, барбитураты, бензодиазепин — Да	отиками в анал ы, амфетамины — Нет	и др.):
Аллергологический статус:		
Пища		
Лекарственные препараты	□ – Да	_ — Нет
Любая другая аллергия		_ – Нет
Если «ДА», укажите подробности		
АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ПСОРИАЗА)		
Длительность заболевания: мес		
Сезонность обострений: — - осенне-зимний период		
весенне-летний период		
несезонный		
Наличие семейного анамнеза:		
□ – Да □ – Нет		

ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Доз

Терапия

□ ТЕРАПИЯ НЕ НАЗНАЧАЛАСЬ

	СЬ	a	я	(MM/ГГГГ)	(MM/ГГГГ)	жается	ия (укажите код*)
Дезинтаксикационна я				/	/		
Десенсибилизирую щее				/	/		
Симптоматическое				/	/		
Наружное лечение топическими препаратми с кортикостероидами				/	/		
Метотрексат				/	/		
Циклепорин				/	/		
Неотигазон				/	/		
Фототерапия/фотохи миотерапия				/	/		
ПУВА-терапия с оксораленом				/	/		
ПУВА-терапия с аммифурином				/	/		
ПУВА-ванны				/	/		
УФВ-311 нм				/	/		
Селективная ФТ				/	/		
Парентерально гормоны				/	/		
*Коды причин прекра эффекта; 5 – другое Укажите						улучшени	е; 3 -улучшение

Дата

начала

Единицы

Причины

прекращен

Терапия

продол

Дата

окончания

Сопутствующие заболевания

	Диагноз	3		Дата начала	Дата окончания
					
					-
		<u> </u>			
Планирование беременности Гинекологический анамнез: Неприменимо		отокола:	Да ∐Нет		
Беременностей:					
Менопауза с (указать дату, ес.	ли применим	10)			
Жизненно-важные показате.	ли и антроп	ометричес	кие данные		
Рост: см Окружность талии	_) см		Bec:	, Kr	
ЧСС: у (в покое) Артериальное давление:	/д/мин.	1/1 1	мм рт.с		
(в положении сидя) Данные физикального обсле	систоличе дования	еское диас	мм рт.с	· · ·	
П	Не		Отклонение		
Параметр	проведено	Норма	Клинически	Клинически значимое (оп	исание)

Параметр	Не		Отклонение			
параметр	проведено	Норма	Клинически незначимое	Клинически значимое (описание		
Кожные покровы						
Лимфатические узлы						
Дыхательная система						
Сердечно-сосудистая система						
Желудочно-кишечный тракт						
Мочеполовая система						
Эндокринная система						
Іервно-психический статус						
ЦЕНКА ВРАЧА-ДЕРМАТО.	ЛОГА		·			
1. Стадия псориааза						
2. Распространенность п						
3. Тяжесть заболевания			-			

Оценка распространённости и тяжести псориаза (PASI) Степень проявления симптома: 0-отсутствует, 1-незначительный, 2-умеренный, 3-выраженный.

1	лсутствует, 1-незначительный, 2-умеренный, 3-выраженный, 4-очень выраженный								
1		Голова Туловище		Верхние	Нижние				
1		и шея	Туловище	конечности	конечности				
1	2000000	0	0	0	0				
1	Эритема	1	1	1	i				
		2	2	2	2				
		3	3	3	3				
2		44	4	4	4				
-		Голова	Туловище	Верхние	Нижние				
	Инфильтрация	и шея	туловище	конечности	конечности				
		0	0	0	0				
		1	1	1	i				
		2	2	2	2				
[3	3	3	3				
3		4	4	4	4				
		Голова	Туловище	Верхние	Нижние				
	Шелушение	и шея	т уловище	конечности	конечности				
		0	0	0	0				
		1 1	1	1	1				
		2	2	2	2				
		3	3	3	3				

		4	4	4	4
4	Сумма				
Обла	сть поражения в %				
5	0 – отсутствует, 1 - < 10%, 2 – от 10 до 29%, 3 – о	т 30 до 49	%, 4 – от 50	до 69%, 5-от	70 до 89%, 6 – от
	90 до 100%				
6	Площадь поражения				
7	Умножьте значение в строке 4 на значение в				
	строке 6			İ	
8	Весовой коэффициент области	×0,1	×0,3	×0,2	×0,4
9	Умножьте значение в строке 7 на значение в				
	строке 8				
Обще	ее значение				•
(суми	12 колонок)				

NAPSI. Индекс тяжести псориатического поражения ногтей

Эта шкала используется для оценки тяжести поражения ногтевого ложа и матрикса ногтей.

- 1. Оценить ногтевой матрикс в каждом квадранте ногтевой пластинки. Пораженный псориазом ногтевой матрикс оценивается наличием следующих признаков: точечное углубления, лейконихия, красные точки в ногтевой лунке и крошение.
- 2. Оценить ногтевое ложе в каждом квадранте ногтевой пластинки путём выявления следующих симптомов: онихолизис, продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз, «масляное» пятно.
- 3. Для каждой ногтевой пластинки необходимо суммировать баллы поражения ногтевого ложа и ногтевого матрикса.

Пораженная ногтевая пластинка	Шкала для оценки ногтевого матрикса	Шкала для оценки ногтевого ложа	Оценочная шкала
Правая кисть			
1 ногтевая пластинка — ногтевая пластинка мизинца			0 = отсутствуют проявления 1 = имеются в одном
2 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка безымянного пальца			квадранте ногтевой пластинки 2 = имеются в двух
3 ногтевая пластинка — ногтевая пластинка среднего пальца			квадрантах ногтевой пластинки
4 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка указательного пальца			3 = имеются в трёх квадрантах ногтевой пластинки
5 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка большого пальца			4 = имеются в четырёх квадрантах ногтевой пластинки
Левая кисть			
1 ногтевая пластинка —			0 = отсутствуют

ногтевая пластинка мизинца	проявления $1 = \text{имеются в одном}$
2 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка безымянного пальца	квадранте ногтевой пластинки 2 = имеются в двух
3 ногтевая пластинка — ногтевая пластинка среднего пальца	квадрантах ногтевой пластинки 3 = имеются в трёх
4 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка указательного пальца	квадрантах ногтевой пластинки $4 = \text{имеются в четырёх}$
5 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка большого пальца	квадрантах ногтевой пластинки

Опросник «Дерматологический Индекс Качества Жизни» (опросник DLQI)

Пожалуйста, прочитайте приведённые ниже вопросы, затем выберите ответ, наиболее хорошо отражающий Ваше состояние.

№ nn	Вопрос	Очень сильно / очень часто	Сильно / часто	Несильно	Нет / затрудняюсь ответить
1	Насколько сильно Вас беспокоят зуд, боль, жжение, болезненность кожи за последнюю неделю?	3	2	1	0
2	Насколько неуверенно Вы чувствовали себя из-за состояния своей кожи за последнюю неделю?	3	2	1	0
3	Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вам при совершении покупок, работе по хозяйству за последнюю неделю?	3	2	1	0
4	Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор носимой Вами одежды за последнюю неделю?	3	2	1	0
5	Насколько сильно состояние Вашей кожи помешало Вашим контактам с окружающими, активному отдыху за последнюю неделю?	3	2	1	0
6	Насколько сильно состояние вашей кожи помешало Вам в занятиях физкультурой	3	2	1	0

	и спортом за последнюю неделю?				
7	Помешало ли Вам состояние Вашей кожи в работе или учебе за последнюю неделю?	3	2	1	0
8	Влияло ли состояние Вашей кожи на отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами за последнюю неделю?	3	2	1	0
9	Насколько сильно состояние вашей кожи затрудняло Вам интимные отношения за последнюю неделю?	3	2	1	0
10	Насколько сильно лечение Вашего заболевания изменило порядок Вашей жизни (например, Вы потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?	3	2	1	0
Сумма ба	аллов				

Результат:	<u></u>									
осмот	P BPAUA-PE	BMA'	голо	ГА						
Число Припухш из 76	их Суставов	(ЧПС)):							
Число Болезнен	ных Суставоі	з (ЧБС	C):							
из 78	из 28									
ОЦЕНКА БОЛИ	І ПАЦИЕНТО	OM (O)БП)							
	i	ı t	1	1	1	1	1	1	1	
	Очень									Очень
□ НЕ ПРОІ	ведено									
оценка энте	зитов									
индекс сеі										
I. Латеральный на	адмыщелок пл	ечево:	й кост	и:						
Справа -	1	0								
Слева —		0								

И. Медиальный мыщелок бедренной кости:

Справа –	□ 1 □ 0						
Слева –	□ 1 □ 0						
III. Бугристость	пяточной кости (м	есто прикрепления ахиллов	а сухожилия):				
Справа –	□ 1 □ 0						
Слева —	□ 1 □ 0						
Плантарная фаст	ция						
Справа –	□1□0						
Слева —	□1□0						
Общее количес	тво баллов:						
		_					
ОЦЕНКА ДАК	тилитов						
□ Да □Нет	Количество						
□ да □Пст	Количество						
MADULLE HAD	ΑΡΑΤΑΡΙΙΑ ΙΧΙΙ		ССПЕЛОВАНИЯ				
		СТРУМЕНТАЛЬНОГО О		/20			
ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ / 20							
			2 V				
Пара	аметр	Результат	Единицы	Не проведено			
Пара Гемоглобин	аметр	Результат	Единицы	Не проведено			
	аметр	Результат	Единицы	Не проведено			
Гемоглобин	аметр	Результат	Единицы	Не проведено			
Гемоглобин Эритроциты	аметр	Результат	Единицы				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит	аметр	Результат	Единицы				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил		Результат	Единицы				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил	лы	Результат	Единицы				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил	лы	Результат	Единицы				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил	лы	Результат	Единицы				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил Лимфоцит	лы	Результат	Единицы				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил Лимфоциты Моноциты Эозинофил	лы	Результат	по Вестергрену				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил Лимфоциты Моноциты Эозинофил Базофилы СОЭ	лы Г Лы		□ по Вестергрену□ по Панченко				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил Моноциты Эозинофил Базофилы	лы Г Лы	Дата проведе	□ по Вестергрену□ по Панченко				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил Лимфоцит Моноциты Эозинофил Базофилы СОЭ ОБЩИЙ АНАЛ	лы Г Лы		□ по Вестергрену□ по Панченко				
Гемоглобин Эритроциты Гематокрит Тромбоциты Лейкоциты Нейтрофил Лимфоцит Моноциты Эозинофил Базофилы СОЭ ОБЩИЙ АНАЛ	лы пы	Дата проведе	□ по Вестергрену □ по Панченко				

Глюкоза			
Лейкоциты			
Эритроциты			
БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КР	ОВИ Дата пр	ооведения: / / _	/2018
Параметр	Результат	Единицы	Не проведено
Креатинин			
Глюкоза			
Общий белок			
АЛТ			
ACT			
ГГТ			
Общий билирубин	_	-	
Холестерин			
Мочевая кислота			
Результат БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ	Пото та	НЕ ПРОВЕДЕНО	/ 20
TOTAL MATERIAL REPORT	дага пр	оведения.	
YKL-40			□ НЕ ПРОВЕДЕНО
MMP-3			□ НЕ ПРОВЕДЕНО
IP-10			□ не проведено
С-реактивный белок			□ не проведено
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДІ	Ы ОБСЛЕДОВАНИЯ		
ИРТ КИСТЕЙ в режиме T1, T2, STIR)			
☐ НЕ ПРОВЕДЕНО			

Результат:		Норма		
		Отклонения	→	Пожалуйста, укажите детали:
		-		
РЕНТГЕНОГРА	MM	А КИСТЕЙ И СТО	ЭΠ	
□ НЕ ПРОВЕДЕ	Ю			
Дата проведения:		/	/ 20_	
Результат:		Норма		
		Отклонения	→	Пожалуйста, укажите детали:
		-		
		-		
		-		
		_		

Критерии CASPAR (ClaASification criteria for Psoriatic Arthritis, 2006).	
Признаки	Баллы
1. Псориаз:	
псориаз в момент осмотра	2
- псориаз в анамнезе	1
- семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей:	
-точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме метода латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
- припухлость всего пальца в момент осмотра	1
дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной:	
пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей	1
H CTOR	

□ Да □Нет

Наличие ПсА по критериям CASPAR

Чтобы соответствовать критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 или более баллов из 5 представленных категорий.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ / ИСКЛЮЧЕНИЯ

Критерии включения. Ответы на вопросы должны быть ДА

Да	Нет	
		• Пациент мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше
		 Клинический диагноз: среднетяжелый и/или тяжелый вульгарный псориа: (PASI>10), длительностью не менее 6 месяцев
		 Диагноз псориатического артрита (ПсА) длительностью не менее 6 месяцев по классификационным критериям ПсА (CASPAR)
		 Наличие предикторов псориатического артрита, таких как тяжелая псориатическая ониходистрофия, псориаз волосистой части головы, артралгии, воспалительные и/или деструктивные изменения суставов кистей по данным МРТ и/или Рентгенографии
		• Информированное согласие на участие в исследовании
		 Для женщин, способных к деторождению, - отрицательный результат теста на беременность
		 Надлежащая контрацепция в ходе исследования (для женщин, способных к деторождению, и их половых партнеров)
Если хо	тя бы 1	ответ НЕТ пациент не может быть включен в исследование
Да	Нет	
		 Наличие любых клинических признаков псориатического артрита (артрит, энтезит, дактилит, спондилит) по оценке врача-ревматолога к моменту включения в исследование
		 Наличие псориатического артрита по критериям CASPAR (2006) к моменту включения в исследование или диагноз псориатического артрита, установленный и зафиксированный ранее в медицинской документации.
		 Другие формы псориаза, кроме блящечной (например, эритродермический, каплевидный, пустулезный, ятрогенный псориаз)
		 Лечение метотрексатом, циклоспорином, ретиноидами или другими системными препаратами или фототерапией в течение последних 30 дней до момента скрининга.
		• Предшествующее применение любых генно-инженерных биологических препаратов классов ингибиторов ФНО, ингибиторов интерлейкинов и таргетных синтетических противовоспалительных препаратов (тофацитиниб, апремиласт, барицитиниб, упадацитиниб и др.).
		• Наличие заболеваний кожи, отличных от псориаза (например, экземы),
		которые могут помещать оценке состояния больного псориазом. • Беременность или лактация (кормление грудью).
		• Соматические заболевания (включая метаболические, гематологические, неврологические, эндокринные, инфекционные заболевания, а также заболевания печени, почек, легких, сердца, сосудов или желудочнокишечного тракта), которые значимо снижают иммунитет пациента и/или подвергают пациента возможному риску при применении иммуномодуляторов.
		 Активная системная инфекция в течение последних двух недель (за исключением ОРВИ) до скрининга или любые инфекции, которые регулярно рецидивируют.
		• Активный и латентный туберкулез на момент скрининга или в анамнезе в течение последних 3 лет.

Да	Нет	
		 Положительный результат анализа на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или гепатита В или С, в том числе в анамнезе.
		 Лимфопролиферативные заболевания или любые другие злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе в течение последних 5 лет (за исключением базальноклеточного рака или старческого кератоза после радикального излечения без признаков рецидива в течение последних 12 недель до скрининга).
		 Гиперчувствительность к компонентам препаратов, применяющихся в терапии, в анамнезе.
		• Злоупотребление наркотическими веществами или алкоголем в анамнезе в течение последних 6 месяцев.
		 Планируемое применение живой вирусной или живой бактериальной вакциной, в том числе ослабленной, в ходе периода апробации или в течение 6 недель до включения в нее.
		 Наличие подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (результаты ПЦР (мазок из рото/носоглотки) и/или положительный тест на антитела IgM)

Если ответ ДА пациент не может быть включен в исследование

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТ	ОМ			
Доза препарата	МГ			
	Торговое название	Доза	Единицы измерения	Способ введения
				li .
нежелательные яв.	ЛЕНИЯ			
Возникали ли нежелательн ДА	HET			
Если «Да», заполните Форм	— лу регистрации Нежелательных Я	Івлений		
Возникали ли серьезные не ДА	желательные явления?			
Если «Да», заполните Форм	лу регистрации Серьезных Нежел	ательных Явл	ений	
Дата следующего визита	//20			
ПОДПИСЬ ИССЛЕДОВА	ТЕЛЯ			
/				
Подпись	Ф.И.О	/	/ 20	

Приложение 2 к Протоколу клинической апробации Клиническая апробация метода предотвращения развития псориатического артрита с помощью терапии препаратом нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом и факторами риска развития артрита

Приложение 2. Форма репортирования о серьезном нежелательном явлении.

Учреждение						
з чреждение здравоохранени	Инициалы	Возраст	Пол	Дата	Дата	
Я	пациента			начала НЯ	окончания	
Описание					КН	
нежелательного						
явления						
Меры,						
предпринятые						
по лечению НЯ						
Меры,						
предпринятые в						
отношении						
исследуемого						
препарата	THE THE					
Соответствует ли НЯ	-Да - Нет					
критериям						
серьезного НЯ?						
(подчеркнуть						
нужное)						
Связано ли НЯ	-Да - Нет					
c						
приемом						
исследуемого						
препарата?						
(подчеркнуть						
нужное)						
Исход НЯ	выздоровление					
(подчеркнуть нужное)	без последствий					
пужноеј	выздоровление с					
	последствиями НЯ					
	продолжается					
	смерть пациента					

Торговое название JIC	Показания к назначению ЛС	Режим приема ЛС	Путь введения ЛС	Дата начала приема ЛС	Дата окончания приема ЛС

Шкала утомляемости FACIT (версия 4)

Ниже приведён список утверждений, которые, по мнению людей, страдающих тем же заболеванием, что и Вы, являются существенными. Обводя кружком одну цифру в каждой строке, пожалуйста, укажите, насколько каждое из нижеприведённых утверждений отражает Вашу ситуацию за последние 7 дней.

		совсем нет	немного	уме- ренно	сильно	очень сильно
HI7	Я чувствую себя утомлённым(-ой)	0	1	2	3	4
HI12	Я чувствую слабость во всём теле	0	1	2	3	4
An1	Я чувствую себя вялым(-ой)	0	1	2	3	4
An2	Я чувствую себя усталым(-ой)	0	1	2	3	4
An3	Из-за усталости мнс трудно приняться за что-либо	0	1	2	3	4
An4	Из-за усталости мне трудно закончить начатые дела	0	1	2	3	4
An5	У меня есть силы	0	1	2	3	4
An7	Я в состоянии заниматься своими обычными делами	0	1	2	3	4
An8	Я нуждаюсь в дневном сне	0	1	2	3	4
An12	Из-за усталости я не ем	0	1	2	3	4
An14	Мне нужна помощь в обычных делах	0	1	2	3	4
An15	Меня расстраивает то, что из-за усталости я не могу делать то, что хотел(-а) бы	0	1	2	3	4
An16	Из-за усталости я вынужден(-а) меньше		,	_		•
	общаться с людьми	0	1	2	3	4

Russian Copyright 1987, 1997

Согласие

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научноисследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической апробации «Клиническая апробация метода предотвращения псориатического развития артрита C помощью терапии препаратом нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом и факторами риска развития артрита в сравнении с традиционной системной терапией и фототерапией.» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А Насоновой

д.м.н., профессор

А.М. Лила

26 февраля 2021