

Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, тел. +7(985)766-34-90, e-mail: alekatya@yandex.ru.
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Персонализированная бустерная иммунизация пациентов с юношеским артритом (ЮА) в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами на основе анализа иммунологического ответа, динамики показателей активности и предикторов обострения заболевания с целью повышения качества медицинской помощи детям с ЮА и профилактики пневмококковой инфекции».
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	285

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 44 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 22 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России, д.м.н., профессор



А.П. Фисенко

«25» февраля 2021 г.

Протокол клинической апробации

метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод)

Персонализированная бустерная иммунизация пациентов с юношеским артритом (ЮА) в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами на основе анализа иммунологического ответа, динамики показателей активности и предикторов обострения заболевания с целью повышения качества медицинской помощи детям с ЮА и профилактики пневмококковой инфекции.

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

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

Алексеева Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. ревматологическим отд. ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

В рамках клинической апробации будет проводиться персонифицированная бустерная иммунизация пациентов с юношеским артритом (Код по МКБ10-М08) в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами на основе анализа иммунологического ответа, динамики показателей активности и предикторов обострения заболевания в целях профилактики инфекционных осложнений и повышения качества оказания им медицинской помощи.

В настоящее время иных методов профилактики инфекционных осложнений у данной группы пациентов не разработано, данный метод также не включен в клинические рекомендации и не применяется в практическом здравоохранении РФ.

Клиническая эффективность и безопасность метода оценена в ряде исследований, представленных в разделе 8 настоящего протокола.

Цель клинической апробации данного метода – подтверждение эффективности (клинической и клинико-экономической) применения данного метода.

Цель внедрения метода в практическое здравоохранение - повышение качества медицинской помощи детям с юношеским артритом (Код по МКБ10- М08) за счет снижения риска инфекционных осложнений в условиях вторичного иммунодефицита, развившегося на фоне применения иммунодепрессанта метотрексата и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), вызванных пневмококковой инфекцией, повышения приверженности лечению, достижения стойкой ремиссии заболевания и предотвращения прогрессирования инвалидизации.

В клиническую апробацию планируется включить 285 детей с юношеским артритом, соответствующих критериям включения, указанным в п.13 протокола.

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

Юношеский артрит (ЮА) (Код МКБ10 – M08) – хроническое заболевание со сложным иммуноагрессивным патогенезом, характеризующееся поражением суставов, широкого спектра тяжелых внесуставных проявлений (кардит, пневмонит, полисерозит, увеит, гемофагоцитарный синдром), развитием полиорганной недостаточности, слепоты, деструкции соединительной ткани суставов, неуклонно прогрессирующим течением, приводящее к ранней инвалидизации, социальной, психологической и профессиональной дезадаптации пациентов, снижению качества жизни детей и их семей.

По данным официальной статистики общая численность детей в возрасте от 0 до 17 лет с юношеским артритом и ревматоидным артритом (серонегативным и серопозитивным) в Российской Федерации составляет 22174; общая заболеваемость - 62,3 на 100 000, первичная заболеваемость - 16,2 на 100 000, инвалидность 1,8 – на 10000 детского населения.

Юношеский артрит – это заболевание с неблагоприятным прогнозом. В случае поздней диагностики и неадекватной терапии у 50% детей необратимые изменения в суставах и инвалидность развиваются уже в течение первых 5 лет болезни. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов в протоколы лечения ЮА изменило прогноз этого тяжелого заболевания. Высокая эффективность ГИБП обеспечивает высокое качество жизни детей и их семей, психологическую, социальную и профессиональную адаптацию пациентов с ЮА. Проведенные фармако-экономические

исследования, показали значительный потенциал при применении ГИБП у детей с юношеским артритом с точки зрения экономической эффективности для общества [1].

Достижение терапевтического эффекта зависит от приверженности терапии противоревматическими препаратами. Применение иммунодепрессантов и ГИБП должно быть длительным и постоянным, так как перерывы в лечении, особенно в первые два года, как правило, приводят к обострению заболевания и его прогрессированию, а повторное назначение препарата не всегда сопровождается первоначальным эффектом. Одной из причин прекращения лечения являются инфекционные осложнения, которые развиваются у детей с ЮА в условиях лечения иммунодепрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами. Учитывая, что у большинства пациентов с ЮА иммуносупрессивные препараты и ГИБП применяются в течение длительного времени, риск развития инфекционных осложнений и тяжесть их течения увеличиваются [20].

На фоне лечения иммунодепрессантами и ГИБП одними из самых частых являются осложнения, вызванные пневмококковой инфекцией (синуситы, отиты, пневмонии, септицемия, воспаление подкожной клетчатки - целлюлит и др.), которые в большинстве случаев сопровождаются прекращением противоревматической терапии и назначением антибактериальных препаратов. Частое назначение антибиотиков сопровождается неуклонным ростом антибиотикорезистентности бактерий, что приводит к значительным сложностям лечения инфекций у данной категории пациентов [21]. Выходом из создавшегося положения является вакцинация детей с ЮА против пневмококковой инфекции.

Вакцинация детей с ЮА против пневмококка позволяет снизить число инфекционных осложнений, повысить приверженность лечению

иммунодепрессантами и ГИБП, и тем самым уменьшить клиническое и экономическое бремя, вызванное инфекцией [2]. Высокая приверженность лечению иммунодепрессантами и ГИБП у детей с ЮА также обеспечивает снижение прямых медицинских затрат за счет уменьшения частоты обострений, числа госпитализаций, затрат на лечение осложнений, а также косвенных затрат, которые несет государство в связи с оплатой листов временной нетрудоспособности, выплатой пенсий и пособий, а также упущенного вклада в ВВП [3,4].

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

В настоящее время иных методов профилактики инфекционных осложнений у данной группы пациентов не разработано, данный метод также не включен в клинические рекомендации и не применяется в практическом здравоохранении РФ.

По результатам клинической апробации будет апробирована и внедрена в практическое здравоохранение стратегия персонифицированной бустерной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с ЮА в условиях проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии.

Несмотря на то, что дети с юношеским артритом постоянно получают иммунодепрессанты и/или генно-инженерные биологические препараты нередко в сочетании с глюкокортикостероидными гормонами и имеют высокий риск развития пневмококковой инфекции, в Национальном календаре профилактических прививок не предусматривается бустерная вакцинация от пневмококка этого контингента пациентов в возрасте от 2-х до 18 лет.

Национальный календарь профилактических прививок в Российской Федерации в соответствии с Приказом Минздрава России №125н от

21.03.2014 г. (с изменениями от 24 апреля 2019 г.) включает обязательную иммунизацию вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, детей в возрасте от 2-х мес до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также лиц старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких.

Вакцинация против пневмококковой инфекции для детей из группы высокого риска проводится по следующей схеме: первичная иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, и дополнительное введение вакцины для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, что составляет приблизительно 90% или больше серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые инфекции в развитых и развивающихся странах, с интервалом не менее 8 недель (Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2012) [18].

Несмотря на то, что дети с юношеским артритом постоянно получают иммуносупрессивные препараты и ГИБП, в группу высокого риска они не включены и соответственно не вакцинируются от пневмококка в обязательном порядке.

В настоящее время назрела необходимость разработки и внедрения в практическое здравоохранение вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с ЮА, основанной на достижениях современной биомедицинской науки и практики здравоохранения, что и определило цель проведения клинической апробации.

Внедрение бустерной стратегии персонифицированной иммунизации детей с юношеским артритом в возрасте от 2 до 18 лет позволит уменьшить частоту инфекционных осложнений, в том числе фатальных, в условиях длительной иммуносупрессии, частоту назначения антибактериальных препаратов, отмен

противоревматических препаратов и обострений заболевания, обеспечит повышение приверженности лечению и тем самым значительное улучшение качества оказания медицинской помощи детям с юношеским артритом.

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

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

Возможные известные и потенциальные риски применения метода:

- Лихорадка;
- Нежелательные реакции в месте введения (эритема, местное уплотнение, болезненность, чувствительность, отек, прилив тепла);
- Аллергические реакции.

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

1. Потапчик, Е. Г., Попович, Л. Д., Малиевский, В. А. Оценка экономической целесообразности инвестиций в программу раннего выявления и лечения юношеского (ювенильного) артрита. Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». – М. : Изд. Дом Высшей школы экономики, 2015.– 40 с.

2. Haasis MA, Ceria JA, Kulpeng W, Teerawattananon Y, Alejandria M3. Do Pneumococcal Conjugate Vaccines Represent Good Value for Money in a Lower-Middle Income Country? A Cost-Utility Analysis in the Philippines. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7): e0131156. doi: 10.1371/journal.pone.0131156. eCollection 2015.
3. Ряженев В.В., Горохова С.Г., Волкова Е.Р. фармакоэкономический анализ различных стратегий монотерапии с использованием генно-инженерных биологических препаратов у российских пациентов с ревматоидным артритом. *фарматека*. 2015. № 7 (300). с. 56-60.
4. Куликов А.Ю., Почуприна А.А., Голтни. Фармакоэкономическая оценка применения абатацепта в сравнении с адалимумабом на основе анализа "затраты-эффективность" у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. *Фарматека*. 2015. (300).
5. Приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014 г. "О внесении изменений и дополнений в приказ Минздрава России от 27.06.2001 г. №229 "О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям
6. Costello R, Winthrop KL, Pye SR, Brown B, Dixon WG. Influenza and Pneumococcal Vaccination Uptaking Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Immunosuppressive Therapy in the UK: A Retrospective Cohort Study Using Data from the Clinical Practice Research Datalink. *PLoS One*. 2016 Apr 20;11(4):e0153848. doi: 10.1371/journal.pone.0153848. eCollection 2016 (импакт-фактор 2,806).
7. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Aug;16(8):431. doi: 10.1007/s11926-014-0431-x. Review (импакт-фактор 2,865).
8. Баранов А.А. Педиатрия. Клинические рекомендации. // «Геотар-Медиа» 2009г. Стр. 387-420.

9. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:2256–63
10. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; №14(1): С.78-94
11. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):648-57. doi: 10.3899/jrheum.130945. Epub 2014 Mar 1. (импакт-фактор 4,818).
12. Steinberg AD. Management of systemic lupus erythematosus. In: Kelley WN, Harris Jr ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of rheumatology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989. p. 1130
13. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Kozuru H, Jiuchi Y, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Takahi K, Yoshizawa S, Kawabe Y, Suenaga Y, Ozawa T, Hamada N, Komiya Y, Matsui T, Furukawa H, Oishi K. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 10;17:357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3. (импакт-фактор 3,980).
14. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246. Review. (импакт-фактор 4,713).
15. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, Rubins JB. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with

- rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15;34(2):147-53. Epub 2001 Dec 4. (импакт-фактор 1,4).
16. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1362-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658. Epub 2013 Jan 23. (импакт-фактор 9,27).
17. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S, Roll P, Scharbatke EC, Ostermeier E, Voll RE, Schäfer A, Tony HP. Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1533-9. doi: 10.1007/s00296-011-1808-z. Epub 2011 Feb 15. (импакт-фактор 2,214).
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:394–5.; Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:944–7
19. Nagel J, Geborek P, Saxne T, Jönsson G, Englund M, Petersson IF, Nilsson JÅ, Kapetanovic MC. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):271-9. doi: 10.3109/03009742.2014.984754. Epub 2015 Feb 6. (импакт-фактор 2,307).
20. Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Ломакина О.Л., Кащенко Е.М., Карасёва А.В. Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка: обзор международного опыта. *Вопросы современной педиатрии* 2017;16(1):24-28. (импакт-фактор 0,748).
21. Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Маянский Н.А., Ткаченко Н.Е., Зубкова И.В., Новикова Д.А., Калюжная Т.А., Шахтагинская Ф.Ч., Гайворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. Опыт вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с ювенильным идиопатическим артритом с частыми

- респираторными инфекциями на фоне терапии метотрексатом. Педиатрическая фармакология.2017;14(4):287-293. (импакт-фактор0,626).
- 22.Алексеева Е.И., Солошенко М.А., Дворянская Т.М., Ломакина О.Л., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карасёва А.В. Эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом: предварительные результаты проспективного открытого исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):142-147. DOI:10.15690/vsp.v16i2.1715 (импакт-фактор 0,748).
- 23.Griffiths UK, (2013). Cost-Effectiveness of Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine in Low- and Middle-Income Countries: Regional Analysis and Assessment of Major Determinants. Journal of Pediatrics, 2013, 163(1 Suppl):S50–S59.e9.(импакт-фактор 2,307).
- 24.Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Междисциплинарное учебное пособие для врачей / под редакцией академика РАН, профессора Н.И. Брико. – Москва, 2017.: с.80
- 25.Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020., (2017) Ozawa S1, Clark S2, Portnoy A3, Grewal S4, Stack ML5, Sinha A6, Mirelman A7, Franklin H6, Friberg IK8, Tam Y2, Walker N2, Clark A9, Ferrari M10, Suraratdecha C11, Sweet S12, Goldie SJ12, Garske T13, Li M14, Hansen PM15, Johnson HL14, Walker D16.
- 26.Nagel J. Pneumococcal vaccination in inflammatory rheumatic disease. Antibodyresponse and protection against infections. Lund: Lund University, Faculty of Medicine; 2018/
- 27.Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2014; 66:990–7.10.1002/acr.2228; Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis 2014;1./)

28. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1.
29. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine* 2015;94:e21844;
30. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1362–6; Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015;74:818–22;
31. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015;17.10.1186/s13075-015-0863-3),
32. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – a longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2015;17.10.1186/s13075-015-0663910.1186/s13075-015-0663-9).
33. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1289–91.,
34. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, et al. Longterm efficacy of an antipneumococcal polysaccharide vaccine among patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2016;43:267–72.10.3899/jrheum.150397
35. Rákóczi Éva, Perge B, Végh E, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine* 2016;83:675–9;

36. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordström I, et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2017;35:903–8.
37. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2017;44:1794–803
38. Furer V, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;0:1–14. doi:10.1136/annrheumdis-2019

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Отсутствуют.

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: практическое применение метода персонифицированной бустерной иммунизации, у пациентов с ЮА в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами для подтверждения доказательств его эффективности (клинической и клинико-экономической).

Задачи

1. Оценить клиническую эффективность (частоту, структуру, длительность инфекционных осложнений, частоту назначения антибиотиков и отмены противоревматических препаратов) метода персонифицированной бустерной иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции у пациентов с юношеским артритом в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами. Метод сравнения: сравнительное проспективное наблюдение за вакцинированными (n=285) и не вакцинированными (n=285) пациентами с ЮА.

2. Оценить иммуногенную эффективность вакцины для профилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ЮА в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами.
3. Провести анализ безопасности персонифицированной бустерной иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ЮА в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами.
4. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода персонифицированной бустерной иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ЮА в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами и метода сравнения (см. задачу 1).

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Ювенильный артрит является наиболее распространенной хронической ревматической болезнью в детском возрасте и определяется как артрит, дебютирующий в возрасте до 16 лет, присутствующий в течение как минимум 6 недель при отсутствии других причин заболевания [6,7].

В лечении ЮА основное место занимают препараты, влияющие на иммуноагрессивные механизмы развития болезни: иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты [6,8].

У пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих иммунодепрессанты, имеется повышенный риск смертности от инфекционных осложнений, в среднем он выше в 2-4 раза по сравнению с общей популяцией [9,10]. Инфекция является основной причиной смертности

у этой группы пациентов, пневмония – причиной летальных исходов у 15-25% больных [11, 17, 19].

Генно-инженерные биологические препараты с одной стороны позволяют добиться ремиссии, но с другой стороны также увеличивают риск развития инфекционных осложнений [10,12,27].

Ревматоидный артрит у взрослых, системная красная волчанка, юношеский артрит считаются дополнительными факторами риска развития пневмококковой инфекции [27,28].

Риск развития заболеваний легких пневмококковой этиологии у пациентов с ревматическими болезнями значительно выше, чем в популяции, что связано с особенностями патогенеза, применением глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и ГИБП.

Исследования, проведенные в США, показали, что причиной госпитализации более, чем у одной трети пациентов с ревматоидным артритом составила пневмония [27].

Учитывая все вышеизложенное, мировое ревматологическое сообщество пришло к выводу о необходимости вакцинации против пневмококка пациентов с ревматическими болезням в условиях иммуносупрессивной и биологической терапии.

Был проведен ряд исследований иммуногенной и клинической эффективности различных вакцин против пневмококковой инфекции.

В настоящее время для вакцинации против пневмококка применяются две вакцины: вакцина, содержащая капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, и вакцина, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*.

Исследование иммуногенной и клинической эффективности пневмококковой вакцины, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, у детей с ЮА и взрослых, больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат и или его сочетание с ГИБП, показал, что риск развития пневмонии у не вакцинированных пациентов составлял 9,7, а также высокую иммуногенную

эффективность вакцинации у пациентов с РА, ЮА [6,8], а также со спондилоартритом [27,29].

В исследованиях длительной иммуногенной эффективности вакцинации пневмококковой вакциной, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, у пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат и генно-инженерные биологические препараты, показал, что протективный уровень антител к пневмококку в сыворотке крови сохранялся в течение 7 лет [33,34].

Иммуногенность и безопасность пневмококковой вакцины, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, у пациентов с РА оценивались в ряде исследований [35,36].

Во всех исследованиях была установлена высокая иммуногенность вакцины и безопасность.

В настоящее время Центры контроля за заболеваемостью и профилактики, а также Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней рекомендует поэтапную вакцинацию по бустерной стратегии против пневмококковой инфекции вакциной, содержащей полисахариды 13 серотипов пневмококка и вакциной, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, с промежутком не менее 8 недель детям, взрослых старше 65 лет и лиц с повышенным риском развития пневмококковой инфекции [18].

В рандомизированном контролируемом исследовании оценивался серологический ответ через 16-24 недель после двухэтапной вакцинации от пневмококковой инфекции у взрослых пациентов с РА. Было показано, что адекватный ответ достигли 87% и 94% пациентов, получавших ГИБП и иммунодепрессанты, соответственно. Введение только вакцины, содержащей капсулярные полисахариды к 13 серотипам пневмококка, не сопровождалось адекватным ответом [37,38].

Учитывая необходимость проведения профилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ревматическими болезнями в условиях лечения иммунодепрессантами и ГИБП, в 2019 году Европейская лига ревматологических ассоциаций (EULAR) утвердила новые клинические рекомендации по вакцинации взрослых пациентов с ревматическими болезнями, в том числе от пневмококковой инфекции [38].

Одним из постулатов рекомендации является проведение вакцинации от пневмококка большинству пациентов с ревматическими болезнями, в том числе с воспалительными заболеваниями суставов, для снижения риска развития пневмококковой инфекции.

Учитывая, что иммунизация пневмококковой вакциной, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, повышает эффективность иммунизации вакциной, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, обеспечивает расширение спектра серотипов пневмококка, против которых вырабатываются защитные антитела, а также создает активацию клеток памяти и сопровождается формированием более стойкого иммунитета, в соответствии с рекомендациями EULAR вакцинация должна быть этапной и проводится путем введения вакцины, содержащей капсулярные полисахариды к 13 серотипам пневмококка и вакцины, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, не менее чем через 8 недель.

Вакцинация может проводиться как до назначения метотрексата и/или ГИБП, так и на фоне лечения противоревматическими препаратами [38].

В Российской Федерации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» было проведено уникальное проспективное когортное исследование эффективности и безопасности иммунизации против пневмококковой инфекции вакциной, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, у 100 пациентов с юношеским артритом без системных проявлений с контрольной группой; 50 пациентов были вакцинированы в фазе ремиссии ЮА, на фоне

лечения метотрексатом или растворимым рецептором к ФНО альфа этанерцептом, 50 детей – иммунизировались в активной фазе болезни, до назначения метотрексата или этанерцепта [20, 21, 22].

В результате исследования установлено, что длительная терапия иммунодепрессантом метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом, растворимым рецептором к ФНО альфа этанерцептом значительно повышает частоту развития острых инфекционных осложнений, назначения антибиотиков и индекс заболеваемости, что сопровождается отменой противоревматических препаратов и снижением приверженности лечению у пациентов с ЮА.

Иммунизация вакциной, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, обеспечила формирование оптимального иммунологического ответа у пациентов с ЮА вне зависимости от фазы заболевания и противоревматической терапии. Защитный уровень анти-SPP IgG-антител был достигнут у 84% и 92% пациентов, иммунизированных в фазе ремиссии ЮА, на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом, соответственно; у 88% и 96% пациентов, вакцинированных в фазе обострения заболевания, до назначения противоревматических препаратов, и у 96% детей контрольной группы.

Выраженность вакцинального ответа у пациентов в фазе лекарственной ремиссии ЮА зависела от длительности противоревматической терапии: чем дольше дети лечились метотрексатом ($r = - 0,876$) и этанерцептом ($r = - 0,776$), тем ниже был сывороточный уровень анти-SPP IgG-антител через 4 недели после вакцинации. Снижение уровня иммунного ответа наблюдался при применении противоревматических препаратов более 8 месяцев.

Иммунизация вакциной, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, пациентов с ЮА без системных проявлений обеспечила достоверное снижение частоты инфекционных осложнений,

индекса заболеваемости, частоты назначения антибиотиков в условиях проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии, а также повышение приверженности лечению, что проявлялось значимым снижением частоты отмены метотрексата и этанерцепта.

Вакцинация против пневмококка пациентов с ЮА продемонстрировала безопасность вне зависимости от фазы заболевания и применения противоревматических препаратов. Нарастания клинических и лабораторных показателей активности, а также предикторов обострения заболевания (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100) у детей иммунизированных как в стадии лекарственной ремиссии, так и в активной фазе болезни - до инициации противоревматической терапии не зарегистрировано.

Результаты проведенных исследований показали, что пациенты с юношеским артритом, постоянно получающие иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты, которые также являются селективными иммунодепрессантами и вызывают вторичное иммунодефицитное состояние, относятся к группе повышенного риска развития инвазивной пневмококковой инфекции.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

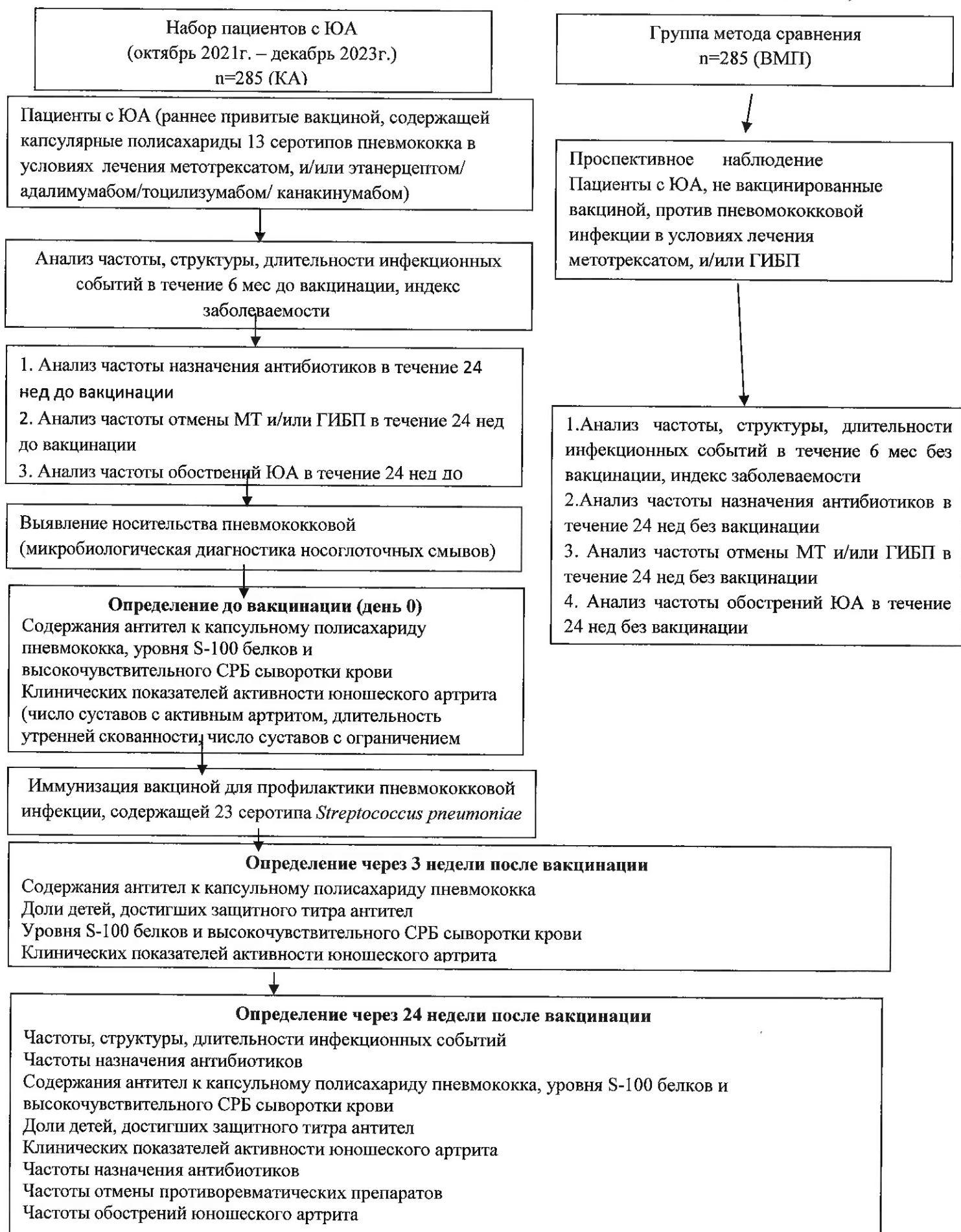
12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации:

1. Основной параметр, оцениваемый в ходе клинической апробации – достижение защитного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка

2. Дополнительные параметры
 - 2.1. Содержание антител к капсульному полисахариду пневмококка
 - 2.2. Частота, структура, длительность инфекционных событий
 - 2.3. Частота назначения антибиотиков
 - 2.4. Частота отмены противоревматических препаратов
 - 2.5. Частота обострений ЮА
 - 2.6. Индекс заболеваемости
 - 2.7. Уровень S-100 белков и высокочувствительного СРБ сыворотки крови
 - 2.8. Клинические показатели активности юношеского артрита (число суставов с активным артритом, длительность утренней скованности, число суставов с ограничением функции, наличие системных проявлений, увеита, оценка активности болезни врачом по ВАШ, оценка состояния здоровья пациентом/родителями по ВАШ)
 - 2.9. Основные показатели жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), оценка поражения органа зрения, слуха, центральной нервной системы.
3. Оценка лабораторных показателей: общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, уровень ферритина, уровень иммуноглобулинов крови, содержание антител к антигенам ядра клетки и ДНК; антистрептолизина-О в сыворотке крови; РФ, анти-ССР в крови; уровень С3, С4 фракции комплемента; СРБ в сыворотке крови.

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



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

День 0

1. Определение частоты, структуры, длительности инфекционных осложнений, индекса заболеваемости, частоты назначения антибиотиков, отмены противоревматических препаратов и обострений ЮА в течение 24 нед до вакцинации; клинических и лабораторных показателей активности ЮА; фонового уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка, уровня S-100 белков и высокочувствительного СРБ сыворотки крови методом иммуноферментного анализа.

2. Иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, будет проводиться однократно в дозе (по 0,5 мл) внутримышечно на фоне терапии основного заболевания метотрексатом и/или этанерцептом, или адалимумабом, или тоцилизумабом, или канакинумабом.

День 0-7

Оценка безопасности иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, регистрация вакцинальных реакций немедленного и замедленного типа.

День 21 день после вакцинации

1. Оценка иммуногенной эффективности иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*: определение уровня АТ к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови, доли детей, которые достигли защитного уровня антител к пневмококку в сыворотке крови, доли детей, у которых уровень антител к пневмококку превышает в 2 раза исходное значение

2. Оценка безопасности иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*: определение уровня предикторов обострения/повышения активности ЮА - белка S-100 и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; клинических и лабораторных показателей активности ЮА.

3. Проведение коррекции терапии (по показаниям): повышение дозы метотрексата и/или «переключение» на другой ГИБП пациентам с ЮА в активной стадии болезни.

24 неделя после вакцинации

1. Оценка иммуногенной эффективности иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*: определение уровня АТ к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови, доли детей, которые достигли защитного уровня антител к пневмококку в сыворотке крови, доли детей, у которых уровень антител к пневмококку превышает в 2 раза исходное значение.

2. Определение клинической эффективности иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*: частоты, структуры, длительности инфекционных осложнений, индекса заболеваемости, частоты назначения антибиотиков, отмены противоревматических препаратов и обострений ЮА в течение 24 нед после вакцинации

3. Оценка безопасности иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*: определение уровня предикторов обострения/повышения активности ЮА - белка S-100 и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; клинических и лабораторных показателей активности ЮА

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

Исследование будет проводиться в течение 3-х лет (2021-2023гг.).
Состоит из следующих этапов:

1 Этап. Отбор пациентов, госпитализированных в специализированное ревматологическое отделение. Обследование пациентов в соответствии с разделом 12.5. Вакцинация пациентов. Определение вакцинального ответа на иммунизацию вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*: (уровень антител к капсульному полисахариду пневмококка), и предикторов обострения заболевания - определение уровня S-100 белков и высокочувствительного СРБ сыворотки крови, оценка переносимости вакцинации и ее влияния на клинические проявления ЮА (срок первичной госпитализации до 22 дней).

2 Этап. Наблюдение за пациентами, оценка эффективности и безопасности вакцинации и противоревматической терапии через 6 месяцев (пациенты будут госпитализироваться через 6 мес. после вакцинации на срок от 1 до 5 дней).

Продолжительность наблюдения одного пациента в рамках КА – 6 месяцев
27 дней

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

Визит	Первый		Второй
	Нулевая	Третья	Двадцать четвертая
Анамнез заболевания	X		
Оценка сопутствующей патологии	X		X
Анализ частоты, структуры и длительности инфекционных событий в течение 6 мес.	X		X
Анализ частоты назначения антибиотиков в течение 6 мес.	X		X
Анализ частоты отмены метотрексата в течение 6 мес.	X		X
Анализ частоты отмены ГИБП в течение 6 мес.	X		X
Анализ частоты обострений заболевания на фоне отмены противоревматических препаратов в течение 6 мес.	X		X
Выявление носительства пневмококковой инфекции (микробиологическая диагностика отделяемого из носоглотки)	X		X
Оценка критериев включения/исключения	X		
Определение уровня S-100 белков и высокочувствительного СРБ сыворотки крови	X	X	X
Определение содержания антител к капсульному полисахариду пневмококка и менингококку	X	X	X
Основные показатели жизнедеятельности организма	X	X	X
Лабораторные исследования (общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический)	X	X	X
Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК;	X		X

антистрептолизина-О в сыворотке крови			
Определение иммуноглобулинов, РФ; СРБ в сыворотке крови	X	X	X
Определение уровня ферритина в крови	X	X	X
Определение прокальцитонина крови	X	X	X
Вакцинация	X		
Оценка переносимости вакцинации		X	
Оценка эффективности лечения метотрексатом и/или ГИБП по педиатрическим критериям АКР, критериям неактивного заболевания/ремиссии С. Wallace	X		X
Эхокардиография	X		
Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	X		X
Оценка безопасности вакцинации и противоревматической терапии		X	X

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

13. Критерии включения пациентов.

- Подписанное информированное согласие родителей пациентов и детей в возрасте старше 15 лет на проведение клинической апробации «Персонафицированная бустерная иммунизация пациентов с юношеским артритом (ЮА) в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами на основе анализа иммунологического ответа, динамики показателей активности и предикторов обострения заболевания с целью повышения качества медицинской помощи детям с ЮА и профилактики пневмококковой инфекции».

- Пациенты в возрасте от 2 до 18 лет.
- Подтвержденный диагноз юношеского артрита по критериям МКБ10- (M08) и критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology).
- Иммуносупрессивная и/или генно-инженерная биологическая терапия: метотрексатом и/или этанерцептом, или адалимумабом, или тоцилизумабом, или канакинумабом.
- Пациенты, вакцинированные вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, более чем за 8 нед. до включения в клиническую апробацию.

14. Критерии не включения пациентов.

- 1) Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в клинической апробации согласно клинической оценке врача, любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению вакцинных препаратов.
- 2) Текущее инфекционное заболевание, том числе туберкулез.
- 3) Неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов.
- 4) Нарушение функции печени с уровнем печеночных аминотрансфераз, превышающим норму более чем в 2 раза.
- 5) Социальные причины или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
- 6) Отсутствие вакцинации 13ПКВ.
- 7) Беременность, роды, период грудного вскармливания
- 8) Психические расстройства

9) Заключение под стражу, отбытие наказания в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

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

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

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия – стационарные (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение) и амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения).

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Наименование	Кратность	Код МУ
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1	B01.046.001
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	1	B01.046.002
Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный	1	B01.040.001

Эхокардиография	2	A04.10.002
Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	2	A04.16.001
Общий (клинический) анализ крови развернутый	3	B03.016.003
Анализ крови биохимический (основные показатели)	3	B03.016.004
Клинический анализ мочи	2	B03.016.006
Бактериологическое исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	2	A26.01.001
Иммуноферментный анализ с определением содержания антител к капсульному полисахариду пневмококка	3	
Иммуноферментный анализ с определением уровня высокочувствительного С-реактивного белка сыворотке крови	3	A09.05.009
Иммуноферментный анализ с определением уровня белка S-100 сыворотке крови	3	A09.05.219
Определение антител к антигенам ядра клетки и ДНК	3	A12.06.010.002
Определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	2	A12.06.015
Определение ревматоидного фактора в крови	2	A12.06.019
Определение уровня иммуноглобулинов в крови (общий IG G, A, M)	2	A09.05.054.002, 03,04
Определение уровня ферритина в крови	3	A09.05.076
Взятие крови из вены	3	A11.12.009
Катетеризация периферической вены	2	A11.12.002
Внутримышечная/подкожная инъекция	4	A11.02.002
Внутривенное вливание капельное	3	A11.12.003
Пребывание в палате III категории (1 койко/место в сутки)	27	B05.070.048
Ежедневный осмотр врачом-ревматологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	27	B01.040.003

Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра перед вакцинацией	1	B01.031.001.014
Пребывание сопровождающего лица пациента (1 сутки)	27	B05.070.057

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

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация и дозировка	МНН, способ введения	Частота приема	Продолжительность приема
Аналоги фолиевой кислоты в средних возрастных дозировках	Метотрексат, в/м или п/к	1 раз в нед	24 недели
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в средних возрастных дозировках	Адалимумаб, п/к (40мг/0,8 мл) 40мг/0,4 мл	1 раз в 2 нед	24 недели
	Этанерцепт, п/к	1 раз в нед	24 недели
Ингибиторы интерлейкина ИЛ6 в средних возрастных дозировках	Тоцилизумаб, в/в – 200 мг	1 раз в 2 нед	24 недели
Ингибиторы интерлейкина ИЛ6	Тоцилизумаб, в/в – 80 мг	1 раз в 2 нед	24 недели
Ингибиторы интерлейкина ИЛ1 в средних возрастных дозировках	Канакинумаб, п/к	1 раз в 4 нед	24 недели
Вакцина (вакцина для профилактики пневмококковых инфекций) 1 доза		Однократно	

Перечень используемых биологических материалов. Нет
Наименования используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество	Источник сведений
1	Бинт нетканый, нестерильный	1	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr
2	Перчатки хирургические нитриловые, неопудренные	11	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr
3	Пробирка для сбора образцов крови не вакуумная ИВД, с EDTA	3	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr
4	Набор для сбора образцов мочи ИВД	1	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr
5	Контейнер для сбора мочи для анализа	1	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr
6	Держатель пробирки для забора крови, одноразового	3	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr

	использования		
7	Игла для забора крови	3	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr
11	Игла-бабочка венозная/набор	3	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr
12	Салфетка антисептическая	3	https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr

VII. Оценка эффективности метода

В 2021 г. будет предоставлен промежуточный отчет №1, включающий результаты обследования и вакцинации 30 пациентов.

В 2022 г. будет предоставлен промежуточный отчет №2, включающий результаты обследования и вакцинации 140 пациентов и анализ эффективности и безопасности вакцинации 30 пациентов, включенных в 2020 г.

В 2023 г. будет предоставлен промежуточный отчет №3, включающий результаты обследования и вакцинации 115 пациентов, и будет предоставлен окончательный отчет, включающий результаты анализа эффективности и безопасности вакцинации 285 пациентов.

19. Перечень показателей эффективности.

- Основной показатель: достижение защитного уровня антител на 21 день 24 нед. после иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*.

Дополнительные показатели эффективности включают:

- Достижение защитного уровня антител на 21 день после иммунизации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*.
- Эффективность вакцинации (измеряемая как повышение сывороточного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка >2 раза по сравнению с фоновым значением)
- Отсутствие инфекционных событий на 24 недели после иммунизации
- Отсутствие назначения антибактериальных препаратов на 24 недели после иммунизации
- Отсутствие прерывания терапии метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами на 24 недели после иммунизации
- Отсутствие обострения заболевания на фоне отмены противоревматических препаратов

Индивидуальная эффективность терапии будет оцениваться по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям неактивной болезни/ремиссии С. Wallace

Критерии эффективности АКРпеди включают следующие показатели:

- число суставов с активным артритом
- число суставов с нарушением функции
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ
- глобальную оценку активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы)
- оценку пациентом или его родителем общего самочувствия по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы)
- функциональную способность по вопроснику СНАQ

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не

менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя. Целевым показателем эффективности проводимой терапии будут считаться достижение стадии неактивной болезни/ фармакологической ремиссии в соответствии с критериями С. Wallace.

Статус неактивной болезни регистрируется исходя из следующих критериев:

- отсутствие суставов с активным артритом
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозитов, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии
- отсутствие активного увеита
- нормальные значения СОЭ и (или) СРБ
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ)
- длительности утренней скованности менее 15 минут.

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

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

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

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Критерии дополнительной ценности включают:

- динамику клинических показателей активности
- определение предикторов обострения заболевания (уровня S-100 белков и высокочувствительного СРБ сыворотки крови)
- учет вакцинальных реакций у всех пациентов

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

На каждого пациента, включенного в клиническую апробацию, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов через 21 день и 24 нед от момента включения пациента в клиническую апробацию.

Годы	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Число пациентов, включенных в исследование	30	140	115

В 2021 г. планируется включить 30 пациентов. У пациентов будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели активности заболевания, предикторы обострения, частота, структура и длительность инфекционных событий, частота назначения антибактериальных препаратов, отмен метотрексата и/или ГИБП, обострения заболевания. Будут определены фоновые значения сывороточного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка и менингококку, уровень S-100 белков и высокочувствительного СРБ сывотки крови. Будет проведена иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae* продолжена или проведена коррекция терапии метотрексатом и/или ГИБП. Эффективность и безопасность вакцинации будут проанализированы через 21 день и 24 нед. В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №1. В 2022 г. в клиническую апробацию планируется включить 140 пациентов. У пациентов будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели активности заболевания, предикторы обострения, частота, структура и длительность инфекционных событий, частота назначения антибактериальных препаратов, отмен метотрексата

и/или ГИБП, обострения заболевания. Будут определены фоновые значения сывороточного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка и менингококку, уровень S-100 белков и высокочувствительного СРБ сыворотки крови. Будет проведена иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции й, продолжена или проведена коррекция терапии метотрексатом и/или ГИБП. Эффективность и безопасность вакцинации будут проанализированы через 21 день и 24 нед.

Также будет оцениваться эффективность и безопасность вакцинации и таргетной генно-инженерной терапии через 24 нед. после вакцинации у 30 пациентов с ЮА, включенных в Клиническую апробацию в 2021 г.

В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №2.

В 2023 г. планируется включить 115 пациентов. У пациентов также будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели активности заболевания, предикторы обострения, частота, структура и длительность инфекционных событий, частота назначения антибактериальных препаратов, отмен метотрексата и/или ГИБП, обострения заболевания. Будут определены фоновые значения сывороточного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка и менингококку, уровень S-100 белков и высокочувствительного СРБ сыворотки крови. Будет проведена иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae* eпродолжена или проведена коррекция терапии метотрексатом и/или ГИБП. Эффективность и безопасность вакцинации будут проанализированы через 21 день и 24 нед.

Также будет оцениваться эффективность и безопасность вакцинации и таргетной генно-инженерной терапии через 24 нед. после вакцинации у 170 пациентов с ЮА, включенных в клиническую апробацию в 2021 и 2023гг.

В конце года будет предоставлен окончательный отчет на 285 пациентов с ЮА.

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.

Все статистические тесты будут проводиться с использованием двусторонних критериев с уровнем достоверности 0.05. Все значения p будут рассчитаны с точностью 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие суммарные статистические параметры: размер выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, квартили, минимальное и максимальное значения. Для категориальных переменных будут приведены число и процент пациентов в каждой категории.

Для оценки изменений будет использован критерий Стьюдента для парных значений. В качестве подтверждающего метода может быть использован непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал. Если будут необходимы групповые сравнения, для непрерывных переменных сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнения категориальных переменных будут проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, а также с использованием критерия Крускала-Виллиса (или подобного критерия) для упорядоченных категорий.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной

эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода – 285 пациентов.

Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования:

- Статистическая гипотеза – превосходства.
- Ожидаемая эффективность применения метода – 96%
- Ожидаемая эффективность применения метода сравнения (отсутствия профилактики) – 88%
- Уровень ошибки 1 рода (альфа-ошибки) = 0,05
- Уровень статистической мощности = 90%
- Процент потенциального выбывания пациентов – 20%
- Расчеты произведены с использованием калькулятора расчета мощности <https://sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет финансовых затрат производится на основании стандартов специализированной медицинской помощи детям с юношеским артритом (M08) и юношеским артритом с системным началом (M08.2). Также расчет учитывает фактические расходы при двух госпитализациях пациента (первичной и повторной).

Финансовые затраты включают в себя расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, прочие выплаты, приобретение расходных материалов, медицинского инструментария, прочих материальных запасов, расходы на оплату стоимости инструментальных исследований, расходы на

оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества и прочих услуг.

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

Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) на 1 пациента:

Наименование	Стоимость 1-ой МУ, руб.	Кратность применения	Частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	2900	1	1	2900	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	2200	1	1	2200	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный	2900	1	1	2900	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Эхокардиография	3000	2	1	6000	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	5500	2	1	11000	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1050	3	1	3150	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ

Анализ крови биохимический (основные показатели)	4000	3	1	12000	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Клинический анализ мочи	850	2	1	1700	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Бактериологическое исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	1500	2	1	3000	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Иммуноферментный анализ с определением содержания антител к капсульному полисахариду пневмококка	865	3	1	2595	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Иммуноферментный анализ с определением уровня высокочувствительного С-реактивного белка сыворотке крови	865	3	1	2595	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Иммуноферментный анализ с определением уровня белка S-100 сыворотке крови	865	3	1	2595	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Определение антител к антигенам ядра клетки и ДНК	1200	3	1	3600	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	600	2	1	1200	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ

Определение ревматоидного фактора в крови	600	2	1	1200	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Определение уровня иммуноглобулинов в крови (общий Ig G, A, M)	1500	2	1	3000	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Определение уровня ферритина в крови	700	3	1	2100	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Взятие крови из вены	400	3	1	1200	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Катетеризация периферической вены	800	2	1	1600	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Внутримышечная/подкожная инъекция	200	4	1	800	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Внутривенное вливание капельное	750	3	1	2250	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Пребывание в палате III категории (1 койко/место в сутки)	1700	27	1	45900	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ

Ежедневный осмотр врачом-ревматологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1200	27	1	32400	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра перед вакцинацией	1500	1	1	1500	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Пребывание сопровождающего лица пациента (1 сутки)	1200	27	0,3	9720	Прейскурант платных медицинских и платных немедицинских (сервисных) услуг ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
Итого на 1 пациента:				159 105	

Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация и дозировка	МНН, способ введения	Частота приема лек. препарата	Стоимость 1 ед. лек. препарата, руб. (с НДС)	Общее кол-во ед. лек. препарата (на всех пациентов)	Сумма затрат на лек. препарат, руб. (с НДС)	Источник сведений о стоимости
Аналоги фолиевой кислоты в средних возрастных дозировках	Метотрексат, в/м или п/к	1 раз в нед.	1 330,51	70	93 135,70	http://grls.rosminzdrav.ru/
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в средних возрастных	Адалимумаб, п/к	1 раз в 2 нед.	44 995,34	20	899 906,80	http://grls.rosminzdrav.ru/
			47 750,32	4	191 001,28	

дозировках	Этанерцепт, п/к	1 раз в нед.	23 122,06	44	1 017 370,64	http://grls.rosminzdrav.ru/
Ингибиторы интерлейкина ИЛ6 в средних возрастных дозировках	Тоцилизумаб, в/в – 200 мг	1 раз в 2 нед.	20 137,62	57	1 147 844,34	http://grls.rosminzdrav.ru/
Ингибиторы интерлейкина ИЛ6	Тоцилизумаб, в/в – 80 мг	1 раз в 2 нед.	8 055,05	105	845 780,25	http://grls.rosminzdrav.ru/
Ингибиторы интерлейкина ИЛ1 в средних возрастных дозировках	Канакинумаб, п/к	1 раз в 4 нед.	584 014,94	17	9 928 253,98	http://grls.rosminzdrav.ru/
Вакцина, 1 доза	Вакцина для профилактики пневмококковых инфекций	Однократно	1 221,51	285	348 130,35	http://grls.rosminzdrav.ru/
Итого на 285 пациентов:					14 471 423,34	
Итого на 1 пациента:					50 776,92	

Расчет финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проведены в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015 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», с учетом прогнозного уровня инфляции на 2021-2023 гг.

**Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи
одному пациенту по протоколу клинической апробации**

«Персонализированная бустерная иммунизация пациентов с юношеским артритом (ЮА) в условиях лечения метотрексатом и/или генно-инженерными биологическими препаратами на основе анализа иммунологического ответа, динамики показателей активности и предикторов обострения заболевания с целью повышения качества медицинской помощи детям с ЮА и профилактики пневмококковой инфекции»

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 протоколу клинической апробации	97,2
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 протоколу клинической апробации	96,0
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)	36,6
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	24,3
Итого:	229,8

Общая стоимость апробации (285 пац.) – 65 493 000,00 руб., в том числе:

2021 г. (30 пац.) – 6 894 000,00 руб.

2022 г. (140 пац.) – 32 172 000,00 руб.

2023 г. (115 пац.) – 26 427 000,00 руб.

Директор ФГАУ «НМИЦЗД» Минздрава России
д.м.н. профессор

А.П. Фисенко

44

25 февраля 2021 г.

