

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

Наименование федеральной медицинской организации научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Адрес места нахождения организации	119991 Москва, Трубецкая ул., д.8
Контактные телефоны и адреса электронной почты	Главный врач Университетской детской клинической больницы Валиева С.И. Эл.почта: valieva_s_i@staff.sechenov.ru Телефон: 8-925-585-87-45
Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Метод лечения моноклональными антителами к интерлейкину-5 неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмы в сочетании с коморбидными заболеваниями у детей старше 6 лет»
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	30 пациентов: 2022 год – 15 пациентов; 2023 год – 15 пациентов

- Приложение:
1. Протокол клинической апробации на 31 л.
 2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 11 л.
 3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Ректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
академик РАН, профессор, д. м. н.



П.В.Глыбочко

Согласие на опубликование протокола клинической апробации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации «Метод лечения моноклональными антителами к интерлейкину-5 неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмы в сочетании с коморбидными заболеваниями у детей старше 6 лет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Ректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им.И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
академик РАН, профессор



П.В.Глыбочко

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

«Метод лечения моноклональными антителами к интерлейкину-5 неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмы в сочетании с коморбидными заболеваниями у детей старше 6 лет».

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Метод лечения моноклональными антителами к интерлейкину-5 неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмы в сочетании с коморбидными заболеваниями у детей старше 6 лет.

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991 Москва, Трубецкая ул., д.8

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

Глыбочко Пётр Витальевич - ректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Оптимизация терапии неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмы (J45.0) в сочетании с коморбидными заболеваниями с помощью назначения моноклональных антител к интерлейкину-5 для улучшения контроля заболевания, уменьшения объема сопутствующей терапии и улучшения качества жизни пациентов.
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем,	J45.0

связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Дети с 6 до 18 лет
<p>Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения</p>	<p>У пациентов с неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмой не удается добиться контроля заболевания, особенно при наличии коморбидных заболеваний (аллергического ринита, атопического дерматита, ожирения), что значительно увеличивает риск тяжелых обострений, госпитализаций и даже фатальной астмы[2-4]. В настоящее время для лечения подобных состояний используются высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с различными группами длительно действующих бронхолитиков. При неэффективности данной ступени терапии в детском возрасте до последнего времени использовался омализумаб (моноклональное антитело к IgE). Однако, имеются ограничения в назначении данного препарата (высокий уровень IgE, ожирение, нежелательные действия).</p> <p>Для лечения тяжелой эозинофильной астмы, начиная с 6-летнего возраста был одобрен новый препарат, нацеленный на интерлейкин (Ил)-5: меполизумаб. Предполагается, что назначение альтернативного генно-инженерного биологического препарата в рамках комплексного ведения больного с неконтролируемой бронхиальной астмой приведет к снижению прямых затрат по сравнению с продолжением высокодозной комбинированной базисной терапии пациентов, у которых до настоящего времени отсутствовали другие опции лечения, а также к уменьшению частоты обострений, госпитализаций, контроля сопутствующих аллергических заболеваний и улучшения качества жизни.</p>
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая

Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Терапия высокими дозами ИГКС в комбинации с бронхолитиками длительного действия
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Дети с 6 до 18 лет
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом КА)	Назначение средних/высоких доз ИГКС в комбинации с бронхолитиками длительного действия используются у большинства пациентов с бронхиальной астмой персистирующего среднетяжелого и тяжелого течения. Данный подход рекомендован в клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы (Клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2019 г. Электронный ресурс: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf . Дата доступа: 20-ФЕВ-2021) и осуществляется в рамках ОМС. По данным исследований, несмотря на проводимую терапию у 50% пациентов астма остается неконтролируемой, на что может влиять наличие коморбидных заболеваний (аллергического ринита, атопического дерматита, ожирения и т.д.)

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	1028,6 (дети 0-14лет) 2095,2 (дети 15-17лет)	1
Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет	127,3 на 100тыс. детского населения (0 – 14 лет, с диагнозом,	1

оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	установленным впервые в жизни) 177,9 (15 – 17 лет, с диагнозом, установленным впервые в жизни)	
Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Нет данных	
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	Нет данных	
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	Примерно от 2% до 5% детей с астмой имеют стойкие симптомы, повторные госпитализации по поводу обострений астмы, отсутствие занятий в школе и низкое качество жизни, несмотря на лечение оптимизированной терапией. Затраты на лечение тяжелой бронхиальной астмы составляют более 50% от затрат на лечение астмы в целом, это обусловлено более высокой частотой обострений и госпитализаций	5
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	В настоящее время у детей с неконтролируемым течением БА используется омализумаб (моноклональные антитела к IgE). Однако данный метод имеет ограничение (низкий или высокий уровень IgE, высокий ИМТ, нежелательные реакции на фоне терапии). Поэтому дети продолжают получать терапию высокими	2, 3, 4

	<p>дозами ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) в комбинации с длительно действующими бронхолитиками.</p>	
<p>Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации</p>	<p>Зарегистрированные в настоящее время генно-инженерные биологические препараты изучались только у пациентов, которые ранее не получали указанную терапию. В настоящее время нет опыта выбора назначения генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от фенотипа астмы (поздняя эозинофильная БА), и до последнего времени учитывалось лишь уровень IgE, что не позволяло назначить таргетную терапию пациентам с низким уровнем или гиперпродукцией IgE, а также высоким уровнем эозинофилии и наличия других аллергических заболеваний.</p>	3, 4, 5
<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p>	<p>комплексное ведение неконтролируемой персистирующей бронхиальной астмы приведет к снижению прямых затрат по сравнению с продолжением стандартной высокодозной комбинированной ингаляционной базисной терапии пациентов, у которых</p>	

	до настоящего времени отсутствовали другие опции лечения, а также к уменьшению частоты обострений, госпитализаций, контроля сопутствующих аллергических заболеваний и качества жизни	
--	--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Метод лечения моноклональными антителами к интерлейкину-5 неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмы в сочетании с коморбидными заболеваниями у детей старше 6 лет	
Страна-разработчик метода	Россия	
История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации	Ингибитор интерлейкина 5 (меполизумаб) представляет собой препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител (IgG1, каппа), избирательно связывающих интерлейкин-5 (ИЛ-5) человека. ИЛ-5 является основным цитокином, который отвечает за рост, дифференцировку, привлечение, активацию и выживание эозинофилов. Таким образом, меполизумаб	4, 6, 7

	<p>ингибирует биоактивность ИЛ-5, препятствуя его связыванию с альфа цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов. Это приводит к снижению продукции и выживаемости эозинофилов, препятствуя поддержанию эозинофилии крови и дыхательных путей, которая, нередко, характерна для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой Т2-эндотипа (как аллергического, так и неатопического генеза).</p>	
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>Данные о применении меполизумаба у детей с тяжелой бронхиальной астмой в условиях РКИ ограничены (всего 36 пациентов 6-12 лет)</p>	6, 7, 8
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>оптимизация схемы лечения в рамках комплексного ведения позволит не только воздействовать на один из фенотипов бронхиальной астмы у пациентов, для которых назначение омализумаба не представляется возможным или неэффективно, но и контролировать сопутствующие заболевания, в частности, аллергический ринит, атопический дерматит, полипозный риносинусит</p>	

Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	К недостаткам метода можно отнести высокую стоимость препарата	
---	--	--

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости и осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
1. местные реакции в месте инъекции	Легкая или умеренная	боль, эритема, припухлость, зуд и ощущение жжения.	У 8% по данным плацебо-контролируемых КИ	Первые 3 дня после введения препарата	Жалобы пациента, Визуальный
2. Головная боль	Легкая или умеренная	Головная боль	>1/10	24ч после введения	Жалобы пациента
3. Реакции гиперчувствительности (системные аллергические)	умеренная	Сыпь, крапивница, ангионевротический отек	$\geq 1/100$ и $< 1/10$	24ч после введения	Жалобы пациента, визуальный
4. Инфекционные и паразитарные заболевания	Легкая или умеренная	фарингит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	$\geq 1/100$ и $< 1/10$	В течение всего периода лечения	Жалобы пациента, визуальный, лабораторное подтверждение
5. Боль в спине	Легкая или умеренная	Боль в спине	$\geq 1/100$ и $< 1/10$	24ч после введения	Жалобы пациента

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. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистическая информация за 2017. [Электронный ресурс]. -Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). 2019; электронный ресурс: www.ginasthma.org.
3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0 Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. Коллектив авторов. 2019 г. Электронный

ресурс: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. Дата доступа: 20-ФЕВ-2021.

5.Licari, A., Manti, S., Castagnoli, R., Parisi, G. F., Salpietro, C., Leonardi, S., & Marseglia, G. L. (2019). Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Pediatric Drugs*. doi:10.1007/s40272-019-00345-7

6.Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала® (меполизумаб). ЛП-004794. Электронный ресурс: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43ea01c5-1ede-40eb-bad8-c2511fa54639&t= . Дата доступа: 29-ЯНВ-2020.

7.Gupta A, Pouliquen I, Austin D, et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatric Pulmonology*. 2019;1–11. <https://doi.org/10.1002/ppul.24508>

8.Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 1336-1342.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.005>

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. №433н "Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации", Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 916н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "пульмонология", клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2019г).

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода лечения моноклональными антителами к интерлейкину-5 неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмы в сочетании с коморбидными заболеваниями у детей старше 6 лет, не отвечающих на стандартную базисную терапию.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- 1.сравнить клиническую эффективность метода терапии моноклональными антителами к интерлейкину-5 у детей старше 6 лет с неконтролируемой бронхиальной астмой и коморбидными состояниями и метода сравнения (высокодозная терапия ИГКС в комбинации с длительно действующими бронхолитиками);
2. сравнить безопасность метода терапии моноклональными антителами к интерлейкину-5 у детей старше 6 лет с неконтролируемой бронхиальной астмой и коморбидными состояниями и метода сравнения (высокодозная терапия ИГКС в комбинации с длительно действующими бронхолитиками);
- 3.сравнить изменение качества жизни детей на методе терапии моноклональными антителами к интерлейкину-5 у детей старше 6 лет с неконтролируемой бронхиальной астмой и коморбидными состояниями и методе сравнения (высокодозная терапия ИГКС в комбинации с длительно действующими бронхолитиками)

4. проанализировать характер и частоту осложнений метода терапии моноклональными антителами к интерлейкину-5 у детей старше 6 лет с неконтролируемой бронхиальной астмой и коморбидными состояниями.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В соответствии с международными клиническими рекомендациями по лечению БА (GINA, пересмотр 2020 г) и Российскими клиническими рекомендациями по лечению БА (пересмотр 2019 г.) основными целями являются: достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени; минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии. У пациентов с трудно контролируемой БА рекомендуется проводить терапию, соответствующую 4–5 ступеням лечения БА. У пациентов с БА сопутствующие заболевания могут определять невозможность достижения контроля БА [2, 4].

В качестве дополнительной терапии к средним/высоким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) рекомендуется тиотропия бромид в виде жидкостного ингалятора. При неэффективности комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, у пациентов с предположительно эозинофильным воспалением рекомендовано назначение таргетной биологической терапии (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 3) [2, 4].

Терапия меполизумабом (анти-ИЛ-5, 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели) рекомендуется пациентами с эозинофильной БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл на момент начала терапии или ≥ 300 клеток/мкл наблюдавшееся в течение предыдущих 12 месяцев) и обострениями в анамнезе [2, 4]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1). Данный подход и будет реализован в рамках настоящей клинической апробации.

12. Основные и дополнительные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:

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

№	Параметр
1	частота тяжелых обострений БА* (кол-во/год)
2	изменение параметров тяжести бронхиальной астмы (пре-бронходилатационного значения ОФВ1, уровня FeNO, эозинофилов крови) на 12, 24 и 52-й неделе по сравнению с исходным значением
3	изменение тяжести течения коморбидных состояний (балльная оценка симптомов заболевания по сравнению с исходным значением)
4	Объем базисной терапии (количество препаратов, применяемых в отношении БА и сопутствующего заболевания)
5	Оценка контроля БА (валидизированные опросники)
6	Частота нежелательных явлений
7	Качество жизни пациента (с помощью валидизированного опросника)
	*тяжелое обострение БА – обострение потребовавшее госпитализации и/или назначение системных кортикостероидов и/или удвоение дозы базисной терапии ИГКС

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

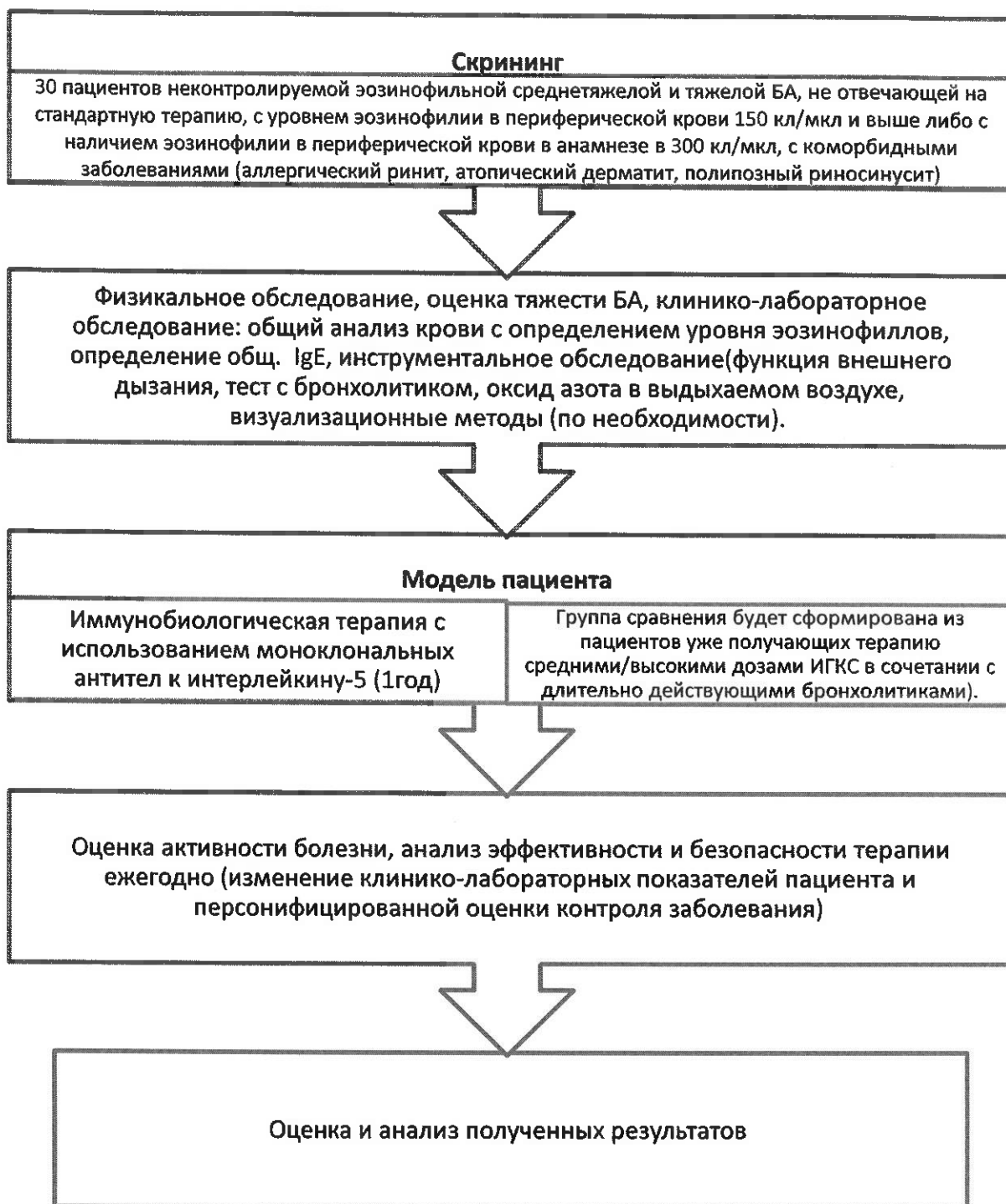
Планируемая длительность лечения – 12 месяцев.

Планируемая общая длительность апробации – 2 года.

Планируемое количество включенных больных – 30.

Предусмотрено: 1 группа 30 пациентов в возрасте 6 лет и старше с неконтролируемой эозинофильной бронхиальной астмой (БА) среднетяжелой и тяжелой тяжести, имеющих уровень эозинофилии в периферической крови 150 кл/мкл и выше либо с наличием эозинофилии в периферической крови в анамнезе в 300 кл/мкл, а также сопутствующие заболевания, такие как аллергический ринит, полипозный риносинусит, атопический дерматит. Группа сравнения будет сформирована из пациентов уже получающих терапию средними/высокими дозами ИГКС в сочетании с длительно действующими бронхолитиками). Пациенты, соответствующие критериям включения, будут обследованы на этапе скрининга для решения вопроса о необходимости пересмотра терапии и назначении терапии анти-ИЛ-5 (меполизумабом).

Оценка будет проводиться в соответствии с показателями, указанными выше.



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

У взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба п/к 1 раз каждые 4 недели; у детей в возрасте от 6 до 12 лет рекомендуемая доза составляет 40 мг меполизумаба п/к 1 раз каждые 4 недели.

Один флакон с препаратом предназначен для применения у одного пациента, неиспользованный остаток восстановленного раствора препарата подлежит уничтожению.
Введение дозы 100 мг

1. Для п/к введения предпочтительно использование полипропиленового шприца объемом 1 мл с одноразовой иглой калибром 21-27×0.5 дюйма (13 мм).

2. Непосредственно перед введением набирают в шприц 1 мл восстановленного раствора. Во время процедуры восстановленный раствор препарата встряхивать нельзя, поскольку это может привести к образованию пены или осаждению препарата.

3. Вводят п/к в область плеча, бедра или живота 1 мл раствора (эквивалентно 100 мг меполизумаба).

Введение дозы 40 мг

1. Для п/к введения предпочтительно использование полипропиленового шприца объемом 1 мл с одноразовой иглой калибром 21-27×0.5 дюйма (13 мм).

2. Непосредственно перед введением набирают в шприц 0.4 мл восстановленного раствора. Во время процедуры восстановленный раствор препарата встряхивать нельзя, поскольку это может привести к образованию пены или осаждению препарата. Оставшийся раствор утилизируют.

3. Вводят п/к в область плеча, бедра или живота 0.4 мл раствора (эквивалентно 40 мг меполизумаба).

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

Планируемая длительность лечения – 12 месяцев (52 недели).

Планируемая общая длительность исследования – 2 года.

I Этап. Период скрининга. Происходит отбор амбулаторных пациентов в соответствии с критериями включения и невключения.

II Этап. Период терапии – 52 недели. Промежуточные обследования и контроль эффективности и безопасности проводятся через 12, 24 и 52 недели.

III Этап. Завершение исследования – через 52 недели терапии пациенты заканчивают свое участие в исследовании, проводятся все применимые обследования, происходит контроль эффективности и безопасности, сравнение с группой сравнения. Пациенты продолжают лечение вне исследования по месту жительства в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Возможно досрочное прекращение участия в исследовании.

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

Процедуры	Скрининг	Визиты с промежуточным контролем				Внепла- новый визит ¹	Визит преждевр- еменного заверше- ния
	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4		
	День -13 - 0	День 1	Неделя 12±5дне й	Неделя 24±7дне й	Неделя 52±7дней		
Недели	-2-0	1	12	24	52		
Информированное согласие	+						
Оценка критериев включения, невключения	+	+					

¹ При наличии показаний может быть дополнительно выполнена любая из процедур исследования по решению Главного исследователя.

Сбор медицинского и фармакотерапевтического анамнеза	+						
Оценка сопутствующей терапии	+	+	+	+	+	+	+
Сбор демографических и антропометрических данных	+						
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+	+
Измерение основных показателей жизнедеятельности ²	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ крови ³	+		+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (креатинин, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ)	+				+		+
Определение уровня общего IgE в сыворотке крови ⁴	+		+	+	+		+
Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (панель аллерген-специфических IgE)	+				+		
Кожное аллергологическое тестирование	+				+		
Спирография	+	+	+	+	+	+	+
Включение в исследование		+					
Оценка уровня FeNO	+		+	+	+	+	+
Оценка АСТ	+		+	+	+	+	+
Оценка ACQ-5	+		+	+	+	+	+
Опросник по здоровью ребенка	+		+	+	+		+
Оценка сопутствующих заболеваний	+		+	+	+	+	+
Оценка нежелательных явлений		+	+	+	+	+	+

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Бронхиальная астма

² Будут измерены артериальное давление, пульс на лучевой артерии, частота дыхательных движений, температура тела.

³ Гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ.

⁴ Количественное определение уровня IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (МЕ/мл)

Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	J45.0
Пол пациентов	Женский, мужской
Возраст пациентов	Старше 6 лет
Другие дополнительные сведения	<ul style="list-style-type: none"> - Уровень эозинофилов в периферической крови 150 кл/мкл или 300 кл/мкл в анамнезе за последний год - Терапия: средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА + другие препараты (лейкотриены, теофиллины, тиотропиум) и/или системные глюкокортикостероиды (периодически) и/или с невозможностью назначения или неэффективностью препарата антител к IgE - Наличие коморбидного заболевания (аллергический ринит, атопический дерматит, ожирение, полипозный риносинусит) - Обязательное наличие одного из следующих событий в течение одного года до визита 1: <ul style="list-style-type: none"> - Минимум однократное применение системных стероидов (перорально или парентерально) при обострении астмы; - Госпитализация или обращение в отделение неотложной помощи по поводу обострения бронхиальной астмы. - ≥ 2 обострений БА, купированное удвоением дозы ИГКС базисной терапии
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Не соответствие критериям включения
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту.
3	Лица, страдающих психическими расстройствами.
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Острая фаза и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний
4	Индивидуальная непереносимость или гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам, входящих в состав применяемых препаратов
5	Любое клиническое состояние, которое, по мнению врача, не позволит безопасно выполнить протокол апробации
6	Беременность, период грудного вскармливания
7	Участие в других клинических исследованиях медицинских препаратов менее чем за 6 месяцев до начала исследования

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
---	-------------------------------	-------------------------------

1	Нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии	Каждый визит
2	Социальные или иные причины, препятствующие соблюдению назначенных процедур и визитов	Каждый визит
3	Отзыв информированного согласия на участие в клинической апробации	Каждый визит
4	Клинически значимое отклонение от протокола/нарушение протокола	Каждый визит

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма оказания медицинской помощи: плановая
(экстренная, неотложная, плановая)

Условия оказания медицинской помощи - амбулаторно

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
Этап скрининга				
1.1.	B01.037.001	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный у детей	1	Оценка критериев включения и невключения, подписание ИС
1.2	B01.037.001.s05	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный, доцент, зав.отд.	0,5	Оценка критериев включения и невключения, подписание ИС
1.3	A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях легких и бронхов	1	Оценка критериев включения
1.4	A01.09.002	Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов	1	Оценка критериев включения
1.5	A01.09.005	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	1	Оценка критериев включения
1.6	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	Исходное обследование
1.7	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	Исходное обследование
1.8	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	Исходное обследование
1.9	A09.05.054.001	Определение уровня общего ИГЕ	1	Исходное обследование
1.10	A09.05.118.s01	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в	1	Исходное обследование

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
		крови (панель аллерген-специфических IgE)		
1.11	A12.06.006	Накожные исследования реакции на аллергены	1	Исходное обследование
1.12	A12.09.002.001	Исследование спровоцированных дыхательных объемов (спирография) с применением лекарственных препаратов	1	Исходное обследование
1.13	A25.08.001	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	1	Определение необходимого лечения
1.14	A12.09.009	Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе	1	Исходное исследование
1.15	B01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный у детей	1	Оценка сопутствующей патологии
1.16	A09.05.041	Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови	1	Исходное обследование
1.17	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в	1	Исходное обследование
1.18	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	Исходное обследование
1.19	A09.05.021.s03	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	Исходное обследование
1.20	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	Исходное обследование
2. Этап лечения				
2.1	B01.037.002	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога повторный	2	Оценка терапии
2.2.	A01.09.002	Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов	2	Оценка терапии
2.3	A01.09.005	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	2	Оценка терапии
2.4	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	2	Обследование
2.5	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	2	Оценка эффективности
2.6	A09.05.054.001	Определение уровня общего ИГЕ	2	Промежуточное обследование
2.7	A12.09.002.001	Исследование спровоцированных дыхательных объемов (спирография) с применением лекарственных препаратов	2	Оценка эффективности
2.8	A25.08.001	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	2	Коррекция терапии
2.9	A12.09.009	Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе	2	Оценка эффективности
2.10	A11.01.002	Подкожное введение лекарственных препаратов	12	Проведение лечения
2.11	B01.028.002.s06	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	2	Оценка эффективности

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
3. Этап Завершения клинической апробации				
3.1	V01.037.002	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога повторный	1	Оценка терапии
3.2	A01.09.002	Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов	1	Оценка терапии
3.3	A01.09.005	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	1	Оценка терапии
3.4	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	Обследование
3.5	V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	Оценка эффективности
3.6	A09.05.054.001	Определение уровня общего ИГЕ	1	Промежуточное обследование
3.7	A12.09.002.001	Исследование спровоцированных дыхательных объемов (спирография) с применением лекарственных препаратов	1	Оценка эффективности
3.8	A25.08.001	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	1	Коррекция терапии
3.9	A12.09.009	Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе	1	Оценка эффективности
3.10	V01.028.002.s06	Прием (осмотр, консультация) врача-отоларинголога повторный	1	Оценка эффективности
3.11	A09.05.118.s01	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (панель аллерген-специфических IgE)	1	Оценка эффективности
3.12	A12.06.006	Накожные исследования реакции на аллергены	1	Оценка эффективности
3.13	V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	Заключительное обследование
3.14	A09.05.041	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	1	Заключительное обследование
3.15	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в	1	Заключительное обследование
3.16	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	Заключительное обследование
3.17	A09.05.021.s03	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	Заключительное обследование
3.18	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	Заключительное обследование

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в месяц	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Этап лечения								
1.1	Меполизумаб	п/к	40мг (6-12лет) 100мг (>12л)	1	52 недели	-	мг	Дополнительная терапия эозинофильной БА

Набор препаратов для медицинского применения (диагностические)

№	Наименование	Единицы измерения	Количество на апробацию (все пациенты)
1	Аллерген клеща домашней пыли D.pteronyssinus	флакон 4,5мл	2
2	Аллерген домашней пыли	флакон 4,5мл	2
3	Аллерген пера подушки	флакон 4,5мл	2
4	Аллерген кошки	флакон 4,5мл	2
5	Аллерген собаки	флакон 4,5мл	2
6	Аллерген шерсти овцы	флакон 4,5мл	2
7	Аллерген пыльцы березы	флакон 4,5мл	2
8	Аллерген пыльцы ольхи	флакон 4,5мл	2
9	Аллерген тимopheевки луговой	флакон 4,5мл	2
10	Смесь аллергенов пыльцы луговых трав	флакон 4,5мл	2
11	Смесь аллергенов пыльцы сорных трав	флакон 4,5мл	2

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Количество пациентов, получивших назначение
1	Перчатки смотровые/процедурные из полихлоропрена, неопудренные	20	30
2	Шприц общего назначения/в комплекте с иглой	14	30
3	бинт марлевый	0,1	30
4	салфетка стерильная	0,5	30
5	Салфетка спиртовая для инъекций	30	30
6	ланцет для прик-теста	20	30
7	Пробирки 4 мл с КЗ-ЭДТА для исследования цельной крови	4	30
8	Пробирки 9 мл, с активатором свертывания для исследования сыворотки	4	30

9	Пробирки 9мл вакуумные с активатором образования сгустка и гелем для получения сыворотки	4	30
10	Игла двусторонняя стандартная	4	30

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
отсутствие тяжелых обострений БА, приведших к госпитализации, назначению системных кортикостероидов, вызову бригады скорой медицинской помощи или удвоение дозы ИГКС базисной терапии
Снижение объема базисной терапии (дозы ИГКС и сопутствующих препаратов)
Улучшение контроля БА (нормализация ФВД, снижение признаков эозинофильного воспаления -показатели оксида азота, эозинофилы крови)
Сокращение обострений сопутствующих заболеваний

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Увеличение длительности ремиссии
2.	Сокращение пропусков школы в связи симптомами астмы
3.	Улучшение качества жизни пациента

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	отсутствие тяжелых обострений БА, приведших к госпитализации, назначению системных кортикостероидов, вызову бригады скорой медицинской помощи или удвоение дозы ИГКС базисной терапии	Регистрация в ИРК	52 недели от начала терапии
2.	Снижение объема базисной терапии (дозы ИГКС и сопутствующих препаратов)	Регистрация в ИРК	12, 24, 52 недели от начала терапии
3.	Улучшение контроля БА (нормализация ФВД, снижение признаков эозинофильного воспаления -показатели оксида азота, эозинофилы крови)	Осмотр Общий анализ крови Спирометрия Оксид азота в выдыхаемом воздухе	12, 24, 52 недели от начала терапии
4.	Сокращение обострений сопутствующих заболеваний	Балльная оценка симптомов Осмотр ЛОР аллергообследование	12, 24, 52 недели от начала терапии
5.	Увеличение длительности ремиссии	Регистрация в ИРК, опрос	12, 24, 52 недели от начала терапии
6.	Сокращение пропусков школы в связи симптомами астмы	Опросник по контролю астмы	12, 24, 52 недели от начала терапии
7.	Улучшение качества жизни пациента	Опросник по качеству жизни	12, 24, 52 недели от начала терапии

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.

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Статистический анализ будет проводиться с помощью специализированного программного обеспечения, выбор которого будет осуществлен на этапе подготовки плана статистического анализа.

Непрерывные (количественные) данные будут представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95 % доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума.

Качественные (порядковые и категориальные) данные будут представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95 % ДИ (если не указано иное). Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05.

Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом равенства/неравенства дисперсий).

Анамнез и нежелательные явления будут кодироваться с помощью классификатора MedDRA или аналогичного словаря (МКБ-10).

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.

Настоящее исследование является пилотным, ранее аналогичных исследований не проводилось, поэтому расчет выборки не проводился. Только у 2–5 % детей с бронхиальной астмой заболевание имеет тяжелую форму. По опыту рандомизированных клинических исследований меполизумаба, была использована методика частичной экстраполяции данных для обоснования показания применения у детей, поскольку не удалось набрать пациентов в детской популяции, и дети в возрасте 12-17 лет во всех исследованиях – 39 человек. Учитывая сложность в наборе пациентов с фенотипом эозинофильной БА, выборка в 30 человек является репрезентативной (подтверждено методикой расчета К.А.Отдельновой с ошибкой первого типа (альфа) равной 0,05 и статистической мощностью критерия 95%). Группу сравнения составят 30 пациентов (которые не будут финансироваться за счет средств, выделенных на апробацию).

Планируемое количество пациентов - 30 чел.: в 2022 г. - 15 человек исследуемая группа и 15 контрольная; в 2023 г. – 15 человек исследуемая группа и 15 контрольная.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг в соответствии с актуальным прейскурантом Учреждения (Приложение 1 к приказу 0823/Р от 25.09.2020), а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015 N 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Этап скрининга					
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный у детей	2000	1	2000	Прейскурант Сеченовского Университета
1.2	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный, доцент, зав.отд.	3500	0,5	1750	Прейскурант Сеченовского Университета
1.3	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях легких и бронхов	350	1	350	Прейскурант Сеченовского Университета
1.4	Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов	350	1	350	Прейскурант Сеченовского Университета
1.5	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	400	1	400	Прейскурант Сеченовского Университета
1.6	Взятие крови из периферической вены	400	1	400	Прейскурант Сеченовского Университета
1.7	Общий (клинический) анализ крови развернутый	800	1	800	Прейскурант Сеченовского Университета
1.8	Общий (клинический) анализ мочи	550	1	550	Прейскурант Сеченовского Университета
1.9	Определение уровня общего ИГЕ	700	1	700	Прейскурант Сеченовского Университета
1.10	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (панель аллерген-специфических IgE)	1400	1	1400	Прейскурант Сеченовского Университета
1.11	Накожные исследования реакции на аллергены	2000	1	2000	Прейскурант Сеченовского Университета

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.12	Исследование спровоцированных дыхательных объемов (спирография) с применением лекарственных препаратов	2000	1	2000	Прейскурант Сеченовского Университета
1.13	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	700	1	700	Прейскурант Сеченовского Университета
1.14	Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе	1000	1	1000	Прейскурант Сеченовского Университета
1.15	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный у детей	2500	1	2500	Прейскурант Сеченовского Университета
1.16	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	150	1	150	Прейскурант Сеченовского Университета
1.17	Определение активности аланинаминотрансферазы в	150	1	150	Прейскурант Сеченовского Университета
1.18	Исследование уровня глюкозы в крови	200	1	200	Прейскурант Сеченовского Университета
1.19	Исследование уровня общего билирубина в крови	150	1	150	Прейскурант Сеченовского Университета
1.20	Исследование уровня креатинина в крови	200	1	200	Прейскурант Сеченовского Университета
2.Наименование этапа					
2.1	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога повторный	1700	2	3400	Прейскурант Сеченовского Университета
2.2	Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов	350	2	700	Прейскурант Сеченовского Университета
2.3	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	400	2	800	Прейскурант Сеченовского Университета
2.4	Взятие крови из периферической вены	400	2	800	Прейскурант Сеченовского Университета
2.5	Общий (клинический) анализ крови развернутый	800	2	1600	Прейскурант Сеченовского Университета
2.6	Определение уровня общего ИГЕ	700	2	1400	Прейскурант Сеченовского Университета
2.7	Исследование спровоцированных дыхательных объемов (спирография) с применением лекарственных препаратов	2000	2	4000	Прейскурант Сеченовского Университета
2.8	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях	700	2	1400	Прейскурант Сеченовского Университета

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	нижних дыхательных путей и легочной ткани				
2.9	Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе	1000	2	2000	Прейскурант Сеченовского Университета
2.10	Подкожное введение лекарственных препаратов	450	12	5400	Прейскурант Сеченовского Университета
2.11	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	2000	2	4000	Прейскурант Сеченовского Университета
3. Этап завершения клинической апробации					
3.1	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога повторный	1700	1	1700	Прейскурант Сеченовского Университета
3.2	Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов	350	1	350	Прейскурант Сеченовского Университета
3.3	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	400	1	400	Прейскурант Сеченовского Университета
3.4	Взятие крови из периферической вены	400	1	400	Прейскурант Сеченовского Университета
3.5	Общий (клинический) анализ крови развернутый	800	1	800	Прейскурант Сеченовского Университета
3.6	Определение уровня общего ИгЕ	700	1	700	Прейскурант Сеченовского Университета
3.7	Исследование спровоцированных дыхательных объемов (спирография) с применением лекарственных препаратов	2000	1	2000	Прейскурант Сеченовского Университета
3.8	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	700	1	700	Прейскурант Сеченовского Университета
3.9	Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе	1000	1	1000	Прейскурант Сеченовского Университета
3.10	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	2000	1	2000	Прейскурант Сеченовского Университета
3.11	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (панель аллерген-специфических IgE)	1400	1	1400	Прейскурант Сеченовского Университета
3.12	Накожные исследования реакции на аллергены	2000	1	2000	Прейскурант Сеченовского Университета
3.13	Общий (клинический) анализ мочи	550	1	550	Прейскурант Сеченовского Университета

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
3.14	Определение активности аспартаминотрансферазы в крови	150	1	150	Прейскурант Сеченовского Университета
3.15	Определение активности аланинаминотрансферазы в	150	1	150	Прейскурант Сеченовского Университета
3.16	Исследование уровня глюкозы в крови	200	1	200	Прейскурант Сеченовского Университета
3.17	Исследование уровня общего билирубина в крови	150	1	150	Прейскурант Сеченовского Университета
3.18	Исследование уровня креатинина в крови	200	1	200	Прейскурант Сеченовского Университета

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел.	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	меполизумаб	52265.00	12	758887,8	30	22766634,0	ГРЛС

Набор препаратов для медицинского применения (диагностические)

№	Наименование	Единицы измерения	Стоимость 1шт, руб	Количество на 1 пациента	Стоимость, руб
1	Аллерген клеща домашней пыли D.pteronyssinus	флакон 4,5мл	4671,7	0,02	93,43
2	Аллерген домашней пыли	флакон 4,5мл	4671,7	0,02	93,43
3	Аллерген пера подушки	флакон 4,5мл	4671,7	0,02	93,43
4	Аллерген кошки	флакон 4,5мл	2964,5	0,02	59,3
5	Аллерген собаки	флакон 4,5мл	2964,5	0,02	59,3
6	Аллерген шерсти овцы	флакон 4,5мл	2964,5	0,02	59,3
7	Аллерген пыльцы березы	флакон 4,5мл	2875,4	0,02	57,5
8	Аллерген пыльцы ольхи	флакон 4,5мл	2875,4	0,02	57,5
9	Аллерген тимopheевки луговой	флакон 4,5мл	2875,4	0,02	57,5
10	Смесь аллергенов пыльцы луговых трав	флакон 4,5мл	3235,1	0,02	64,7
11	Смесь аллергенов пыльцы сорных трав	флакон 4,5мл	3235,1	0,02	64,7
	Итого				760,09

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Перчатки смотровые/процедурные из полихлоропрена, неопудренные	19,85	20	397,0	Росздравнадзор
2	Шприц общего назначения/в комплекте с иглой	5,62	14	78,68	Росздравнадзор
3	Бинт марлевый	34	0,1	3,4	Росздравнадзор
4	Салфетка стерильная	30	0,5	15	Росздравнадзор
5	Салфетка спиртовая для инъекций	47,29	30	1418,7	Росздравнадзор
6	Ланцет для прик-теста	11,66	20	234	Росздравнадзор
7	Пробирки 4 мл с КЗ-ЭДТА для исследования цельной крови	17,5	4	70,0	Росздравнадзор
8	Пробирки 9 мл, с активатором свертывания для исследования сыворотки	25,0	4	100,0	Росздравнадзор
9	Пробирки 9мл вакуумные с активатором образования сгустка и гелем для получения сыворотки	32	4	128,0	Росздравнадзор
10	Игла двусторонняя стандартная	15,20	4	60,8	Росздравнадзор

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 1087,624тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 30. Общая стоимость апробации составит 32628,72 тыс. руб. В том числе в 2022 г - 15 пациентов на сумму 16314,36 тыс. руб., в 2023 г – 15 пациентов на сумму 16314,36 тыс. руб.

Наименование затрат	Сумма, тыс. руб.
1. Затраты на оплату труда с начислением выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому случаю клинической апробации	200,53

2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому случаю клинической апробации	820,254
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, транспорт)	66,84
<i>4.1 В том числе затраты на оплату труда с начислением выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации</i>	20,0
Итого:	1087,624

Ректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им.И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
академик РАН, профессор



П.В.Глыбочко

Исследователь: _____

ВИЗИТ 0 (V0) – СКРИНИНГОВЫЙ ВИЗИТ

1. Дата Визита: _____

ДД/ММ/ГГГГ

2. Дата подписания Соглашения пациента на использование исследователем и / или раскрытие личных данных и/или данных о состоянии здоровья и дата подписания Информированного согласия: _____

ДД/ММ/ГГГГ

3. Критерии включения и невключения

Перед включением пациента в данное открытое исследование, пожалуйста, убедитесь, что пациент отвечает всем нижеперечисленным критериям включения:

- **Возраст**
- 1.Подтвержденный диагноз бронхиальной астмы (МКБ-10 J45.0) у детей в возрасте 6-17 лет, у которых диагноз был подтвержден не позднее 12 месяцев до включения в исследование
- Да Нет
- 2.Уровень эозинофилов в периферической крови 150 кл/мкл или 300 кл/мкл в анамнезе за последний год. Да Нет
- 3.Пациенты, которые используют высокие дозы ИГКС/ДДБА + другие препараты (лейкотриены, теофилины, тиотропиум) и системные глюкокортикостероиды (периодически) и/или с невозможностью назначения или неэффективностью препарата антител к IgE. Да Нет
- 4.Подписанное информированное согласие Да Нет
- 5.Обязательное наличие одного из следующих событий в течение одного года до визита 1:
 - - Минимум однократное применение системных стероидов (перорально или парентерально) при обострении астмы;
 - - Госпитализация или обращение в отделение неотложной помощи по поводу обострения бронхиальной астмы.
 - - ≥ 2 обострений БА, купированное удвоением дозы ИГКС базисной терапии.
- Да Нет
- и не отвечает нижеперечисленным критериям невключения:
- Индивидуальная непереносимость или гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам, входящих в состав применяемых препаратов; Да Нет
- Уровень эозинофилов крови ниже 150кл/мкл Да Нет
- Возраст старше 18 лет и младше 6 лет Да Нет
- Другие тяжелые состояния или обострение хронических заболеваний, препятствующих участию в клиническом исследовании Да Нет
- Беременность, период грудного вскармливания; Да Нет
- Наличие у пациента онкологического заболевания; Да Нет
- Участие в других клинических исследованиях медицинских препаратов менее чем за 6 месяцев до начала исследования; Да Нет
- Психические и неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности; Да Нет

- Нежелание или неспособность соблюдать визиты и процедуры клинической апробации. Да Нет
- Не получено согласие на передачу данных Да Нет
- Задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде лишения свободы, ареста, лишения свободы или административного ареста. Да Нет
- Военнослужащие Да Нет

4. Социально-демографические данные пациента

Пол: Мужской Женский

Раса: Белокожий
 Темнокожий
 Уроженец Азии
 Другое: _____

Дата рождения: _____
 ДД/ММ/ГГГГ

5. Данные антропометрии и физикального исследования

Рост: _____ см

Масса тела: _____ кг

АД: _____ мм.рт.ст

Пульс на лучевой артерии: _____ в минуту

ЧДД: _____ в минуту

Температура тела: _____ °С

Дыхание: _____ Хрипы: _____

6. Анамнез бронхиальной астмы и коморбидных заболеваний

Год, в котором был поставлен диагноз БА: _____; АтД (при наличии): _____
 АР (при наличии): _____

7. Лечение БА и коморбидных заболеваний

7.1 Предыдущее и настоящее лечение базисными и симптоматическими препаратами

*Самой высокой дозой считается самая высокая доза, когда-либо используемая во время лечения: она может представлять собой самую высокую суточную, недельную или месячную дозу, в зависимости от конкретного случая.

Торговое наименование	Дата начала	Дата завершения	Доза и частота дозирования
 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ	
Торговое наименование	Дата начала	Дата завершения	Самая высокая доза* (мг в сутки/неделю/месяц)

 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ
Торговое наименование	Дата начала	Дата завершения	Самая высокая доза* (мг в сутки/неделю/месяц)
 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ
Торговое наименование	Дата начала	Дата завершения	Самая высокая доза* (мг в сутки/неделю/месяц)
 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ
Торговое наименование	Дата начала	Дата завершения	Самая высокая доза* (мг в сутки/неделю/месяц)
 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ
Торговое наименование	Дата начала	Дата завершения	Самая высокая доза* (мг в сутки/неделю/месяц)
 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ

7.2 Проводимое в данный момент лечение

* Дозирование: общая доза (в мг) в сутки, неделю или месяц, в зависимости от конкретного случая.

Торговое наименование	Дата начала	Дата завершения	Дозирование* (мг в сутки/неделю/месяц)
 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ
Торговое наименование			
 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ
Торговое наименование			
 ММ/ГГГГ ММ/ГГГГ

8. Сопутствующие заболевания

1.1.1.1 Орган или система органов	Анамнез не имеет важного значения	В прошлом	В настоящем	Соответствующие подробности
Нарушения со стороны сердечнососудистой системы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Заболевания желудочно-кишечного тракта/печени	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Заболевания органов дыхания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Заболевания эндокринной системы/ метаболической системы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Заболевания мочеполовой системы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Гематологические нарушения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Неврологические заболевания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Психиатрические заболевания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Иммунологические заболевания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Заболевания опорно-двигательного аппарата	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Дерматологические заболевания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Неопластическое заболевание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Злоупотребление различными веществами	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Другое - указать:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

9. Оценка уровня контроля БА, качества жизни и индекса SCORAD (если применимо; у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и атопического дерматита)

Значение ACQ-5 в баллах: _____; значение AQLQ (S) в баллах: _____;

Значение индекса SCORAD в баллах (если применимо): _____

10. Результаты лабораторных исследований:

Гемоглобин: _____ г/л; эритроциты _____ $10^{12}/л$
 гематокрит _____; Тромбоциты: _____ $10^9/л$
 Лейкоциты: _____ $10^9/л$

Лейкоцитарная формула:

Нейтрофилы палочкоядерные _____%; Нейтрофилы сегментоядерные _____%;

Эозинофилы _____%; Абсолютное значение эозинофилов _____ клеток в мкл;

Базофилы _____%; Лимфоциты _____%; Моноциты _____%;

СОЭ: _____ мм/ч

C-реактивный белок: _____ мг/л или _____ (мг/дл)

Глюкоза _____ ммоль/л;

Общий белок _____ г/л

Общий билирубин _____ мкмоль/л

АЛТ: _____ Ед/л;

АСТ: _____ Ед/л

Креатинин _____ мкмоль/л

Общий IgE _____ МЕ/мл (либо укажите др. единицы измерения _____)

Специфические IgE к аллергенам клещей домашней пыли *D. pteronissinus* и *D. farinae* в сыворотке крови

Der p1 _____ кЕдА/л (килоединиц аллергена на литр);

Der p2 _____ кЕдА/л;

Der f1 _____ кЕдА/л;

Der f2 _____ кЕдА/л;

11.1 Другие клинически значимые изменения в Общем анализе крови

Нет

Да, если да, то указать

11.2 Другие клинически значимые изменения в Биохимическом анализе крови

Нет

Да, если да, то указать

11.3 Другие клинически значимые изменения в Общем анализе мочи

Нет

Да, если да, то указать

11.4 Тест на беременность:

12. Спирография:

До применения бронходилататора

ОФВ1: _____ мл и в % от должного значения _____

ОФВ1/ФЖЕЛ _____ и в % от должного значения _____

После бронходилатационного теста

ОФВ1: _____ мл и в % от должного значения _____

Изменение ОФВ1 в _____ мл и в % от исходного _____

(периодически) и/или с невозможностью назначения или неэффективностью препарата антител к IgE. Да Нет

- 4. Подписанное информированное согласие Да Нет
- 5. Обязательное наличие одного из следующих событий в течение одного года до визита 1:
 - - Минимум однократное применение системных стероидов (перорально или парентерально) при обострении астмы;
 - - Госпитализация или обращение в отделение неотложной помощи по поводу обострения бронхиальной астмы.
 - - ≥ 2 обострений БА, купированное удвоением дозы ИГКС базисной терапии.
- Да Нет
- и не отвечает нижеперечисленным критериям невключения:
 - Индивидуальная непереносимость или гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам, входящих в состав применяемых препаратов; Да Нет
 - Уровень эозинофилов крови ниже 150кл/мкл Да Нет
 - Возраст старше 18 лет и младше 6 лет Да Нет
 - Другие тяжелые состояния или обострение хронических заболеваний, препятствующих участию в клиническом исследовании Да Нет
 - Беременность, период грудного вскармливания; Да Нет
 - Наличие у пациента онкологического заболевания; Да Нет
 - Участие в других клинических исследованиях медицинских препаратов менее чем за 6 месяцев до начала исследования; Да Нет
 - Психические и неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности; Да Нет
 - Нежелание или неспособность соблюдать визиты и процедуры клинической апробации. Да Нет
 - Не получено согласие на передачу данных Да Нет
 - Задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде лишения свободы, ареста, лишения свободы или административного ареста. Да Нет
 - Военнослужащие Да Нет

4. Данные антропометрии и физикального исследования

Рост: _____ см

Масса тела: _____ кг

АД: _____ мм.рт.ст

Пульс на лучевой артерии: _____ в минуту

ЧДД: _____ в минуту

Температура тела: _____ °C

Дыхание: _____ Хрипы: _____

6. Изменения в терапии астмы (были/не были)

7. Оценка уровня контроля БА, качества жизни и индекса SCORAD (если применимо; у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и атопического дерматита) (если не проводилась на В0)

Значение ACQ-5 в баллах: _____; значение AQLQ (S) в баллах: _____;

Значение индекса SCORAD в баллах (если применимо): _____

8. Тест на беременность:

9. Спирография:

До применения бронходилататора

ОФВ1: _____ мл и в % от должного значения _____

ОФВ1/ФЖЕЛ _____ и в % от должного значения _____

После бронходилатационного теста

ОФВ1: _____ мл и в % от должного значения _____

Изменение ОФВ1 в _____ мл и в % от исходного _____

ОФВ1/ФЖЕЛ _____ и в % от должного значения _____

Другие показатели спирографии:

Пациент проведено введение меполизумаба в дозе _____

Нежелательные явления _____

Приверженность терапии:

Пациент регулярно использует противоастматические препараты

Да

Нет; указать разницу _____

Следующий визит _____.

Врач-исследователь _____ / _____ / _____ / _____ / 20 г.

ВИЗИТ (лечения)

Дата визита _____ / _____ / 20__ г.

История обострения астмы (было/не было с прошлого визита): _____

Оценка терапии астмы (были/не были изменения с прошлого визита): _____

Оценка терапии сопутствующих заболеваний (были/не были изменения с прошлого визита): _____

Оценка наличия обострения астмы (на момент визита): _____

Значение индекса SCORAD в баллах (если применимо): _____

Тест на беременность:

Результаты лабораторных исследований:

Гемоглобин: _____ г/л; эритроциты _____ $10^{12}/л$

гематокрит _____; Тромбоциты: _____ $10^9/л$

Лейкоциты: _____ $10^9/л$

Лейкоцитарная формула:

Нейтрофилы палочкоядерные _____%; Нейтрофилы сегментоядерные _____%;

Эозинофилы _____%; Абсолютное значение эозинофилов _____ клеток в мкл;

Базофилы _____%; Лимфоциты _____%; Моноциты _____%;

СОЭ: _____ мм/ч

С-реактивный белок: _____ мг/л или _____ (мг/дл)

Глюкоза _____ ммоль/л;

Общий белок _____ г/л

Общий билирубин _____ мкмоль/л

АЛТ: _____ Ед/л;

АСТ: _____ Ед/л

Креатинин _____ мкмоль/л

Общий IgE _____ МЕ/мл (либо укажите др. единицы измерения _____)

Специфические IgE к аллергенам клещей домашней пыли *D. pteronissinus* и *D. farinae* в сыворотке крови

Der p1 _____ кЕдА/л (килоединиц аллергена на литр);

Der p2 _____ кЕдА/л;

Der f1 _____ кЕдА/л;

Der f2 _____ кЕдА/л;

Другие клинически значимые изменения в Общем анализе крови

Нет

Да, если да, то указать

Другие клинически значимые изменения в Биохимическом анализе крови

Нет

Да, если да, то указать

Другие клинически значимые изменения в Общем анализе мочи

Нет

Да, если да, то указать

Результаты кожного аллергологического тестирования с аллергенами клещей домашней пыли: Отрицательный

Положительный _____

Спирография:

До применения бронходилататора

ОФВ1: _____ мл и в % от должного значения _____

ОФВ1/ФЖЕЛ _____ и в % от должного значения _____

После бронходилатационного теста

ОФВ1: _____ мл и в % от должного значения _____

Изменение ОФВ1 в _____ мл и в % от исходного _____

ОФВ1/ФЖЕЛ _____ и в % от должного значения _____

Другие показатели спирографии:

Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе

FeNO: _____ ppb

Пациент проведено введение меполизумаба в дозе _____

Нежелательные явления

Приверженность терапии:

Пациент регулярно использует противоастматические препараты

Да

Нет; указать разницу _____

Следующий визит _____.

Врач-исследователь _____ / _____ / _____ / 20 ____ г.