

Протокол клинической апробации метода профилактики, лечения, диагностики и
реабилитации

Идентификационный № _____

Дата 19.02.2016

I. Паспортная часть

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

Метод лечения больных детей и взрослых с рефрактерной формой острой или хронической реакции трансплантат-против-хозяина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ингибиторами янус-киназы

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

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

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

Афанасьев Борис Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор,
директор НИИ Детской Онкологии, Гематологии и Трансплантологии им.
Р.М.Горбачевой, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

II. Обоснование клинической апробации

4. Аннотация метода

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) единственный радикальный метод лечения многих онкогематологических заболеваний, таких как миелодиспластический синдром и Rh-негативные миелопролиферативные заболевания, и некоторых незлокачественных врожденных заболеваний, таких как врожденные анемии, синдром Гурлера, врожденный остеопетроз. Кроме того, аллоТГСК позволяют улучшить результаты лечения многих других онкогематологических заболеваний высокого риска по сравнению со стандартной химиотерапией. Таким образом, спектр пациентов, которым показано выполнение аллоТГСК, достаточно широк. Тем не менее, использование данного метода значительно ограничено ввиду развития осложнений трансплантации, с которыми связана ранняя трансплантационная летальность и отдаленная инвалидизация пациентов. Ведущими среди осложнений являются острая и хроническая реакция трансплантат-против-хозяина (РТПХ). Пациенты с РТПХ, несмотря на ремиссию основного онкологического заболевания, требуют частых повторных госпитализаций, имеют низкий реабилитационный потенциал и низкую вероятность вернуться к трудовой деятельности.

Несмотря на современную профилактику, по нашим и литературным данным острая и хроническая РТПХ развивается приблизительно у 20-50% пациентов в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток, типа донора и режима

кондиционирования. До 50% из них эта реакция рефрактерна к терапии глюкокортикостероидами, и летальность в этой группе может составлять 30-50%. В качестве второй линии терапии используются антицитокиновые моноклональные антитела, экстракорпоральный фотоферез и инфузии мезенхимных клеток. Несмотря на использование подобных методов лечения, как острая, так и хроническая стероид-рефрактерная РТПХ у значительного числа больных может приводить к летальному исходу, который может быть связан как с прогрессией РТПХ, так и большим количеством тяжелых вторичных оппортунистических инфекций, которые могут возникать в течение нескольких лет после проведения иммуносупрессивного лечения.

В последнем мета-анализе проведенных исследований было показано, что ни один из существовавших методов лечения РТПХ второй линии не превосходит остальные в отношении общей 6-месячной выживаемости, так как все они в той или иной степени вызывают неспецифическую Т-клеточную деплецию и подавление не только РТПХ, но и противоинфекционного иммунитета. Соответственно, большая частота ответов по РТПХ приводит также к увеличению частоты оппортунистических инфекций.

Наиболее значимые результаты в области лечения РТПХ в последние годы связаны с применением ингибиторов JAK (янус-киназа)-сигнальной системы. По опубликованным результатам, руксолитиниб, первый зарегистрированный препарат из этой группы, показал крайне высокую частоту ответов, превышающую 80%, и крайне высокую выживаемость пациентов: 79% при острой и 97% при хронической форме РТПХ. Высокая эффективность этой группы препаратов связан с принципиально отличным от «классических» иммуносупрессоров механизмом действия. Ингибиторы янус-киназы, с одной стороны угнетают активацию и пролиферацию аллореактивных Т-лимфоцитов, которая происходит за счет JAK и STAT-сигнальных путей, а с другой стороны, снижают антиген-презентирующую функцию дендритных клеток. В результате блокируется РТПХ, и в то же время не происходит деплеции противоинфекционных популяций лимфоцитов. Еще одним немаловажным фактором клинической эффективности этой группы препаратов, является быстрая обратимость их ингибирующего действия на Т-клеток, которая происходит в течение 24 часов после отмены, что значительно снижает риск отсроченных оппортунистических инфекций.

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

АллоТГСК – единственный радикальный метод лечения ряда злокачественных и незлокачественных заболеваний у детей и взрослых, однако широкое применение данного метода лечения ограничено трансплантационной летальностью, основной причиной которой является острая РТПХ, и значительным снижением качества жизни у пациентов с рефрактерной формой хронической РТПХ. На основании имеющихся литературных данных, при использовании ингибитора JAK-сигнальной системы для лечения стероид-рефрактерной РТПХ, можно ожидать увеличение выживаемости пациентов на 30% по сравнению с существующими альтернативными методами лечения. Также ожидается улучшение качества жизни и потенциала к реабилитации в данной группе пациентов.

В соответствии с канонами лечения стероид-рефрактерной острой РТПХ, пациент должен находиться в палате с HEPA-фильтрацией воздуха, учитывая крайне высокий риск оппортунистических инфекций. Однако, прием JAK-ингибиторов не ассоциирован с настолько тяжелыми нарушениями противоинфекционного иммунитета, потому лечение может проводиться в обычном гематологическом отделении или амбулаторно. В России существует ограниченное количество отделений с HEPA-фильтрацией воздуха, поэтому доступность аллоТГСК для пациентов по данным Европейской Ассоциации по Трансплантации Костного Мозга (EBMT) в 6 раз меньше, чем в странах западной Европы и в 2 раза меньше, чем в странах восточной Европы. Отсутствие необходимости

длительной госпитализации пациентов со стероид-рефрактерной РТПХ в специализированные трансплантационные отделения, позволит использовать их потенциал для большего количества пациентов, которым показана аллотГСК.

В Российской Федерации отсутствуют фармакоэкономические данные о лечении рефрактерной РТПХ, тем не менее, на основании ряда работ в странах Европы и США, можно говорить о затратах более 2.1 млн рублей на пациента (стоимость лечение любой, в том числе стероид-чувствительной, РТПХ в США). Стоимость лечения стероид-рефрактерной РТПХ значительно выше. Высокая стоимость лечения обусловлена использованием иммуносупрессивных препаратов на основе моноклональных антител, необходимостью длительной госпитализации и лечения оппортунистических грибковых, бактериальных и вирусных инфекций. Не представляется возможным предполагать, что стоимость лечения в Российской Федерации будет значимо ниже, учитывая что основной вклад в затраты на лечение вносят оригинальные иммуносупрессивные и противомикробные препараты, не имеющие дженериков. Стоимость 3-месячного курса лечения зарегистрированным в России ингибитором янус-киназы, руксолитинибом, составит 792 тыс. рублей. Учитывая ожидаемое значимое сокращение оппортунистических инфекций и стоимости сопроводительной терапии, внедрение данного метода лечения позволит сократить расходы системы здравоохранения в данной области. Кроме того, ожидаемый высокий реабилитационный потенциал пациентов, позволит сократить последующие социальные выплаты, связанные с инвалидностью.

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

Новизна метода основана на принципиально новом механизме действия ингибиторов янус-киназы, который не вызывает деплеции Т-лимфоцитов, что происходит при использовании классических иммуносупрессоров. Данная группа препаратов действует на JAK-STAT внутриклеточную сигнальную систему, за счет которой обеспечивается передача сигнала от рецепторов цитокинов, активация и пролиферация Т-лимфоцитов, прогрессирование РТПХ.

Если при общепринятых методах лечения стероид-рефрактерной РТПХ, неудачи лечения связаны как с отсутствием эффекта, так и с развитием тяжелых оппортунистических инфекций, то при использовании предлагаемого метода ожидается как значимое уменьшение инфекционных осложнений, так и большая вероятность получения клинического ответа со стороны РТПХ. Таким образом, ожидается значимое повышение выживаемости и качества жизни пациентов после аллотГСК, по сравнению с используемыми в настоящий момент стратегиями.

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

Частыми побочными эффектами являются анемия, тромбоцитопения, головокружение, головная боль, повышение трансаминаз, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, прибавка в весе, опоясывающий герпес, реактивация цитомегаловируса, запоры и артериальная гипертензия.

Учитывая, что апробация планируется при состоянии, ассоциированном с более чем 30% летальностью, вышеуказанные осложнения можно считать допустимыми. Кроме того большинство этих осложнений характерны для разных этапов аллотГСК, и успешно корректируются сопроводительной терапией.

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).

Zeiser R et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015 Oct;29(10):2062-8.
Импакт фактор: 10.431

Spoerl S et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3832-42.
Импакт фактор: 10.452

Lee SJ et al. Predicting costs of stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):64-71.
Импакт фактор: 18.443

Carniti C et al. Pharmacologic Inhibition of JAK1/JAK2 Signaling Reduces Experimental Murine Acute GVHD While Preserving GVT Effects. *Clin Cancer Res*. 2015 Aug 15;21(16):3740-9.
Импакт фактор: 8.193

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Апробацию планируется проводить в соответствии с протоколом клинической апробации, подлежащей клинической практике и нормативными требованиями. Протокол исследования рассмотрен и утвержден Проблемной комиссией №1 «Онкология и регенеративная медицина» ГБОУ ВПО ПСПбГМУ МЗ РФ от 22.01.2016 и одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ПСПбГМУ 28.02.16.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: улучшить результаты лечения стероид-рефрактерной РТПХ после аллотГСК за счет включения в программу лечения ингибитора янус-киназы.

Задачи:

- 1) Оценить клинический ответ РТПХ через 28, 56 и 84 дня от начала лечения на основании критериев Национального Института Здоровья США (NIH – National Institute of Health)
- 2) Оценить 6-месячную выживаемость
- 3) Оценить качество жизни до и после лечения на основании шкалы качества жизни FACT-BMT ver.4.
- 4) Оценить спектр побочных эффектов в период лечения на основании шкалы побочных эффектов NCI CTCAE ver.4.03.
- 5) Оценить частоту и характер инфекционных осложнений в период 6 месяцев от начала лечения

IV. Дизайн клинической апробации

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

Наилучшие на сегодняшний день результаты терапии стероид-рефрактерной РТПХ были получены при использовании ингибитора янус-киназы руксолитиниба. В многоцентровом исследовании (Zeiser R et al.) была показана 81.5% вероятность ответа при лечении острой РТПХ, и 85.4% вероятность ответа при хронической РТПХ, при этом 6-месячная выживаемость составила 79% и 97.4%, соответственно. Эти результаты значительно превосходят таковые при альтернативных методах лечения. В исследовании не наблюдалось непредвиденных побочных эффектов. Самыми значимыми нежелательными явлениями были реактивация цитомегаловируса у 33% пациентов и цитопения у 55% пациентов. Эти нежелательные явления характерны для большинства пациентов со стероид-рефрактерной РТПХ, и не являются специфическими для руксолитиниба. В ряде клинических и преклинических работ (Spoerl S et al., Carniti C et al.) изложены молекулярные и клеточные основы применения ингибиторов янус-киназы при РТПХ.

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.

Первичный параметр: Частота клинического ответа острой и хронической РТПХ.

Вторичные параметры:

1. 6-месячная общая выживаемость.
2. Токсичность.
3. Частота вторичных инфекций.
4. Качество жизни.

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

Дизайн: открытое проспективное нерандомизированное исследование.

Диагноз стероид-рефрактерной РТПХ устанавливается на основании критериев EBMT-ELN. Острая РТПХ: отсутствие ответа на терапию метилпреднизолоном 2 мг/кг в течение 7 дней, либо прогрессирование РТПХ III-IV стадии после 3 дней терапии метилпреднизолоном 2 мг/кг. Хроническая РТПХ: отсутствие клинического улучшения в течении 1 месяца терапии глюкокортикостероидами в дозе не менее 1 мг/кг, либо прогрессия хронической РТПХ после 2 недель терапии глюкокортикостероидами в дозе не менее 1 мг/кг, либо обострение хронической РТПХ на фоне снижения дозы глюкокортикостероидов.

Взрослым и детям с массой тела более 40 кг руксолитиниб назначается в дозе 10 мг 2 раза в день. При развитии нейтропении или тромбоцитопении 4 степени, по мнению лечащего врача связанной с препаратом, производится редукция дозы до 5 мг 2 раза в день. Детям с массой тела менее 40 кг руксолитиниб назначается в дозе 5 мг 2 раза в день.

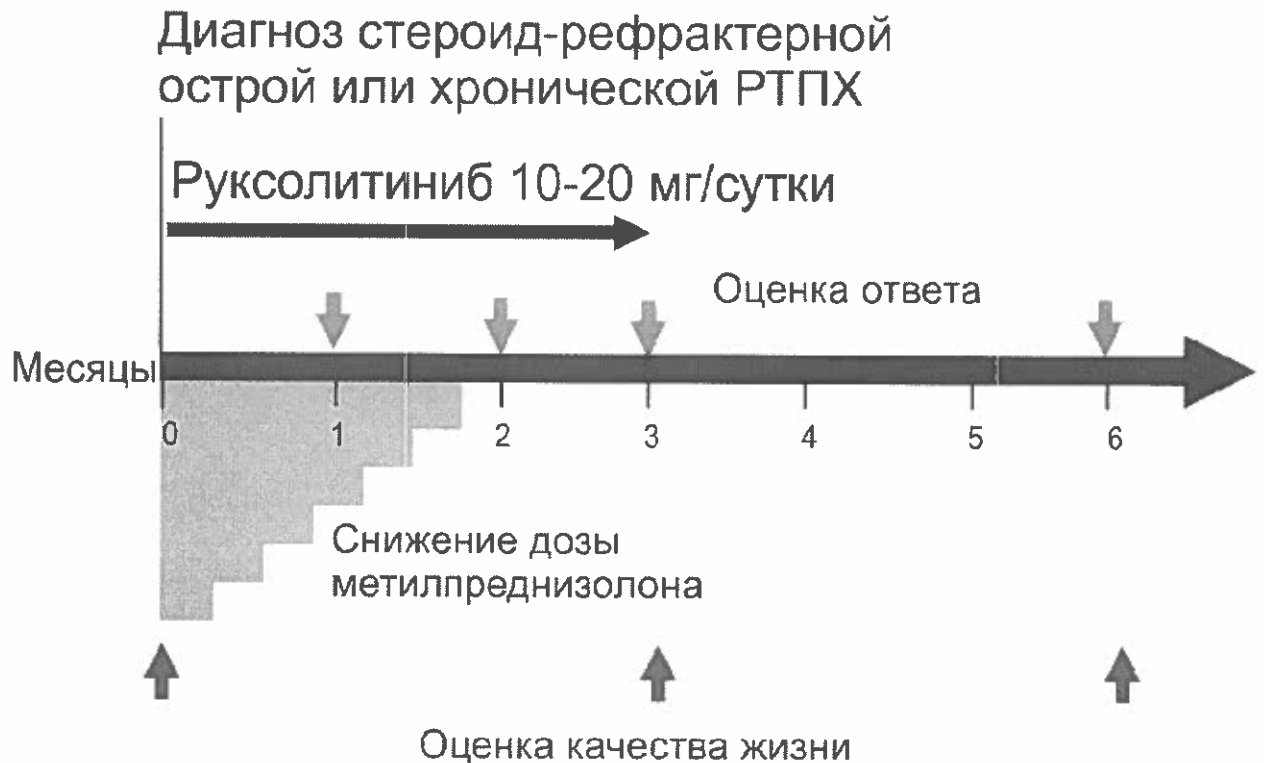
В день назначения руксолитиниба доза метилпреднизолона редуцируется до 1 мг/кг в сутки, с дальнейшим снижением дозы по 0.2 мг/кг раз в пять дней до полной отмены. Возможно замедление снижения дозы метилпреднизолона при отсутствии клинического ответа.

Терапия руксолитинибом продолжается до 84 дней (3 месяцев), либо до достижения полного ответа в отношении РТПХ и полной отмены метилпреднизолона.

Условия досрочного прекращения апробации: 1) прогрессия острой РТПХ после не менее 14 дней лечения и прогрессия хронической РТПХ после не менее 28 дней лечения. 2) любая токсичность 4 степени, кроме цитопении, связанная с препаратом, по заключению лечащего врача.

Оценка эффекта клинического эффекта проводится через 28, 56 и 84 дня от начала лечения на основании критериев Национального Института Здоровья США (NIH). Оценка качества жизни проводится до начала лечения, через 3 и 6 месяцев на основании опросника FACT-BMT ver.4. Нежелательные явления и инфекционные осложнения оцениваются через 1, 2, 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Графическая схема протокола апробации:



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Взрослые и дети с массой тела более 40 кг: руксолитиниб 10 мг 2 раза в день per os 3 месяца, либо до получения полного ответа.

Дети с массой тела менее 40 кг: руксолитиниб 5 мг 2 раза в день per os 3 месяца, либо до получения полного ответа.

При развитии нейтропении или тромбоцитопении 4 степени, связанной с препаратом: Редукция дозы на 50%.

Сопроводительная терапия в период лечения руксолитинибом:

Препарат	Режим назначения
Амоксициллин	0.5 г 3 р/день
Омепразол	20 мг 2 р/день
Ацикловир	200 мг 3 р/день
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]	480-960 мг 1 р/день
Позаконазол	200 мг 3 р/день

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

Продолжительность периода лечения: 3 месяца. Продолжительность периода наблюдения от начала лечения: 6 месяцев.

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

1. Степень тяжести острой или хронической РТПХ, включая проявления для отдельных органов и общее стадирование, клиническая оценка ответа на день начала лечения, Д+28,+56,+84,+180.
2. Регистрация событий: смерть, отторжение трансплантата, рецидив
3. Инфекционные осложнения со времени последней регистрации
4. Токсичность, включая гематологическую, печеночную, почечную, неврологическую, гастроинтестинальную, геморрагический цистит.

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

13. Критерии включения и пациентов:

1. Пациенты со стероид-рефрактерной острой или хронической реакцией трансплантат-против-хозяина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
2. Возраст 1-70 лет.
3. Индекс Карновского/Ланского > 30%.
4. Способность принимать пероральные препараты.
5. Ожидаемая продолжительность жизни более 1 месяца.
6. Получено информированное согласие пациента или законных представителей.

14. Критерии не включения пациентов:

1. Тяжелая органная недостаточность: креатинин более 2 норм, АЛТ, АСТ более 5 норм (исключая печеночную РТПХ), дыхательная недостаточность более 1 степени.
2. Нестабильная гемодинамика
3. Неконтролируемая бактериальная или грибковая инфекция на момент включения
4. Беременность
5. Соматическая или психическая патология не позволяющая подписать информированное согласие

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

а) Критерии исключения пациента из исследования:

1. Отзыв согласия участия в исследовании.
2. Развитие негематологической токсичности 4 степени, по заключению лечащего врача, связанной с апробируемым методом.
3. Прогрессия острой РТПХ после не менее 14 дней лечения и прогрессия хронической РТПХ после не менее 28 дней лечения.

б) По исключенным пациентам данные должны быть собраны в соответствии с первичными и вторичными параметрами апробации не позднее 2 недель после исключения.

в) Последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической апробации метода, будет производиться в профильных учреждениях здравоохранения по месту жительства пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма: плановая. В апробацию могут быть включены пациенты наблюдающиеся в трансплантационной клинике после выполнения аллоТГСК.

Условия оказания: в гематологическом стационаре (при необходимости круглосуточного наблюдения) или дневном стационаре (при отсутствии необходимости в круглосуточном наблюдении).

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

1. Курация пациента в стационаре или дневном стационаре врачом-гематологом.
2. Назначение руксолитиниба в течение 3 месяцев.
3. Проведение сопроводительной терапии.

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

Лечение РТПХ:

Руксолитиниб 10 мг 2 раза в день per os 3 месяца.

Сопроводительная терапия:

Амоксициллин 0.5 г 3 р/день per os 6 месяцев.

Омепразол 20 мг 2 р/день per os 6 месяцев.

Ацикловир 200 мг 3 р/день per os 6 месяцев.

Бисептол 960 мг 1 р/день per os 6 месяцев.

Позаконазол 200 мг 3 р/день per os 3 месяца.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

1. Наличие клинического ответа острой и хронической РТПХ.
2. 6-месячная общая выживаемость.
3. Качество жизни.

20. Перечень критериев дополнительной ценности. Нет.

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

Методы:

1. Оценка глубины ответа по РТПХ на основании клинико-лабораторных данных и критериев ответа NIH на +28,+56,+84,+180.
2. Оценка общей выживаемости через 6 месяцев от начала лечения.
3. Оценка улучшения качества жизни на основании опросника FACT-BMT ver.4 через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

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.

Описательная статистика будет использована в отношении процента полных и частичных

ответов на лечение. Объективная оценка ответа будет проводиться сравнением степени тяжести РТПХ НИН по органам между временными точками тестом Манна-Уитни и кси-квадрат. Анализ общей выживаемости будет проводиться методом Каплана-Майера. Уровень значимости применяемых статистических методов: 0.05.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования. В протокол планируется включить 50 пациентов.

Обоснование численности пациентов: на основании литературных данных ожидается увеличение вероятности ответа на лечение на 25% по сравнению с ранее применяемыми видами лечения РТПХ 2-ой линии. В опубликованных мета-анализах, сравнивающих различные виды лечения стероид-рефрактерной РТПХ, доверительный интервал становится менее 25% при численности пациентов в исследовании более 50.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет произведен на основании утвержденной ГБОУ ВПО ПСПбГМУ МЗ РФ стоимости медицинских услуг, включая лабораторное сопровождение, стоимость пребывания в условиях трансплантационной клиники, работу врачей-гематологов и стоимость, как апробируемого препарата, так и сопроводительной терапии на период 3 месяцев апробации. Сопроводительная терапия и кратность выполнения анализов взята из стандартных операционных процедур НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по ведению пациента со стероид-рефрактерной РТПХ. Общехозяйственные расходы рассчитаны из утвержденной стоимости пребывания в стационаре ГБОУ ВПО ПСПбГМУ МЗ РФ.

25. Стоимость лечения одного пациента в рамках клинической апробации.

Стоимость услуг и препаратов в рамках клинической апробации:

Название услуги/препарата	Частота назначения	Суммарное количество	Стоимость, руб	Суммарная стоимость, руб
В01.005.01 Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	Однократно	1	1850	1850
В01.005.02 Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	5 дней в неделю	61	1250	76250
А11.12.009 Забор крови из периферической вены	5 дней в неделю	61	165	10065
А25.30.003.44 Лечение в условиях 1-2 местной палаты стационара дневного пребывания	Ежедневно	84	1320	110880

В03.016.02.009 Общий (клинический) анализ крови	5 дней в неделю	61	407	24827
А09.05 Биохимический анализ крови, 10 показателей	3 раза в неделю	36	1730 (173 за показатель)	20760
В03.016.27.002 Коагулограмма- скрининг (ПТИ, АПТВ, Фибриноген, ТВ)	2 раза в неделю	24	633	15192
А26.08.005 Бактериологическое исследование одного образца с определением чувствительности к антибиотикам	2 раза в неделю моча и зев	48	550	26400
А26.31.093.003 Цитомегаловирусная инфекция (Real-time PCR), количественно	2 раза в неделю	24	935	22440
А09.05.278 Определение концентрации циклоспорина/ такролимуса	2 раза в неделю	24	1600	38400
В03.016.133.002 Миелограмма	1 раз в месяц	3	1093	3279
А09.05.253 Определение донорского химеризма (аллель- специфичная ПЦР, STR)	1 раз в месяц	3	2310	6930
Руксолитиниб 5 мг, 56 шт.	4 таблетки в сутки	6 упаковок	132033 (закупочная стоимость для гос. учреждений на 2016 год)	792198
Позаконазол, 105 мл	1 флакон в неделю	12 флаконов	36000	432000
Омепразол 20 мг, 14 шт.	2 раза в сутки	24 упаковки	295	7080
Амоксициллин 0.5 г, 16 шт.	3 раза в сутки	34 упаковки	111	3774
Ацикловир 200 мг, 20 шт.	3 раза в сутки	27 упаковок	174	4698
Ко-тримоксазол 480 мг, 20	2 таблетки в	18 упаковок	88	1584

шт.	сутки		
Итого			1598607

Распределение стоимости апробации по статьям расходов:

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда	88165
2. Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации	1399562
3. Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации	0
4. Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества)	310640
4.1 в т.ч. оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственно участия в реализации протокола клинической апробации	91392
Итого:	1 798 367

Расчет нормативов финансовых затрат на лечение 50 пациентов составляет **89 918.350 тысяч рублей.**

В том числе:

2016 год (10 пациентов) – **17 983 670 рублей.**

2017 год (20 пациентов) – **35 967 340 рублей.**

2018 год (20 пациентов) – **35 967 340 рублей.**

Ректор ГБОУ ВПО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России

« _____ » _____ 2016 г.



(Handwritten signature)

С.Ф. Багненко