

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

- | | |
|---|--|
| 1. Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации | ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ |
| 2. Адрес места нахождения организации | Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4 |
| 3. Контактные телефоны и адреса электронной почты | Дирекция: +7 (495) 612 21 23 Факс: +7 (495) 612 42 52
E-mail: director@blood.ru |
| 4. Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации | Заместительная ферментная терапия взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа с использованием поддерживающего режима

Руководитель: Лукина Елена Алексеевна |
| 5. Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации | 110 |

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 12 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор Савченко Валерий

Григорьевич

(должность, ф.и.о., подпись)



СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет и обработку персональных данных авторов

«11» августа 2015 г.

Я, Луккина Елена Алексеевна,

в дальнейшем Автор, разрешаю обработку и публикацию протокола «Заместительная ферментная терапия взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа с использованием поддерживающего режима», обработку персональных данных на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет:

1. Автор дает согласие на обработку: корректуру, редактирование, форматирование, программирование, а также сбор, хранение, уточнение, обновление, изменение, использование своих персональных данных (общее описание вышеуказанных способов обработки данных приведено в ФЗ от «0 персональных данных» 27.07.2006 № 152)

2. Перечень персональных данных, передаваемых для хранения, уточнения, использования согласно:

- фамилия, имя и отчество;
- ученые звания, ученая степень;
- место работы и занимаемая должность;
- контактная информация (адрес электронной почты и рабочий телефон).

/ Генеральный директор, академик РАН:



В.Г. Савченко

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный №

Дата 11.08.2015

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).

Заместительная ферментная терапия взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа с использованием поддерживающего режима

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации – разработчика метода.

ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва, 125167, Новый Зыковский пр., 4

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему.

Лукина Елена Алексеевна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделением орфанных заболеваний ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Цветаева Нина Валентиновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сысоева Елена Павловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Протокол клинической апробации поддерживающего режима
заместительной ферментной терапии у взрослых пациентов с болезнью
Гоше 1 типа**

Введение

Болезнь Гоше – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, встречается с частотой от 1: 40 000 до 1: 60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев Ашкенази частота заболевания достигает 1:450 [1, 5]. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы (ГЦБ), локализующегося в регионе q 21 на 1 хромосоме. К настоящему времени описано более 400 различных мутаций гена ГЦБ, из которых наиболее часто встречаются мутации N370S, L444P, IVS2+1G>A, c.84insG, R463C и R496H. При болезни Гоше отсутствует четкая связь между генотипом и фенотипическими проявлениями заболевания. Одни и те же мутации наблюдаются у больных с совершенно различными характеристиками болезни. Исключение составляет мутация N370S, которая встречается только у больных с 1 типом болезни Гоше, однако фенотипические проявления заболевания при этом могут сильно варьировать [4, 5, 10].

Присутствие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению неутилизованных липидов в цитоплазме макрофагов [10, 15]. Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются: 1) образование характерных клеток Гоше, имеющих диагностическое значение для данного заболевания; 2) аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 3) нарушение физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы.

Основные клинические проявления болезни Гоше включают спленомегалию, гепатомегалию, цитопении и поражение костей [7, 8, 10, 12].

Спленомегалия – увеличение объема селезенки свыше нормального, который составляет 0,2% от веса тела в килограммах. Размеры селезенки могут варьировать от 5 до 80-кратного увеличения, по сравнению с нормой [5, 14].

Гепатомегалия - увеличение объема печени > 1,25 раза свыше нормального, который составляет 2,5% от веса тела в килограммах. Объем печени обычно увеличивается в 2-4 раза. При УЗИ могут выявляться очаговые поражения печени,

которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза в этих зонах. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30-50% больных выявляется небольшое повышение сывороточных трансаминаз, обычно до 2 норм, изредка – до 7-8 норм [5, 14].

Тромбоцитопения проявляется спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. Позднее развиваются *анемия* и *нейтропения* [7, 8, 12].

Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов и необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Поражение костей может проявляться хроническими болями, патологическими переломами или рецидивирующими «костными кризами» - эпизодами сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину остеомиелита [5, 10, 11].

Поражение легких встречается у 1-2% больных, преимущественно спленэктомированных, и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии [5, 8].

Симптомы поражения ЦНС наблюдаются только при нейронопатических типах болезни Гоше у детей (типы II и III) и могут включать глазодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, потерю интеллекта, нарушения чувствительности [1, 5].

Тип I (не-нейронопатический) является наиболее частым клиническим вариантом болезни Гоше и встречается как у детей, так и взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений - очень широкий: на одном конце - «бессимптомные» пациенты (10 - 25% всех больных), на другом - больные с тяжелым течением: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и развитием тяжелых, жизненно опасных осложнений (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с наличием или без поражения костей [4, 5, 10].

Диагностика болезни Гоше основывается на биохимическом определении активности β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови и/или выявлении генетического дефекта – двух мутантных аллелей гена глюкоцереброзидазы [1, 5].

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцераза или велаглюцераза). Показаниями к началу заместительной терапии служат: детский возраст, цитопения, клинические и рентгенологические признаки поражения костей, значительная сплено- и гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов [3, 6, 13, 15].

Цели лечения болезни Гоше включают [9]:

- устранение болевого синдрома и нормализацию самочувствия больных;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома,
- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

II. Обоснование клинической апробации

4. Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой применяется с 1994 г. и кардинально изменила течение и прогноз болезни Гоше [3, 15]. Своевременное назначение ЗФТ предотвращает необратимое поражение внутренних органов и костно-суставной системы. Однако у взрослых пациентов заболевание зачастую диагностируется на стадиях состоявшегося поражения внутренних органов и костно-суставной системы (деформирующие артрозы, патологические переломы). В этих случаях, помимо заместительной ферментной терапии, больные нуждаются в высококвалифицированной ортопедической и терапевтической помощи. ЗФТ назначается пожизненно, в виде внутривенных инфузий 1 раз в 2 недели. Начальные дозы варьируют от 15 до 60 ЕД на кг веса больного в зависимости от тяжести заболевания. После достижения положительных результатов лечения (через 1-3 года) доза имиглюцеразы снижается до поддерживающей, которая может варьировать от 4 до 20 ЕД на 1 кг веса больного.

5. Стоимость лечения взрослого больного, весом 70 кг, в зависимости от дозы ЗФТ приведена в табл.

Доза имиглюцеразы (Церезим)	7,5 ЕД*/кг	15 ЕД/кг	30 ЕД/кг	60 ЕД/кг
Стоимость 12 мес. лечения в рублях **	3 500 000	5 200 000	8 600 000	17 300 000

* - поддерживающая доза имиглюцеразы

** - из расчета на 07.2013г., стоимость 1 фл. 400 ЕД = 72 000 руб.

Как видно из таблицы, стоимость лечения легкой (15 ЕД/кг) и тяжелой (60 ЕД/кг) формы болезни Гоше, а также начального и поддерживающего (7,5 ЕД/кг) лечения существенно различается. В соответствии с этим, оценка тяжести заболевания и своевременный перевод больных с начального лечения на поддерживающее, имеют не только важное клиническое, но и социально-экономическое значение.

6. Исключительная гетерогенность клинических проявлений и течения болезни Гоше, трудности в определении адекватной дозы заместительной ферментной терапии и высокая стоимость лечения обосновывают необходимость обследования пациентов в условиях высокоспециализированных центров, располагающих опытом диагностики и лечения данного заболевания.

В Российской Федерации лечение пациентов с болезнью Гоше с 2007 г. финансируется из средств Федерального бюджета в рамках программы «7 нозологий». По инициативе Минздрава РФ все взрослые пациенты с болезнью Гоше проходят первичное и повторное (для коррекции дозы) в отделении орфанных заболеваний Гематологического научного центра МЗ РФ.

7. На 2014 г. в РФ зарегистрировано около 350 пациентов с болезнью Гоше, из них 3/4 составляют взрослые, большинство из которых достигли целей лечения и переводятся на поддерживающее лечение рекомбинантным ферментом. Однако общепринятый режим поддерживающей терапии не разработан. Анализ мирового опыта показывает, что режимы поддерживающей терапии различаются в разных странах и базируются на состоянии экономики и совокупности индивидуальных факторов, в том числе приверженности больного к лечению.

8. Публикации результатов научных исследований

1. Beutler E GG. Gaucher disease. In: Scriver CR BASWVD, ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001:3635-68.
2. Boot RG et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention, Blood 103 (2004) 33-39.
3. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. Biologics. 2009;3:407-17.
4. Fairley C, Zimran A, Phillips M, Cizmarik M, Yee J, Weinreb N, Packman S. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. J Inherit Metab Dis. 2008;31(6):738-44.
5. Gaucher Disease / Eds. A.H. Futerman and A. Zimran. – Taylor & Francis Group, LLC, 2007. – 528 p.
6. Groener et al. Plasma glucosylceramide and ceramide in type 1 Gaucher disease patients: correlations with disease severity and response to therapeutic intervention. Biochim Biophys Acta. 2008;1781(1-2):72-8.

7. Hughes, D. a., & Pastores, G. M. (2012). Haematological manifestations and complications of Gaucher disease. Current Opinion in Hematology, 1. <http://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32835a9148>
8. Mistry, P. K., Cappellini, M. D., Lukina, E., et al. (2011). A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology, 86(1), 110–5. <http://doi.org/10.1002/ajh.21888>
9. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004; 41(4 Suppl 5): 4-14.
10. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. Mol Genet Metab. 2004;83(1-2):6-15.
11. Simpson, W. L. (2014). Imaging of gaucher disease. World Journal of Radiology, 6(9), 657. <http://doi.org/10.4329/wjr.v6.i9.657>
12. Thomas, A. S., Mehta, A., & Hughes, D. a. (2014). Gaucher disease: Haematological presentations and complications. British Journal of Haematology, 165(4), 427–440. <http://doi.org/10.1111/bjh.12804>
13. Van Dussen, L., Biegstraaten, M., Dijkgraaf, M., & Hollak, C. (2014). Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications. Orphanet Journal of Rare Diseases, 9(1), 112. <http://doi.org/10.1186/s13023-014-0112-x>
14. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, Mankin H, Martins AM, Sawyer C, vom Dahl S, Yeh MS, Zimran A. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. Genet Med. 2010 Jan;12(1):44-51
15. Zimran A. How I treat Gaucher disease. Blood. 2011;118(6):1463-71

III. Цели и задачи клинической апробации

10. *Целью* настоящего исследования является разработка оптимального, научно и экономически обоснованного режима поддерживающей заместительной ферментной терапии у взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа.

Задачи исследования

А. Оценить эффективность поддерживающего режима ЗФТ у больных, достигших целей лечения на фоне 2 и более лет лечения рекомбинантной глюкоцереброзидазой, на основе изучение динамики:

- а. размеров селезенки и/или печени (УЗИ)
- б. гемоглобина
- с. тромбоцитов
- д. состояния костной ткани и запасов накопленных метаболитов в костном мозге (МРТ)
- е. биомаркеров - сывороточных показателей активности макрофагальной системы (ферритин, ССЛ18)

Б. Оценить качество жизни пациентов на фоне поддерживающей ЗФТ с использованием опросников SF-36.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Данное исследование запланировано как открытое проспективное одноцентровое исследование с выделением 2 групп больных в зависимости от возраста пациента при включении его в Протокол клинической апробации: больные моложе 50 лет и старше 50 лет, что обусловлено возрастными различиями в интенсивности основных метаболических процессов и, соответственно, вероятными различиями в скорости накопления неутилизированных метаболитов.

12. Все пациенты с верифицированным диагнозом болезни Гоше, имеющие показания к ЗФТ, получают бесплатное лечение рекомбинантной глюкоцереброзидазой в рамках Государственной программы «7 нозологий» в начальной дозе 30 ЕД/кг/инфузия х 2 раза в месяц. В качестве ЗФТ используются два зарегистрированных в РФ лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы – имиглюцераза и велаглюцераза, исходя из их доказанной равной эффективности.

ЗФТ проводится в начальной дозе до момента достижения целей лечения болезни Гоше.

В соответствии с общепринятыми международными критериями *цели лечения болезни Гоше* включают [9]:

I. Стабильное повышение концентрации гемоглобина в течение 12-24 месяцев лечения ≥ 110 г/л у женщин и детей и ≥ 120 г/л – у мужчин;

II. Повышение числа тромбоцитов:

- для *спленэктомированных* больных – нормализация числа тромбоцитов в течение 1 года лечения;

- для *неспленэктомированных* больных с умеренной исходной тромбоцитопенией - повышение числа тромбоцитов в 1,5-2 раза в течение 1 года лечения и достижение субнормального уровня тромбоцитов в течение второго года лечения;

- для *неспленэктомированных* больных с глубокой тромбоцитопенией – повышение числа тромбоцитов в 1,5 раза в течение 1 года лечения, удвоение числа тромбоцитов – в течение второго года лечения и поддержание стабильного числа тромбоцитов, достаточного для профилактики геморрагического синдрома.

III. Сокращение размеров печени до 1,0-1,5 нормального объема органа; уменьшение размеров печени на 20-30% в течение первых 1-2 лет лечения и на 30-40% - в течение следующих 3-5 лет.

IV. Сокращение размеров селезенки до объема, не превышающего норму более, чем в 2-8 раз; уменьшение размеров селезенки на 30-50% в течение первого года лечения и на 50-60% - в течение следующих 2-5 лет лечения; ослабление симптомов спленомегалии

(дискомфорт в брюшной полости, ощущение переполнения желудка), предотвращение развития инфарктов селезенки, устранение симптомов гиперспленизма.

V. Прекращение костных кризов и болей в костях в течение первых 1-2 лет лечения, предотвращение развития остеонекрозов и субхондрального коллапса сустава; повышение минеральной плотности кости.

После достижения вышеуказанных целей лечения пациенты, которые соответствуют критериям включения в Протокол, будут подвергнуты скрининг-обследованию, предусмотренному рамками настоящего Протокола:

- регистрация и внесение в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) основной информации, касающейся анамнеза, исходной клинической, лабораторной и радиологической картины заболевания, включая оценку степени тяжести заболевания;
- рутинное медицинское обследование;
- специальные исследования для оценки размеров печени, селезенки (УЗИ) и состояния костно-суставной системы (МРТ бедренных костей);
- регистрацию основных показателей, отражающих качество жизни пациента (опросник SF-36).

Пациенты, соответствующие критериям включения в Протокол и прошедшие этап скринингового обследования, будут постепенно, в течение года, переведены на поддерживающий режим ЗФТ:

- больные, достигшие целей лечения в возрасте до 50 лет, будут переведены на поддерживающий режим ЗФТ в дозе 20 ЕД/кг/инфузия x 1 раз в 4 недели;
- больные, достигшие целей лечения в возрасте старше 50 лет, будут переведены на поддерживающий режим ЗФТ в дозе 15 ЕД/кг/инфузия x 1 раз в 4 недели.

Для оценки эффективности поддерживающего режима ЗФТ пациенты будут проходить плановые контрольные исследования в отделении орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ России 1 раз в 12 месяцев в соответствии с графиком, представленным в Табл. 1.

Планируется включение в исследование 100 пациентов с болезнью Гоше 1 типа в возрасте 18 лет и старше.

Период исследования будет составлять 36 месяцев.

Таблица 1. Процедуры исследования		
Процедуры исследования	Визиты	
	Скрининг	1 раз в 12 мес.
Получение информированного согласия	X	
Присвоение идентификационного номера	X	
Полная история заболевания	X	
Демографические и исходные данные	X	
Оценка исходной степени тяжести болезни Гоше (GD-DS3)	X	
Оценка критериев включения/исключения	X	
Полное физикальное обследование	X	X
Исследование крови на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов	X	
Тест на беременность	X	
Клинический анализ крови	X	X
Биохимический анализ крови	X	X
Обмен железа	X	X
Иммунохимическое исследование крови	X	X
Определение концентрации вит. В12 и фолатов в сыворотке крови	X	X
Определение концентрации CCL18 в сыворотке крови	X	X
Определение размеров печени (по данным УЗИ)	X	X
Определение размеров селезенки (по данным УЗИ)	X	X
MPT бедренных костей, т/б и коленных суставов	X	X
Оценка качества жизни (опросник SF-36)	X	X
Регистрация сопутствующей терапии	X	X

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

13. Критерии включения

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше
2. Диагноз болезни Гоше доказан результатами энзимодиагностики (уровень глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови – менее 30% от нормального) и/или молекулярного анализа (2 мутантных аллеля гена глюкоцереброзидазы)
3. Больные получают ЗФТ в течение 2 и более лет, на фоне которой цели лечения болезни Гоше достигнуты (см. цели лечения)
4. Больные подписали информированное согласие на участие в Протоколе.

14. Критерии исключения (на скрининге):

1. Больные моложе 18 лет
2. Болезнь Гоше 3 типа
3. Цели лечения болезни Гоше не достигнуты
4. Тяжелые сопутствующие или интеркуррентные заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический гепатит В и С высокой активности или с трансформацией в цирроз печени, хроническая почечная недостаточность.

5. Беременность или кормление грудью

15. Критерии исключения из Протокола в процессе исследования:

1. Отзыв пациентом информированного согласия
2. Решение исследователя

График исследования

Включение первого пациента: октябрь 2015 г.

Период включения больных: 12 месяцев

Продолжительность госпитализации: 15 дней

Минимальная длительность исследования: 36 месяцев

Средняя длительность исследования: 42 месяца

Максимальная длительность исследования: 48 месяцев

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Пациенты с верифицированным диагнозом болезни Гоше получают заместительную ферментную терапию рекомбинантной глюкоцереброзидазой в рамках Государственной программы «7 нозологий» в начальной дозе 30 ЕД/кг в виде внутривенной капельной инфузии х 2 раза в месяц. Для ЗФТ используются два зарегистрированных в РФ лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы – имиглюцераза и велаглюцераза альфа (флаконы по 400 ЕД).

17. Больные получают ЗФТ амбулаторно по месту жительства под наблюдением гематолога или терапевта (осмотр 1 раз в 3 месяца).

18. ЗФТ в начальной дозе (30 ЕД/кг/инфузия х 2 раза в месяц) проводится до момента достижения пациентом целей лечения болезни Гоше (не менее 24 месяцев лечения).

После достижения целей лечения пациенты, соответствующие критериям включения в Протокол, пройдут этап скринингового обследования в Федеральном Центре болезни Гоше в соответствии с графиком (Табл. 1). Обследование будет включать регистрацию следующих данных:

- демографические (дата рождения, пол, генотип болезни Гоше)
- анамнез заболевания
- оценка исходной степени тяжести болезни Гоше (GD-DS3)
- история ЗФТ (дата начала, доза)
- физикальное исследование (рост, вес, АД, ЧСС)
- размеры печени (УЗИ)

- размеры селезенки (УЗИ)
- вовлечение костей (МРТ)
- лабораторные исследования:
 - анализ крови общий
 - биохимический анализ крови
 - сывороточные показатели метаболизма железа (в том числе ферритин)
 - уровень сывороточных иммуноглобулинов
 - сывороточная концентрация вит. B12 и фолатов
 - уровень биомаркера - концентрация CCL18 в сыворотке крови
 - оценка качества жизни (опросник SF-36)

Пациенты, включенные в Протокол и прошедшие этап скринингового обследования, будут переведены на поддерживающий режим ЗФТ (15-20 ЕД/кг/инфузия х 1 раз в 4 недели). Лечение в указанном режиме будет проводиться в течение 36 месяцев с момента включения в Протокол. Контрольные исследования пациентов будут проводиться 1 раз в 12 месяцев в отделении орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ России по графику исследований, представленных в Табл.1.

VII. Оценка эффективности метода

19. Оценка эффективности поддерживающего режима ЗФТ у пациентов с болезнью Гоше 1 типа будет проводиться 1 раз в 12 месяцев на основе изучения динамики:

- размеров селезенки и/или печени (УЗИ)
- гемоглобина
- тромбоцитов

20. Дополнительные критерии эффективности поддерживающего режима ЗФТ у пациентов с болезнью Гоше 1 типа включают оценку динамики:

- состояния костной ткани и запасов накопленных метаболитов в костном мозге (МРТ)
- биомаркеров - сывороточных показателей активности макрофагальной системы (ферритин, CCL18)
- показателей качества жизни с использованием опросника SF-36.

21. Методы и сроки оценки эффективности поддерживающего режима ЗФТ у пациентов с болезнью Гоше 1 типа – см. Табл. 1.

VIII. Статистика

22. Для статистической обработки данных будут использоваться методы описательной статистики, частотный анализ, дисперсионный анализ, ROC-анализ. Расчеты планируется выполнять при помощи пакета статистических программ SAS (Statistical AnalysisSystem) совместно с зав. лаб. биостатистики ФГБУ ГНЦ МЗ РФ к.т.н. Куликовым С.М. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p будет приниматься равным 0,05.

23. Планируется включение в исследование 100 пациентов с болезнью Гоше 1 типа в возрасте 18 лет и старше.

IX. Объем финансовых затрат

24. Финансовые затраты рассчитаны исходя из реальных трудозатрат.

Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту: 441558 руб (см. приложение 1.1-1.2)

Препаратом для проведения ЗФТ пациенты обеспечиваются в рамках программы «7 нозологий».

Приложение 1.1					
Перечень медицинских услуг, используемых в Протоколе клинической апробации поддерживающего режима заместительной ферментной терапии у взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа					
код	Наименование услуги по реестру	Частота предоставлен я	Кратность применени я		
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1,000	1,000		
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный	0,500	1,000		
B01.053.001	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	0,050	1,000		
B01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	0,450	1,000		
B01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	0,100	1,000		
B01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,500	1,000		
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,950	1,000		
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога повторный	0,050	1,000		
B01.015.002	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога повторный	0,100	1,000		
B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1,000	15,000		
B01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,200	1,000		
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,000	2,000		
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,000	2,000		
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,950	1,000		
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,950	1,000		
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,950	1,000		
	трансферрин	0,950	1,000		
	НТЖ	0,950	1,000		
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	0,950	1,000		
A09.05.054	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	0,950	1,000		
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	0,050	1,000		

A08.05.002	Гистологическое исследование препарата костного мозга	0,050	1,000
A12.06.030	Исследование антител к фосфолипидам в крови	0,500	1,000
B03.005.004	Исследование коагуляционного гемостаза	0,950	1,000
	Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус-принадлежности	0,950	1,000
		0,950	1,000
	определение концентрации витамина В12 ф сыворотке крови	0,950	1,000
A09.05.080	Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	0,900	1,000
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	0,950	1,000
A26.06.040	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,950	1,000
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,950	1,000
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1(Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,900	1,000
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,950	1,000
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	0,950	1,000
A04.10.002	Эхокардиография	0,500	1,000
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1,000	1,000
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,500	1,000
A06.09.007	Рентгенография легких	1,000	1,000
A06.03.032	Рентгенография кисти руки	0,100	1,000
A06.03.043	Рентгенография бедренной кости	0,950	1,000
A06.03.042	Рентгенография головки и шейки бедренной кости	0,950	1,000
A06.03.028	Рентгенография плечевой кости	0,100	1,000
A06.03.018	Рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции	0,500	1,000
A05.30.005	Магнитно-резонансная томография брюшной полости	0,500	1,000
A05.03.002	Магнитно- резонансная томография позвоночника (один отдел)	0,500	1,000
A05.30.012	Магнитно-резонансная томография нижней конечности	0,950	1,000
A06.03.061	Рентгеноденситометрия	0,200	1,000
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	0,300	1,000
A05.10.008.00 1	Холтеровское мониторирование сердечного ритма (ХМ-ЭКГ)	0,100	1,000
A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	0,050	1,000

A11.05.003	Получение гистологического препарата костного мозга	0,050	1,000
A06.30.005.003	Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием	0,500	1,000
A06.03.058	Компьютерная томография одного отдела позвоночника	0,300	1,000

Приложение 1.3.	1.2.				
Перечень лекарственных препаратов для Протокола клинической апробации поддерживающего режима заместительной ферментной терапии у взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа с указанием средних суточных и курсовых доз					
Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	екд****
	A16AB	Велаглуцераза альфа	0,470	ЕД	1600
	A16AB	Имиглуцераза	0,470	ЕД	1600
	B01AB	Эноксапарин натрия	0,050	мг	1120
	B03BA	Цианокобаламин	0,950	мг	1000
	B03BB	Фолиевая кислота	0,950	мг	90
	B05AA	Альбумин человека	0,050	мл	1000
	B05CB	Натрия хлорид	0,950	мл	5000
	J01DD	Цефтриаксон	0,050	мг	14000

		Всего:			
I					
		дез.средства - 0,43%			
		инф.растворы - 4,36%			
		перевяз.материалы - 0,52%			
		предметы ухода - 0,14%			
		расход.материал реанимация - 0,10%			
		ср-ва индивид.защиты - 0,76%			
		шприцы,иглы - 0,52%			

**Протокол клинической апробации
поддерживающего режима заместительной
ферментной терапии у взрослых пациентов с
болезнью Гоше 1 типа**

Индивидуальная регистрационная карта пациента		
	ПАЦИЕНТ	
1	Общие сведения	
	Демографические данные	
	ФИО	
	Дата рождения	
	Пол	
	Национальность	
	Информированное согласие: Подписано/не подписано	
	Дата подписания ИС	
2	Диагноз и анамнез	
	Расширенный диагноз	
	Дата установления диагноза болезнь Гоше	
	Возраст установления диагноза	
	Спленэктомия	
	Спленэктомия	
	Если Да, то:	
	Дата спленэктомии	
	Возраст на дату спленэктомии	
	Энзимодиагностика	
	Активность β - D- глюкозидазы нМ/мг/час	
	Основные клинические проявления болезни Гоше	
	Дополнительная клиническая информация	
	Сопутствующие заболевания и маркеры	
	Если Да, то:	
	хронический вирусный гепатит	
	маркеры наследственной тромбофилии	
	маркеры наследственного гемохроматоза	
	сахарный диабет	
	наследственная патология эритронов	
	синдром Жильбера	

	миопия высокой степени (>6 дптр.)	
	хроническая болезнь почек	
	хронические инфекции: туберкулез, остеомиелит, др.	
	Соответствие критериям включения/исключения	
3	ВИЗИТЫ	
3	ВИЗИТ	
	Дата визита	
3.1.	Биометрические показатели	
	Рост (в см)	
	Вес (в кг)	
	ИМТ	
3.2.	СЕЛЕЗЕНКА	
	Спленомегалия	
	Спленомегалия	
	Если Да, то:	
	Размер от левой реберной дуги, см	
	УЗИ селезенки (УЗИ-С)	
	Размер селезенки по УЗИ-С	
3.3.	ПЕЧЕНЬ	
	Гепатомегалия	
	Гепатомегалия	
	Если Да, то:	
	Размер от правой реберной дуги, см	
	УЗИ печени (УЗИ-П)	
	Размер печени по УЗИ-П	
	ПД (УЗИ-П)	
	ЛД (УЗИ-П)	
3.4.	Поражение костно-суставной системы	
	Боли в костях	
	Костные кризы	
	Инфильтрация костного мозга (степень выраженности)	
	Остеонекрозы	
	Асептические некрозы	
	Артроз	
	Колбы Эрленмейера	
	Патологические переломы	
	Число переломов	

3.5	Лабораторные данные	
	Тест на беременность	
	Общий анализ крови	
	Hb, г/л	
	Эритроциты, тыс. /л.	
	Тромбоциты, тыс. /л.	
	Лейкоциты, тыс. /л.	
	Нейтрофилы, абс.	
	Лимфоциты, абс.	
	Моноциты, абс.	
	MCV, мкм ³	
	MCH, пг	
	MCHC, г/л	
	Показатели обмена железа	
	Ферритин, мкг/л	
	Железо, мкмоль/л	
	Насыщение трансферрина железом, %	
	Трансферрин, г/л	
	ОЖСС, мкмоль/л	
	Фолаты	
	Витамин B12	
	Коагулограмма	
	Волчаночный антикоагулянт	
	АЧТВ, с	
	ПВ, с	
	ПТИ, %	
	Биохимический анализ крови	
	Общий белок, г/л	
	Альбумин, г/л	
	Мочевая кислота, мкмоль/л	
	ЛПВП, ммоль/л	
	ЛПНП, ммоль/л	
	Холестерин, ммоль/л	
	Триглицериды, ммоль/л	
	Мочевина, ммоль/л	
	Креатинин, мкмоль/л	
	Билирубин общий, мкмоль/л	

	Билирубин прямой (связанный), мкмоль/л	
	Билирубин не прямой (свободный), мкмоль/л	
	ГГТ, Ед/л	
	ЩФ, Ед/л	
	АЛТ, Ед/л	
	АСТ, Ед/л	
	Иммунохимическое исследование	
	IgA, МЕ/мл	
	IgM, МЕ/мл	
	IgG, МЕ/мл	
	Моноклональная секреция	
3.6	Оценка степени тяжести болезни Гоше (GD-DS3)	Результат
3.7	Оценка качества жизни (опросник SF-36)	Результат
4	ЛЕЧЕНИЕ	
	Заместительная ферментная терапия	
	Дата начала терапии	
	Дата окончания терапии	
	ТН применяемого препарата	
	Доза, ед. на массу тела	
	Кратность применения	
	Сопутствующая терапия	
	Препарат	
	Дата начала терапии	
	Дата окончания терапии	
	Доза	

**Расчет стоимости 1 пациента по протоколу:
«Заместительная ферментная терапия взрослых пациентов с болезнью
Гоше I типа с использованием поддерживающего режима»**

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда	54 200,60
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	364 242,00
3. Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации	-
4. Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества)	23 115,65
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	8 090,48
Итого:	441 558,25

Генеральный директор, академик РАН **В.Г. Савченко**

01.09.2015

