

2019-15-17

Приложение №2

## 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	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон - (499) 124 43 00 E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	20

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 21 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 4 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

и. о. директора ФГБУ "НМИЦ  
эндокринологии" Минздрава России

(должность, ФИО, подпись)

академик М.В.Шестакова

«18» февраля 2019 г.

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»**

Я Шестакова Марина Владимировна, исполняющая обязанности директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы».

И. о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России, академик РАН

Шестакова М. В.

«18» февраль 2019 г.



## ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

**по протоколу клинической апробации для рассмотрения на заседании  
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации  
по вопросам клинической апробации методов профилактики, диагностики,  
лечения и реабилитации (далее – Экспертный совет)**

дата \_\_\_\_\_

Ф.И.О. члена Экспертного совета: \_\_\_\_\_ подпись \_\_\_\_\_

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да:  нет:

№	Показатель	комментарии	
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	Клиническая апробация метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы.	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология (детская)	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	20	
6.	Срок проведения клинической апробации	2019 – 2021 г.	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	186,1 тыс. руб.	
<b>8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u></b>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		

Протокол  
клинической апробации метода профилактики, диагностики,  
лечения и реабилитации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

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

Клиническая апробация метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы.

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

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

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

Шестакова Марина Владимировна, и. о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, академик РАН.

Безлепкина Ольга Борисовна, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доктор медицинский наук, профессор.

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода.

Инициация пубертата - это метод лечения пациентов с гипогонадизмом, направленный на запуск процесса изменений в организме подростка, вследствие которых он становится взрослым индивидуумом, способным к продолжению рода. Традиционно для инициации пубертата с вторичным гипогонадизмом у мальчиков, используются препараты тестостерона. Данная терапия позволяет добиться необходимой андрогенизации пациентов, но объем гонад остается допубертатным, созревание сперматогенного эпителия невозможно и фертильность остается низкой[1]. Использование препаратов фоллитропина альфа в сочетании с хорионическим гонадотропином у взрослых пациентов с гипогонадотропными формами гипогонадизма позволяет не только увеличить объем гонад, но и у значительной части пациентов происходит созревание сперматозоидов, а значит восстанавливается фертильность[2]. Особенно данная терапия эффективна у пациентов с приобретёнными формами гипогонадотропного гипогонадизма, у которых отмечалась адекватная стимуляция клеток Лейдига, Сертоли и сперматогенного эпителия во внутриутробном периоде и периоде минипубертата[3].

Доброкачественные опухоли центральной нервной системы, такие как пилоидная астроцитома, краниофарингиома, аденома гипофиза и др., составляют порядка 30 % от общего числа опухолей ЦНС [4]. Применение современных хирургических тактик и методов лучевой терапии позволило добиться 10-летней выживаемости на уровне 90% [4]. С ростом выживаемости на первый план выходят вопросы качества жизни данной группы пациентов. Все больше внимания уделяется отсроченным и поздним эффектам комплексного лечения, в том числе гипогонадотропному гипогонадизму. По данным разных авторов он выявляется у 60-90% детей, перенесших лучевую терапию и/или хирургическое вмешательство в хиазмально-селлярной области[5]. Комбинированная терапия препаратами хорионического гонадотропина и фоллитропина альфа для

инициации пубертата, возможно, приведет к созреванию сперматогенного эпителия в пубертатный период, что повысит вероятность фертильности данных пациентов[3].

**Основной профиль медицинской помощи по протоколу:** детская эндокринология

**Цель клинической апробации:** оценить клинико-экономическую эффективность и безопасность метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы

**Заболевание:** E23.0 Гипогонадотропный гипогонадизм

**Половозрастная характеристика пациентов:** мальчики в возрасте  $\geq 13$  лет и  $< 18$  лет

**Форма оказания медицинской помощи:** плановая

**Вид оказания медицинской помощи:** специализированная

**Условия оказания медицинской помощи:** стационарно

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

Заболеваемость различными видами доброкачественных опухолей центральной нервной системы у детей составляет 3-5 случаев на 100 000 детского населения в год. В настоящий момент 5-летняя выживаемость данной группы пациентов достигает 85-95%, в связи с чем, на передний план выходит качество жизни.

В подавляющем большинстве случаев, после различных методов лечения (удаление объемного образования в хиазмально-селлярной области, либо лучевая терапия объемного образования ЦНС) оказывается воздействие на гипоталамо-гипофизарные структуры, что приводит к развитию различных эндокринных и метаболических нарушений. Одним из них является гипогонадотропный гипогонадизм, который диагностируют у 20-40% пациентов.

В настоящее время у пациентов с гипогонадотропными формами гипогонадизма лишь в небольшом проценте случаев удается добиться фертильности, в основном это касается пациентов с приобретенными формами гипогонадизма[3]. Применение комбинированной терапии препаратами ХГЧ и фоллитропина альфа для инициации пубертата у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом позволяет снизить уровень бесплодия в данной когорте пациентов[6].

Раннее применение препаратов гонадотропинов позволяет добиться увеличения объема яичек в пубертатном возрасте. Созревание сперматогенного эпителия под действием препаратов гонадотропинов в подростковом возрасте повышает вероятность фертильности во взрослом возрасте[7–10].

Комбинированная терапия препаратами гонадотропинов, используемая на стадии инициации пубертата, несколько дороже изолированной терапии препаратами тестостерона. Однако, во взрослом возрасте, для обеспечения репродуктивных возможностей, пациентам, которые получали в пубертате препараты гонадотропинов, потребуются более щадящие схемы терапии, стоимость которых существенно ниже[8].

#### **6. Новизна метода и/или отличие его от известных аналогичных методов.**

В настоящее время традиционно для инициации полового развития у мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом во всем мире используют препараты тестостерона, которые позволяют добиться хорошего конечного роста и стадии полового развития. При этом собственные тестикулы остаются допубертатного размера и функционально незрелыми. Применение гонадотропинов во взрослом возрасте не всегда позволяет добиться удовлетворительных результатов спермограммы и часть этих пациентов остается бесплодными.

Применение комбинированной терапии препаратами ХГЧ и ФСГ для инициации пубертата повышает вероятность фертильности пациентов с

приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма. Новизной данного метода является инициация терапии препаратами рекомбинантного ФСГ и ХГЧ при инициации пубертата с целью достижения не только андрогенизации пациента, но и созревания клеток Сертоли и сперматогенного эпителия. В Российской Федерации данная методика не применяется в связи с низкой экономической доступностью.

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

Риски и прогнозируемые осложнения метода инициации пубертата с помощью гонадотропных препаратов у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы (далее – Метод) обусловлены возможными побочными действиями препарата. Во время применения Метода могут встречаться такие побочные явления, как:

- со стороны иммунной системы: очень редко — от легких до средней тяжести системные аллергические реакции (например покраснение кожи, сыпь, отечность лица, крапивница, затрудненное дыхание), развитие тяжелых аллергических реакций, в т.ч. анафилактические реакции и шок;
- со стороны органов дыхания: очень редко — у пациентов с бронхиальной астмой ухудшение течения или обострение заболевания;
- местные реакции: очень часто — реакция легкой/средней степени выраженности в месте инъекции (боль, покраснение, кровоподтеки, отек);
- со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — появление угрей (акне)
- со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто — гинекомастия, варикоцеле.



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. Nabhan Z., Eugster E.A. Hormone replacement therapy in children with hypogonadotropic hypogonadism: where do we stand? // *Endocr Pract.* 2013. Vol. 19, № 6. P. 968–971. **IMPACT FACTOR 1.04**
2. Gibreel A., Bhattacharya S. Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment // *Biologics.* 2010. Vol. 4. P. 5–17. **IMPACT FACTOR 1.04**
3. Sato N. et al. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols // *Clin Pediatr Endocrinol.* 2015. Vol. 24, № 2. P. 37–49. **IMPACT FACTOR 1.07**
4. Kohler B.A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103, № 9. P. 714–736. **IMPACT FACTOR 12.830**
5. Molitch M.E. Nonfunctioning Pituitary Tumors and Pituitary Incidentalomas // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2008. Vol. 37, № 1. P. 151–171. **IMPACT FACTOR 3.000**
6. Warne D.W. et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92, № 2. P. 594–604. **IMPACT FACTOR 4.810**
7. Han T.S., Bouloux P.M.G. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010. Vol. 72, № 6. P. 731–737. **IMPACT FACTOR 3.077**
8. Raivio T., Wikström A.M., Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 156, № 1. P. 105–111. **IMPACT FACTOR 4.33**
9. Rohayem J. et al. Restoration of fertility by gonadotropin replacement in a man with hypogonadotropic azoospermia and testicular adrenal rest tumors due to untreated simple virilizing congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 170, № 4. P. K11-17. **IMPACT FACTOR 4.33**
10. Zacharin M, Sabin MA, Nair VV, Dabadghao P.. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis. *Fertil Steril* 2012;98: 836–42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.022 **IMPACT FACTOR 4.810**

## **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 8 июля 2005 г. N 448. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гипогонадизмом.
2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под общей редакцией И. И. Дедова и В. А. Петерковой. Москва: Практика; 2014. 253 стр.

## **III. Цели и задачи клинической апробации**

### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

#### *Цель*

Оценить клинико-экономическую эффективность и безопасность метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы.

#### *Задачи*

- Сравнить клиническую эффективность метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы
- Сравнить экономическую эффективность метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы
- Сравнить безопасность метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы

## **IV. Дизайн клинической апробации**

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

В связи с внедрением новых методик вспомогательных репродуктивных технологий во всем мире встал вопрос о повышении репродуктивного потенциала у мужчин с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма. Показано, что применение препаратов гонадотропинов для

инициации пубертата повышает репродуктивный потенциал пациентов.

Основным критерием начала полового развития у мальчиков является увеличение размеров тегисул. Учитывая тот факт, что большую часть тегисулярного объема составляют клетки Сертоли и герминативные клетки, увеличение размеров тегисул свидетельствует о пролиферации, созревании клеток Сертоли и развитии сперматогенного эпителия.

Оценить спермограмму у пациентов до 18 лет невозможно по физиологическим и этическим соображениям. Судить об эффективности терапии в подростковом возрасте можно на основании определения в крови уровня тестостерона, который отражает функциональную активность клеток Лейдига и уровню ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ), которые отражают функцию клеток Сертоли. Повышение уровня тестостерона и ингибина В, снижение уровня АМГ и увеличение объема яичек говорят об эффективности терапии гонадотропинами. В свою очередь физикальный осмотр (определение стадии полового развития по Таннеру) и антропометрия в сочетании с определением костного возраста позволяют судить о достаточной маскулинизации подростков на фоне проводимой терапии.

## **12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

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

*Основные параметры:*

1. Двукратное увеличение объема тегисул по данным УЗИ на фоне прогрессии полового развития более чем на две стадии от исходной по классификации Таннера
2. Дополнительные параметры
  1. Увеличение уровня тестостерона более 50 % от исходного
  2. Увеличение уровня ингибина В более 50 % от исходного
  3. Снижение уровня АМГ более 50 % от исходного

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

Всего в апробацию метода будет включено 20 пациентов.

Группа 1 (исследуемая группа): будут получать стартовую терапию препаратами фоллитропина альфа и хорионического гонадотропина в течение 1 года (см. блок-схему).

Группу сравнения будут составлять пациенты с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы, у которых инициация пубертата проводилась стандартным методом- смесью эфиров тестостерона (в рамках ОМС) (см. блок-схему). Для проведения анализа группы будут сопоставимы по показателям возраста, стадии полового развития.

Процедуры	Визит 0	Визит 1	Визит 2
	Стационарное обследование	Стационарное обследование через 6 месяцев от начала терапии	Стационарное обследование через 1 год - завершающий
Критерии включения/ не включения	X		
Критерии исключения	X	X	X
Получение письменного информированного согласия	X		
Физикальный осмотр	X	X	X
Антропометрия	X	X	X
Оценка полового развития по Таннер	X	X	X
Рентгенография кистей	X	X	X
УЗИ органов мошонки	X	X	X
Уровень общего тестостерона	X	X	X
Уровень Ингибина В	X	X	X
Уровень АМГ	X	X	X
Уровень АСТ	X	X	X
Уровень АЛТ	X	X	X
Уровень билирубина	X	X	X
Общий анализ крови	X	X	X
Оценка серьезных нежелательных явлений	X	X	X

### 12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Инициация пубертата у мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом будет проведена следующим образом: после получения информированного

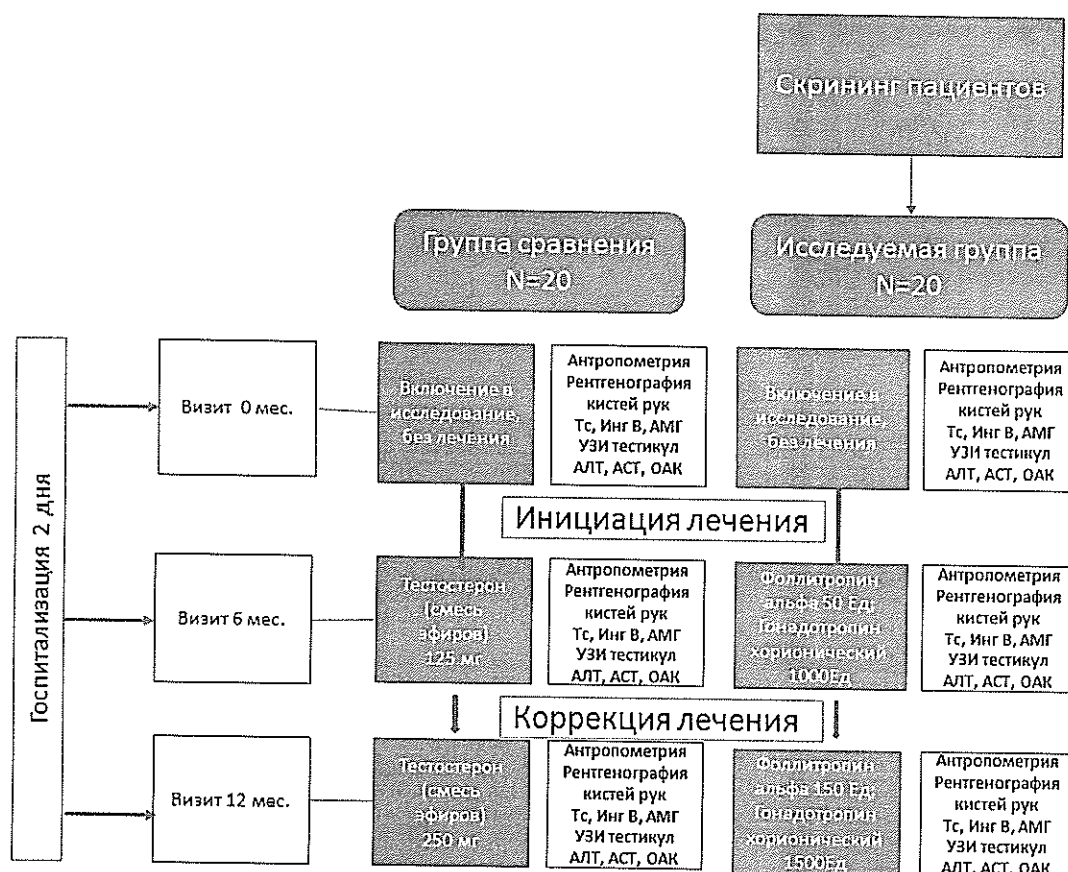
согласия, включения пациента в клиническую апробацию будут проведены обследования визита 0 и пациенту будет назначен фоллитропин альфа в дозе 50 ед 1 раз в неделю, хорионический гонадотропин в дозе 1000 ед 1 раз в неделю. Данное лечение пациент будет получать в течение 6 месяцев. На визите 6 месяцев доза фоллитропина будет на 100 ед до 150 ед 1 раз в неделю, а доза хорионического гонадотропина будет увеличена на 500 ед до 1500 ед 1 раз в неделю. Данное лечение пациенты будут получать еще в течение 6 месяцев. Уровень тестостерона будет исследоваться на 2 день от очередной инъекции препарата ХГЧ.

Группа сравнения: терапия препаратами смеси эфиров тестостерона. Препараты тестостерона будут вводиться 1 раз в 28 дней, уровень тестостерона будет исследоваться на 27 день от очередной инъекции препарата.

Оценка костного возраста будет проводится по методике Greulich&Pyle.

Пациенты будут находиться под наблюдением в течение 12 месяцев пока будут получать терапию препаратами гонадотропинов, за период апробации будет проведено 3 стационарных визита с оценкой стадии полового развития, костного возраста, данных УЗИ органов мошонки и гормонального профиля.

### Блок-схема проведения клинической апробации



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

Общая продолжительность участия пациентов в клинической апробации составит 12 месяцев.

*Период включения пациентов в исследование – продолжительность набора пациентов 36 мес.*

*Визит 0 мес. Каждый пациент будет обследован в условиях стационара*

В течение этого периода будут выполнены следующие действия:

- Физикальное обследование;
- Антропометрия;
- Определение соответствия критериям включения;
- Получение письменного информированного согласия;
- Гормональное обследование (определение тестостерона, ингибина В и АМГ)
- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ)
- УЗИ мошонки с определением среднего объема тестикул
- Рентгенография кистей и л/з суставов
- Назначение терапии;
- Запись всех данных в ИРК.

*Визит 6 мес. – через 6 месяцев от начала терапии (первый отчетный визит для оценки эффективности терапии в отношении функционального состояния гонад) – обследование в условиях стационара*

В ходе данного посещения будут выполнены следующие действия:

- Физикальное обследование;
- Антропометрия;
- Гормональное обследование (определение тестостерона, ингибина В и АМГ)
- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ)
- УЗИ мошонки с определением среднего объема тестикул
- Рентгенография кистей и л/з суставов
- Коррекция терапии;
- Запись всех данных в ИРК.

*Визит 12 мес. – через 12 месяцев от начала терапии, завершающий*

*визит (окончательный отчетный визит для оценки эффективности терапии в отношении антропометрических данных и функционального состояния гонад) – обследование в условиях стационара*

В ходе данного посещения будут выполнены следующие действия:

- Физикальное обследование;
- Антропометрия;
- Гормональное обследование (определение тестостерона, ингибина В и АМГ)
- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ)
- УЗИ мошонки с определением среднего объема тестикул
- Рентгенография кистей и л/з суставов
- Коррекция терапии;
- Запись всех данных в ИРК.
- Анализ эффективности терапии по всем параметрам.

**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.**

1. Стадия полового развития по Таннер
2. Рост
3. Костный возраст
4. Средний объем тестикул по данным УЗИ
5. Уровень тестостерона крови
6. Уровень ингибина В крови
7. Уровень АМГ крови
8. АЛТ
9. АСТ
10. Данные общего анализа крови

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

#### **13. Критерии включения пациентов.**

1. Мальчики в возрасте  $\geq 13$  лет и  $< 18$  лет после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы;
2. Приобретённый гипогонадотропный гипогонадизм, подтвержденный результатами пробы с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (выброс ЛГ на пробе менее 10Ед/л);

3. Желание принимать участие в Процедурах клинической апробации в согласии с протоколом;
4. Информированное согласие
5. Код по МКБ-10: E23.0

#### 14. Критерии не включения пациентов

1. Отсутствие на момент включения в исследование у пациентов гипогонадотропного гипогонадизма;
2. Несоответствие **одному или более** критериям включения;
3. Нежелание участвовать в исследовании

#### 15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации

1. отказ от проведения клинической апробации по собственному согласию
2. нарушение протокола клинической апробации
3. тяжелые аллергические реакции
4. возникновение клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови.

Пациенты имеют право отказаться от продолжения участия в клинической апробации в любое время и по любой причине, включая причины личного характера. Врачи также имеют право исключить пациентов из клинической апробации в случае нарушения протокола или появления критериев для исключения. Врачи должны заполнить раздел отказа от участия в клинической апробации в ИРК с объяснением причины отказа.

### 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.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

#### 17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Название услуги	Частота предоставления услуги одному пациенту
Койко-день в четырехместной палате	6



Исследование уровня общего тестостерона в крови	3
Исследование уровня ингибина в крови	3
Исследование уровня антимюллерова гормона в крови	3
Ультразвуковое исследование органов мошонки	3
Рентгенография кистей рук	3
Исследование уровня аспартатаминотрансферазы	3
Исследование уровня аланинаминотрансферазы	3
Общеклинический анализ крови	3
Взятие крови из периферической вены	3

Ограничения по медицинским вмешательствам во время участия в клинической апробации – нет.

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в неделю	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
1	Фоллитропин альфа	п/к	100	1	5200	МЕ	Индукция пубертата
2	Гонадотропин хорионический	п/к	1250	1	65000	МЕ	Индукция пубертата
3	Тестостерон (смесь эфиров)	в/м	187,5	0,25	2437	мг	Индукция пубертата

Все препараты пациенты получают в течение 1 года в возрастающих дозировках согласно протоколу.

Стартовая доза фоллитропина альфа составляет 50 Ед один раз в неделю, который вводится подкожно. Затем доза увеличивается через 6 мес. на 100 Ед до 150 Ед/неделю.

Стартовая доза хорионического гонадотропина составит 1000 Ед в неделю однократно внутримышечно. Затем через 6 мес. доза будет увеличена до 1500Ед/неделю.

Группа сравнения

Стартовая доза тестостерона (смесь эфиров) будет составлять 125 мг один

раз в 28 дней, который вводится внутримышечно. Затем доза увеличивается через 6 мес. до 250 мг 1 раз в четыре недели.

В случае возникновения побочных эффектов и/или осложнений в зависимости от типа и характера наблюдаемого явления будут применяться лекарственные препараты для купирования наблюдаемых побочных явлений и/или осложнений:

1) головная боль, боль в животе, суставные и мышечные боли: ибупрофен в разовой дозе 50 – 300 мг (в зависимости от возраста и массы тела) до 3 раз в сутки.

2) отек Квинке:

- Эпинефрин раствор 0,1% (1 мг/мл) 0,1 мл на 1 год жизни (или 0,01 мг/кг, но не более 1,0 мл в/м или в/в)
- Хлоропирамин 2% раствор (20 мг/мл) 0,1 мл на 1 год жизни, но не более 1 мл ИЛИ 1% раствор дифенгидрамина 0,05 мл/кг, но не более 1 мл в/м
- Дексаметазон 0,4% раствор (4 мг/мл) 0,6 мг/кг (максимально 10 мг) в/м или в/в.

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

Основной критерий эффективности: увеличение размеров тестикул по данным УЗИ на фоне прогрессии полового развития более чем на две стадии от исходной по классификации Таннера

Целевой результат – увеличение объема тестикул более чем в два раза от исходного по данным УЗИ

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности**

1. Уровень тестостерона

Целевой результат – увеличение уровня более чем на 50 % от исходного

2. Уровень ингибина В

Целевой результат – увеличение уровня более чем на 50 % от исходного

3. Уровень АМГ

Целевой результат – снижение уровня более чем на 50 % от исходного

### **21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров**

## **эффективности.**

Оценка показателей эффективности будет проводиться при каждом посещении начиная со второго. Дополнительно будет проведена оценка параметров эффективности через 6 мес. и через 12 мес. от начала терапии. Регистрация и учет показателей эффективности будет проводиться в ИРК пациентов. Анализ параметров эффективности будет проводиться по окончании исследования с использованием заранее определенных статистических методов.

## **VIII. Статистика**

**22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.**

Все статистические анализы и обработка данных будут проводиться с использованием программного обеспечения Statistica Statsoft (версия 13) на операционных системах Windows 7

Данное исследование строится на гипотезе превосходства метода сочетанной терапии препаратами хорионического гонадотропина и фоллитропина альфа над терапией препаратами тестостерона. Критерием эффективности является прогрессия полового развития и увеличение объема тестикул. Критериями дополнительной ценности является повышение уровня ингибина В, снижение уровня АМГ как маркера функциональной активности клеток Сертоли и повышение уровня тестостерона, как маркера функциональной активности клеток Лейдига. Данные показатели будут оценены с помощью критерия Вилкоксона.

Также будет проведена статистическая оценка двух схем терапии в группах пациентов с помощью непараметрического критерия Манн-Уитни.

Безопасность метода будет оцениваться по отсутствию аллергических реакций на препараты хорионического гонадотропина и фоллитропина альфа, отсутствие повышения уровня трансаминаз выше верхней границы референсного интервала, отсутствию клинически значимых изменений, в том

числе эритроцитоза по данным общего анализа крови, характерных для применения смесей эфиров тестостерона, на визите 6 мес. и визите 12 мес.

Описательная статистика будет представлена в виде сводных таблиц по группам в соответствии с типом описываемой переменной.

Уровень значимости составляет 5%, при мощности исследования 80%.

Предполагаемое число выбывших пациентов – 0.

**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 статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.**

Расчет минимально необходимых объемов групп выполнен на основании следующих параметров:

1. основной (первичный) критерий оценки эффекта: увеличение размеров тестикул по данным УЗИ на фоне прогрессии полового развития более чем на две стадии от исходной по классификации Таннера
2. Проверяется гипотеза превосходства эффективности метода лечения препаратами фоллитропина альфа и хорионического гонадотропина над методом лечения смесями эфиров тестостерона по первичному критерию оценки эффекта
3. уровень статистической значимости – 5%
4. ожидаемая величина критерия оценки эффекта лечения детей смесями эфиров тестостерона в группе сравнения - 5 %
5. ожидаемая клинически значимая величина критерия оценки эффекта в группе детей, пролеченных препаратами фоллитропина альфа и хорионического гонадотропина (группа А) – 90%
6. предельная доля выбывания пациентов – 10%.
7. предельное значение различий – 9%
8. исходя из указанных параметров, число пациентов, которых необходимо включить в каждую из групп А и В – 20 человек.

## **IX. Объем финансовых затрат**

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, предоставленной в сети интернет, коммерческих предложениях, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание и т.д.) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

### **24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

#### **Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации.

Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание и т.д.) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

**Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА будут определены по формуле:**

$$N_{\text{общ}} = N_{\text{п}} + N_{\text{св}}$$

где:

$N_{\text{п}}$  - финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;

$N_{\text{св}}$  - финансовые затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к финансовым затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА, и к финансовым затратам на содержание имущества;

$N_{\text{общ}}$  - финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА.

**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); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

**Услуги**

№ п/п	Наименование	Цена, руб.	Кратность	Стоимость рублей	Источник сведений о стоимости
1.	Койко-день в четырех-местной палате	2500	9	22500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.	Исследование уровня общего тестостерона в крови	650	3	1950	То же
3.	Исследование уровня ингибина в крови	1500	3	4500	То же

4.	Исследование уровня антимюллерова гормона в крови	1200	3	3600	То же
5.	Ультразвуковое исследование органов мошонки	2500	3	7500	То же
6.	Рентгенография кистей рук	1500	3	4500	То же
7.	Исследование уровня аспаратаминотрансферазы	300	3	900	То же
8.	Исследование уровня аланинаминотрансферазы	300	3	900	То же
9.	Общеклинический анализ крови	750	3	2250	То же
					<b>Итого 48600</b>

**Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке**

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Средняя стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на пациента	Цена 1 курса лечения препаратом руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел.	Общая стоимость рублей	Источник сведений о стоимости
1.	Фоллитропин альфа	1698	52	88 300	20	1 766 000	ГРЛС
2.	Гонадотропин хорионический	303,75	52	15 795	20	315 900	ГРЛС

Основная стоимость метода клинической апробации складывается из стоимости лекарственных препаратов: рекомбинантный фолитропин альфа – стоимость для одного пациента составляет 88 тысяч рублей и хорионический гонадотропин - стоимость для одного пациента составляет 16 тысяч рублей.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет 186,1 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 20 пациентов

Общая стоимость апробации составит **3 722,0 тыс. руб. (три миллиона семьсот двадцать две тысячи рублей)**, в том числе

в 2019 году - 7 пациентов на сумму 1 302,7 тыс. руб.,

в 2020 году – 10 пациентов на сумму 1 861,0 тыс. руб.,

в 2021 году – 3 пациента на сумму 558,3 тыс. руб.,

**Расчет стоимости одного пациента по протоколу клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения или реабилитации.**

<b>Наименование расходов</b>	<b>Сумма (тыс.руб.)</b>
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	55,0
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемого (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	120,4
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации.	10,7
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	6,0
<b>Итого стоимость 1 пациента:</b>	<b>186,1</b>

И. о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России, академик РАН

Шестакова М. В

"18" февраля 2019 г.





Индивидуальная регистрационная карта пациента, принимающего участие в апробации метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы

Имя \_\_\_\_\_  
Отчество \_\_\_\_\_  
Фамилия \_\_\_\_\_  
Дата рождения \_\_\_\_\_

# Приложение 1

Индивидуальная регистрационная карта пациента, принимающего участие в апробации метода инициации пубертата у мальчиков с приобретенными формами гипогонадотропного гипогонадизма после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы

1. Имя \_\_\_\_\_  
 Отчество \_\_\_\_\_  
 Фамилия \_\_\_\_\_
2. Дата рождения \_\_\_\_\_
3. Адрес проживания, контактный телефон \_\_\_\_\_
4. Результаты пробы с ГнРГ  
 Максимальный выброс ЛГ \_\_\_\_\_ Ед/л  
 Максимальный выброс ФСГ \_\_\_\_\_ Ед/л
5. Данные МРТ головного мозга: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## 6. Критерии включения:

Критерий	Соответствует	Не соответствует
Мальчики в возрасте $\geq 13$ лет и $< 18$ лет после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы;		
Приобретённый гипогонадотропный гипогонадизм, подтвержденный результатами пробы с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (выброс ЛГ на пробе менее 10Ед/л);		
Желание принимать участие в Процедурах клинической апробации в согласии с протоколом;		
Информированное согласие		

## 7. Критерии исключения:

Критерий	Соответствует	Не соответствует
отказ от проведения клинической апробации по собственному согласию		
нарушение протокола клинической апробации		
тяжелые аллергические реакции		
возникновение клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови.		

8. Антропометрия и стадия пубертата по Таннер:

	<i>Визит 0 мес.</i>	<i>Визит 6 мес.</i>	<i>Визит 12 мес.</i>
дата			
рост			
SDS роста			
SDS верхнего сегмента			
SDS нижнего сегмента			
Стадия полового развития по Таннеру			
P (оволосение)			
G (размеры полового члена)			

Лечащий врач \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

9. Гормональные показатели:

	<i>Визит 0 мес.</i>	<i>Визит 6 мес.</i>	<i>Визит 12 мес.</i>
дата			
Общий тестостерон, нмоль/л			
Ингибин В, пг/мл			
АМГ, нг/мл			

10. Биохимические показатели

	<i>Визит 0 мес.</i>	<i>Визит 6 мес.</i>	<i>Визит 12 мес.</i>
дата			
АЛТ, ед/л			
АСТ, ед/л			
Уровень гемоглобина по			

данным общего анализа крови , г/л			
--------------------------------------	--	--	--

**11.УЗИ тестикул:**

	<i>Визит 0 мес.</i>	<i>Визит 6 мес.</i>	<i>Визит 12 мес.</i>
Дата проведения			
Средний объем тестикул, мл			

**12.Данные костного возраста и конечного прогнозируемого роста:**

	<i>Визит 0 мес.</i>	<i>Визит 6 мес.</i>	<i>Визит 12 мес.</i>
дата			
Костный возраст (по G&P), лет			

Лечащий врач \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)