

2019-15-19

**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, Дм.Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(499) 124 43 00 Факс (495) 718 05 22 E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода подавления пубертата для лечения детей с гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	18

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 25 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 листах.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

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

академик М.В.Шестакова

(должность, ф.и.о., подпись)

"18" февраля 2019 г.

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

Я, Шестакова Марина Владимировна, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода подавления пубертата для лечения детей с гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

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

М.В.Шестакова

« 18 » февраль 2019 года



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 подавления пубертата для лечения детей с гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология (детская)	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	18	
6.	Срок проведения клинической апробации	2019 – 2021 г.	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	258.1 тысячи руб.	
	8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>		
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 подавления пубертата для лечения детей с гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации (далее - протокол клинической апробации).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117036, Москва, Дмитрия Ульянова д.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, академик РАН.

Безлепкина Ольга Борисовна – и.о. директора Института Детской Эндокринологии ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Гонадотропинзависимое (центральное) преждевременное половое развитие (код МКБ10 E22.8) развивается вследствие начала выработки гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ и ФСГ) в возрасте до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков. Основной целью лечения данного заболевания является подавление секреции ЛГ и ФСГ, что позволяет добиться регрессии вторичных половых признаков, стабилизации показателей скорости роста и костного возраста, улучшить ростовой прогноз у детей, предотвратить психо-социальную дезадаптацию у детей, психологически не готовых к вступлению в пубертат. Наиболее эффективным способом подавления секреции гонадотропинов является постоянное воздействие аналога гонадотропин-рилизинг гормона, которое ведет к десенситизации рецепторов к Гн-РГ гипофиза и торможению секреции ЛГ и ФСГ (1). Поддержание терапевтической концентрации аналога Гн-РГ достигается за счет использования пролонгированных депо-форм аналогов Гн-РГ. Наиболее широко применяемым препаратом является трипторелин, доступный в концентрации 3,75 мг для внутримышечного введения 1 раз в 28 дней (далее трипторелин 3,75 мг/28 дней) и в концентрации 11,25 мг для внутримышечного введения кратностью 1 раз в 90 дней (далее трипторелин 11,25 мг/90 дней). Обе формы препарата зарегистрированы для использования у детей с преждевременным половым развитием. Применение различных по длительности действия форм трипторелина в соответствии с ранее разработанными методами лечения дает сопоставимый клинический эффект, однако использование аналогов Гн-РГ длительного действия 11,25 мг до настоящего времени не нашло широкого применения у детей, несмотря на возможные преимущества данного метода лечения.

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

Трипторелин 11,25 мг/90 дней используется для лечения гонадотропинзависимого центрального преждевременного полового развития (далее цППР) у детей с 2006 года и в настоящее время применяется с этой целью в 20 странах (2,3).

Согласно клиническим исследованиям последних 10 лет, посвященным оценке эффективности и безопасности применения трипторелина 11,25 мг с кратностью введения 1 раз в 90 дней у детей с цППР, препарат эффективно подавляет секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, препятствуя прогрессии полового развития; при этом побочные эффекты варьируют от легких до умеренных и, как правило, представлены эпизодами головной боли, ринитом, болью в животе (2,4–6).

Клиническая апробация метода лечения гонадотропинзависимого (центрального) преждевременного полового развития аналогом Гн-РГ с кратностью введения 1 раз в 90 дней является актуальным, так как использование трипторелина 11,25 мг сокращает количество введения препарата до четырех в год, повышая комплектность пациентов; снижает общую стоимость лечения, уменьшая количество визитов пациента в медицинское учреждение. Результаты клинической апробации метода лечения центрального преждевременного полового развития у детей с помощью аналога Гн-РГ пролонгированного действия трипторелин 11,75 мг/90 дней позволят решить вопрос о возможности рекомендации включения данного метода в стандарт медицинской помощи детям с преждевременным половым созреванием и в федеральные рекомендации по лечению преждевременного полового развития.

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

Согласно стандартам медицинской помощи больным с преждевременным половым созреванием и федеральным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с преждевременным половым развитием в России в настоящее время для лечения цППР у детей используются пролонгированные аналоги ГнРГ трипторелин 3,75мг/28 дней или лейпрорелин 3,75мг/28 дней (7,8). В то время как, несмотря на доказанную эффективность и безопасность применения трипторелина 11,25 мг/90 дней, зарегистрированного для лечения цППР у детей (9), данная форма аналога Гн-РГ пролонгированного действия не включена в стандарт медицинской помощи больным с преждевременным половым созреванием (7). Анализ данных клинических исследований по лечению центрального преждевременного полового развития у детей с началом появления признаков ППР ранее 8 лет у девочек и ранее 9 лет у мальчиков аналогами Гн-РГ пролонгированного действия 3,75 мг/28 дней и трипторелином 11,25 мг/90 дней продемонстрировал сопоставимую эффективность и безопасность обеих форм аналогов Гн-РГ (на основании оценки пиков секреции ЛГ через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии и оценки побочных явлений) (2,3,5,6,10,11). Таким образом, метод лечения цППР у детей с помощью трипторелина 11.25 мг/90 дней значимо не отличается по своей эффективности и безопасности от используемых методов лечения с помощью аналогов Гн-РГ 3,75 мг/28 дней, но при этом имеет ряд преимуществ: меньшая частота введения обуславливает меньшую частоту амбулаторных обращений за препаратом для его получения и введения (1 раз в 90 дней вместо 1 раза в 28 дней), повышает комплаентность и снижает риск рецидивов заболевания, наблюдающихся при терапии аналогами Гн-РГ 3,75 мг/28 дней на фоне пропусков ежемесячного введения препарата.

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

Риски и прогнозируемые осложнения метода лечения центрального преждевременного полового развития у детей с помощью аналога Гн-РГ пролонгированного действия трипторелин 11,75 мг/90 дней (далее – Метод) обусловлены возможными побочными действиями препарата. В начале применения Метода возможны менструалоподобные выделения у девочек. Во время применения Метода наиболее часто встречаются такие побочные явления, как: внезапные приливы, крапивница, сыпь, зуд, головная боль, боль в животе, ринит. Редко — отек Квинке, тошнота, рвота, увеличение массы тела, повышение АД, эмоциональная лабильность, нарушение зрения, боль в месте введения инъекции. Крайне редко — головная боль, суставные и мышечные боли (3,6,9).

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих.

1. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2000 Jul;13 Suppl 1:723–37. **Impact factor 1.086**
2. Carel J-C, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jan;154(1):119–24. **Impact factor 4.333.**
3. Durand A, Tauber M, Patel B, Dutailly P. Meta-Analysis of Paediatric Patients with Central Precocious Puberty Treated with Intramuscular Triptorelin 11.25 mg 3-Month Prolonged-Release Formulation. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(4):224–32. **Impact factor 1.713**
4. Martínez-Aguayo A, Hernández MI, Beas F, Iñiguez G, Avila A, Sovino H, et al. Treatment of central precocious puberty with triptorelin 11.25 mg depot formula-

tion. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2006 Aug;19(8):963–70. **Impact factor 1.086**

5. Zenaty D, Blumberg J, Liyanage N, Jacqz-Aigrain E, Lahlou N, Carel J-C, et al. A 6-Month Trial of the Efficacy and Safety of Triptorelin Pamoate (11.25 mg) Every 3 Months in Children with Precocious Puberty: A Retrospective Comparison with Triptorelin Acetate. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):188–95. **Impact factor 1.713**
6. Bertelloni S, Mucaria C, Baroncelli GI, Peroni D. Triptorelin depot for the treatment of children 2 years and older with central precocious puberty. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jul;11(7):659–67. **Impact factor 2.758**
8. Под общей редакцией И. И. Дедова и В. А. Петерковой. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Москва: Практика; 2014. 442 р.
10. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Cassio A, Wasniewska M, Galluzzi F, et al. Central Precocious Puberty: Treatment with Triptorelin 11.25 mg. *Sci World J [Internet]*. 2012 May 3 [cited 2019 Jan 14];2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356708/> **Impact factor 1.219**
11. Pienkowski C, Tauber M. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment in Sexual Precocity. *Endocr Dev*. 2016;29:214–29. **Impact factor 2.17**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 7 апреля 2005 г. N 263. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с преждевременным половым созреванием.
8. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под общей редакцией И. И. Дедова и В. А. Петерковой. Москва: Практика; 2014. 442 стр.
9. Инструкция по применению лекарственного препарата Диферелин®. Регистрационный номер ЛСР-005557/08. Минздрав России ЛСР-005557/08 согласовано 22.09.14.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель

Доказать клинико-экономическую эффективность и безопасность метода лечения гонадотропинзависимого преждевременного полового развития аналогом гонадотропин-рилизинг гормона пролонгированного действия – трипторелином 11,25 мг/90 дней.

Задачи

- Оценка клинической эффективности Метода за счет анализа динамики клинико-лабораторных показателей полового развития у детей с центральным преждевременным половым развитием на фоне лечения трипторелином 11.25 мг.
- Оценка безопасности применения Метода за счет анализа характера и частоты возникновения побочных эффектов и осложнений.
- Оценка экономических затрат, связанных с применением Метода.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Сопоставление данных, полученных в ходе анализа литературы с данными, представленными в инструкции к препарату трипторелин 11,25мг/90 дней позволяют сделать вывод, что методика лечения цППР пролонгированным аналогом Гн-РГ полностью соответствует основным требованиям современной медицины. Подтвержденная несколькими зарубежными исследованиями эффективность и безопасность соответствует международным клиническим рекомендациям по ведению пациентов детского возраста с преждевременным половым развитием и отражены в показаниях к применению препарата трипторелин 11,25мг/90 дней.

Ни в одном из проведенных исследований авторы не сделали каких-либо выводов о небезопасности и низкой эффективности применения метода лечения трипторелином 11,25мг/90 дней, а также не было получено никаких данных о фактах, ограничивающих его использование при лечении цППР у детей.

Согласно клиническим публикациям положительный результат использования метода продемонстрирован при клинической оценке в отношении показаний, определенных в инструкции. Данный метод лечения цППР у детей обладает заявленной эффективностью в соответствии с предназначенным использованием. При соблюдении рекомендованных показаний к применению и требований предосторожности тестируемый метод лечения цППР у детей является безопасным для использования в практической медицине.

В целом, по результатам проведенных исследований можно считать, что метод лечения цППР с помощью трипторелина 11,25мг/90 дней является надежным, удобным, безопасным, менее затратным и удовлетворяет требованиям для клинического применения, предусмотренного производителем.

Анализ научной литературы, оценивающих эффективность метода лечения цППР с помощью применения пролонгированного аналога Гн-РГ трипторелина 11,25мг/90 дней показал соответствие современному уровню медицинских технологий.

12. Описание дизайна клинической апробации.

12.1. Основные и дополнительные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации

Параметры эффективности:

1. Гормоны крови: эстрадиол у девочек, тестостерон у мальчиков, уровень ЛГ и ФСГ в ходе стимуляционного теста в точках 0,60,240 минут с коротким аналогом Гн-РГ.

2. Антропометрические показатели:

- Рост, SDS роста, скорость роста, SDS скорости роста, вес, ИМТ, SDS ИМТ
- Стадия полового развития по шкале Tanner, наличие/отсутствие менструальноподобных выделений у девочек

3. Акселерация костного созревания (рентгенография костей кисти)

4. Размеры матки и яичников у девочек, размеров яичек у мальчиков (УЗИ органов малого таза или органов мошонки).

Параметры безопасности:

1. Наличие или отсутствие кровянистых выделений в начале лечения; зуда, крапивницы, отека Квинке; головной, суставной или мышечной боли, боли в животе, эпизодов тошноты, рвоты, повышения АД, эмоциональной лабильности, нарушения зрения, боли в месте введения инъекции
2. Клинический анализ крови
3. Общий анализ мочи
4. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, общий белок.
5. Острота зрения и глазное дно (консультация офтальмолога)

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



Таблица 1. Этапы и процедуры клинической апробации

Процедуры	Этап 1 скри- нинг	Этап 2 Лечение трипторелином 11,25 мг/90 дней						Этап 3 Анализ
		Визиты						
		1	2	3	4	5	Внеочеред- ной визит ¹	
Оценка соответствия критериям включения	X							
Оценка соответствия критериям исключения		X	X	X	X	X	X	
Подписание информированного согласия		X						
Оценка жалоб	X	X	X	X	X	X	X	
Физикальный осмотр	X	X	X	X	X	X	X	
Антропометрия	X	X	X	X	X	X	X	
Оценка полового развития по шкале Таннер		X	X	X	X	X	X	
Рентгенография кистей и оценка костного возраста				X		X		
Внутримышечное введение трипторелина 11,25 мг		X	X	X	X	X		
ЛГ							X ²	
Проба с аналогом Гн-РГ: ЛГ 0', 60', 240' ФСГ 0', 60', 240'				X		X		
ФСГ								
Эстрадиол				X		X	X ²	
Тестостерон				X		X		
Биохимический анализ крови ³				X		X	X	
Общеклинический анализ крови				X		X	X	
Общий анализ мочи				X		X	X	
УЗИ органов малого таза у девочек				X		X		
УЗИ мошонки у мальчиков				X		X		
Консультация офтальмолога				X		X	X	
Электрокардиография				X		X		

Примечания к таблице 1:

¹ - при наличии побочных эффектов, кровянистых выделений у девочек после 3 месяцев лечения трипторелином 11,25 мг

² - при наличии кровянистых выделений у девочек после 3 месяцев лечения трипторелином 11,25 мг

³ - глюкоза в крови паточак, АЛТ, АСТ, общий белок, креатинин, мочевины

Оценка эффективности: методом сравнения с группой сравнения, набранной ретроспективно.

Метод подбора группы сравнения: подбор пар по критериям:

- Диагноз центральное преждевременное половое развитие (МКБ10 E22.8)
- Возраст ± 1 год
- Пол
- Дельта акселерации костного возраста относительно паспортного возраста ± 1 год

Продолжительность исследования: каждый участник исследования получает препарат в течение 12 месяцев. Таким образом, участие одного пациента с момента включения в исследование и до получения 5-ой инъекции препарата составляет 12 месяцев и не укладывается в один календарный год.

Сроки реализации исследования:

2019-2020 гг: набор пациентов, начало лечения.

2020-2021 гг: окончание лечения, анализ результатов.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Препарат вводится внутримышечно (в/м) с кратностью введения 1 раз в 90 дней.

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 участия каждого пациента в клинической апробации – 12 месяцев. Периоды стационарного обследования предусматривают госпитализацию продолжительностью 7 дней, амбулаторное обследование проводится в течение одного дня.

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. Пол
2. Возраст
3. Жалобы
4. Рост и SDS роста
5. Вес и SDS ИМТ
6. Половое развитие по Tanner
7. Значение эстрадиола у девочек
8. Значение тестостерона у мальчиков
9. УЗИ органов малого таза у девочек: с указанием длины, ширины, толщины матки, наличие дифференцировки на тело и шейку, наличия/отсутствия эндометрия (его толщина при наличии), длины, ширины, толщины и объема яичников
10. УЗИ мошонки у мальчиков: с указанием длины, ширины, толщины и объема яичек
11. Значение костного возраста
12. Отклонения в общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови при наличии таковых.

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Возраст от ≥ 0 до ≤ 9 лет;
2. Наличие подтвержденного центрального гонадотропинзависимого преждевременного полового развития у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет (значение ЛГ на пробе с аналогом Гн-РГ ≥ 7 Ед/л);
3. Значения ЛГ и ФСГ в точках 0, 60', 240' минут от момента введения препарата аналогом Гн-РГ короткого действия проба с аналогом Гн-РГ, вы-

полненная на момент постановки диагноза центрального гонадотропинзависимого преждевременного полового развития;

4. Для девочек: результаты УЗИ органов малого таза с указанием длины, ширины, толщины матки, наличие дифференцировки на тело и шейку, наличия/отсутствия эндометрия (его толщина при наличии), длины, ширины, толщины и объема яичников у девочек, срок проведения УЗИ - не позднее 1 месяца на момент подписания согласия участвовать в клинической апробации (на момент визита 1);
5. Для мальчиков: результаты УЗИ мошонки с указанием длины, ширины, толщины и объема яичек с давностью проведения УЗИ не позднее 1 месяца на момент подписания согласия участвовать в клинической апробации (на момент визита 1);
6. Наличие рентгенограммы кистей рук с давностью проведения исследования не позднее 1 месяца на момент подписания согласия участвовать в клинической апробации (на момент визита 1);
7. Наличие МРТ головного мозга с протоколом описания и заключением, выполненного на момент или после постановки диагноза центральное гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие;
8. Наличие результата ТТГ, выполненного на момент постановки диагноза центральное гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие;
9. Желание принимать участие в Процедурах клинической апробации в согласии с протоколом;
10. Информированное согласие
11. Код по МКБ-10: E22.8

14. Критерии не включения пациентов

1. Отсутствие на момент включения в исследование у пациентов гипергонадного центрального преждевременного полового развития;
2. Несоответствие **одному или более** критериям включения;
3. Нежелание участвовать в исследовании.

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

1. Отказ от проведения клинической апробации по собственному согласию.
2. Нарушение протокола клинической апробации.
3. Появление тяжелых аллергических реакций.
4. 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: в рамках клинической апробации

Форма: плановая

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Таблица 2. Описание медицинской услуги или медицинского вмешательства

Первичный осмотр больного в приемном отделении
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, к.м.н. (амбулаторный визит)
Один день лечения и обследования в амбулаторных условиях (дневной стационар) без питания
Осмотр врача-детского эндокринолога первичный (стационарный визит)
Осмотр врача-детского эндокринолога ежедневный (стационарный визит)
Один день в четырехместной палате (для ребенка)
Один день в четырехместной палате (для матери) – на одной койке с ребенком
Один день питания сопровождающего больного в стационаре
Введение трипторелина 11,25 мг в/м
Взятие крови из периферической вены
Рентгенография кистей и л/з суставов
Исследование уровня эстрадиола/тестостерона в крови
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови натощак
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови через 60

минут после введения аналога Гн-РГ короткого действия
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови через 240 минут после введения аналога Гн-РГ короткого действия
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови натощак
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови через 60 минут после введения аналога Гн-РГ короткого действия
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови через 240 минут после введения аналога Гн-РГ короткого действия
Общеклинический анализ крови
Общеклинический анализ мочи
Электрокардиография
Исследование уровня креатинина в сыворотке крови
Исследование уровня мочевины в сыворотке крови
Исследование уровня общего белка
Исследование аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови
Исследование аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови
Ультразвуковое исследование органов малого таза
Ультразвуковое исследование мошонки
Консультация офтальмолога
Дополнительные параметры по показаниям (внеочередной визит)
Общеклинический анализ крови
Исследование уровня эстрадиола/тестостерона в крови
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови натощак

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

В рамках проведения клинической апробации планируется применять аналог Гн-РГ пролонгированного действия – трипторелин.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия.

Разовая доза: 11,25 мг. Курсовая доза (исходя из курса лечения 12 месяцев): 56,25 мг.

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.

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
1	Трипторелин	в/м	11,25 мг	1 раз в 90 дней	56,25 мг/365 дней	мг	Лечение центрального преждевременного полового развития

№	Наименование в соответствии с номенклатурой классификации медицинских изделий по видам	Количество	Цель применения
1	L02AE аналоги гонадотропин-рилизинг гормона - трипторелин	1 флакон (11.25 мг) для разового введения, 5 флаконов для курса лечения на 12 месяцев на одного пациента	Лечение центрального преждевременного полового развития у детей

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Основной критерий эффективности:

1. Уровни периферических половых гормонов:

- у девочек: уровень эстрадиола менее 70,0 пмоль/л
- у мальчиков: уровень тестостерона менее 1,0 нмоль/л

Дополнительные критерии эффективности:

1. Ускорение костного возраста не более чем на 1 год (по данным рентгенографии кистей) за 12 месяцев лечения.
2. Отсутствие прогрессирования (или регресс):
 - у девочек: размеров матки (по данным УЗИ)
 - у мальчиков размера яичек (по данным УЗИ)

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Критерии безопасности терапии: отсутствие нежелательных явлений, отсутствие или умеренные проявления побочных эффектов.

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

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.

Статистический анализ данных будет выполняться с использованием пакета прикладных программ. Описательная статистика количественных признаков будет представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M(SD)$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q1; Q3]$), описательная статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Для анализа соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам будет использован тест Манна-Уитни, ANOVA Краскел-Уоллиса, для сравнения связанных групп – тест Вилкоксона и ANOVA Фридмена. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера.

Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05. При необходимости будет применяться поправка на множественные сравнения (Бонферрони, Бенджамини-Хохберга).

95% доверительные интервалы (ДИ) для долей будут рассчитаны методом Клоппера-Пирсона.

В случае необходимости и обоснованности с целью анализа данных пациентов по назначенному лечению (Intention-to-treat) будет выполняться восстановление пропущенных данных выбывших пациентов методом Last Observation Carried Forward. Во всех случаях будет выполнен анализ данных Per Protocol.

Промежуточный анализ данных проводиться не будет.

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 – уровень эстрадиола менее 70 пмоль/л у девочек и менее
2. проверяется гипотеза не уступающей эффективности метода лечения цППР трипторелином 11,25/90 дней над методом лечения цППР аналогом Гн-РГ 3,75 мг/28 дней по первичному критерию оценки эффекта
3. уровень статистической значимости – 5%
4. ожидаемая величина критерия оценки эффекта в контрольной группе детей леченных аналогом Гн-РГ 3,75 мг/28 дней (группа В) - 100% (1,6).
5. ожидаемая клинически значимая величина критерия оценки эффекта в группе детей, леченных трипторелином 11,25 мг (группа А) – 99%
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 – 18 человек.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов 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.

Таблица 3. Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения)

Описание медицинской услуги или медицинского вмешательства	Частота предоставления услуги 1 пациенту
Трипторелин 11,25 мг	5
Первичный осмотр больного в приемном отделении	2
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, к.м.н.	3

(амбулаторный визит)	
Один день лечения и обследования в амбулаторных условиях (дневной стационар) без питания	3
Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный (стационарный визит)	2
Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога ежедневный (стационарный визит)	12
Один день в четырехместной палате (для ребенка)	14
Один день в четырехместной палате (для матери) – на одной койке с ребенком	14
Один день питания сопровождающего больного в стационаре	14
Взятие крови из периферической вены	6
Рентгенография кистей и л/з суставов	2
Исследование уровня эстрадиола/тестостерона в крови	2
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови натощак	2
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови через 60 минут после введения аналога Гн-РГ короткого действия	2
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови через 240 минут после введения аналога Гн-РГ короткого действия	2
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови натощак	2
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови через 60 минут после введения аналога Гн-РГ короткого действия	2
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови через 240 минут после введения аналога Гн-РГ короткого действия	2
Общеклинический анализ крови	2
Общеклинический анализ мочи	2
Электрокардиография	2
Исследование уровня креатинина в сыворотке крови	2

Исследование уровня мочевины в сыворотке крови	2
Исследование уровня общего белка	2
Исследование аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови	2
Исследование аспаргатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови	2
Ультразвуковое исследование органов малого таза	2
Ультразвуковое исследование мошонки	2
Консультация офтальмолога	2
Дополнительные параметры по показаниям	
Общеклинический анализ крови	1
Исследование уровня эстрадиола/тестостерона в крови	1
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови натошак	1

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

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Частота применения	Средне курсовая доза
L02AE04	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	трипторелин	1раз/90 дней, 5раз/365 дней	56,25 мг/365 дней

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

Не планируется использовать.

Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани)

Не планируется использовать.

Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания

Не планируется использовать.

Основная стоимость клинической апробации складывается из стоимости препарата, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет **258.1 тыс. руб.**

Планируемое количество случаев апробации – **18 пациентов.**

Общая стоимость апробации составит **4 645.8 тыс руб.**, в том числе:

в 2019 году - 4 пациента на сумму 1032.4 тыс. руб.,

в 2020 году – 7 пациентов на сумму 1806.7 тыс. руб.

в 2021 году – 7 пациентов на сумму 1806.7 тыс.руб.

Расчет стоимости одного пациента по протоколу клинической апробации метода подавления пубертата для лечения детей с гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием.

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	70.9
2. Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	165.8
3. Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	-
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.	21.4
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	12.9
Итого стоимость 1 пациента:	258.1

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России



Шестакова М.В.

"18" сентября 2019 г.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА
пациента, участвующего в клинической апробации
«Апробация метода лечения гонадотропинзависимого (центрального)
преждевременного полового развития аналогом гонадотропин-рилизинг
гормона пролонгированного действия».

Фамилия Имя Отчество: _____

Дата рождения: _____

Пол _____ Возраст _____

Адрес проживания: _____

Контактный телефон: _____

Жалобы _____

1. Оцениваемые параметры:

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
дата					
Рост					
SDS роста					
Вес					
SDS ИМТ					
Половое развитие по Tanner					
Эстрадиол, пмоль/л					
Тестостерон, нмоль/л					
Для девочек: УЗИ органов малого таза Матка (д х ш х т) М-ЭХО Яичник правый (д х ш х т) Объем ПЯ Яичник левый (д х т х ш) Объем ЛЯ					
Для мальчиков: УЗИ мошонки Правое яичко (д х т х ш) Объем правого яичка Левое яичко (д х т х ш) Объем левого яичка					
Костный возраст, лет					
Отклонения в общем анализе крови при наличии таковых					
Отклонения в общем анализе мочи при наличии таковых					
Отклонения в биохимическом анализе крови при наличии таковых					