

2020-19-6

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющееся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»
2.	Адрес места нахождения организации	117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(495)4340329, rsmu@rsmu.ru 8(495)4840292, niki@pedklin.ru
4.	Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Метод комплексного ведения детей со спинальной мышечной атрофией тип 1, включающий патогенетическую терапию заболевания»
5.	Число пациентов, участвующих в клинической апробации	2020 г. – 41 ч. 2021 г. – 41 ч. 2022 г. – 41 ч. Всего: 41 ч.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 11 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 здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет» на 1 л.

Ректор  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
26.02.2020 г.



С.А. Лукьянов

**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)**

Метод комплексного ведения детей со спинальной мышечной атрофией тип 1, включающий патогенетическую терапию заболевания.

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

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

Лукиянов Сергей Анатольевич, ректор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**II. Особенности клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода**

Метод комплексного ведения детей со спинальной мышечной атрофией тип 1, включающий патогенетическую терапию заболевания.

Цель клинической апробации: практическое применение разработанного и ранее применявшегося метода таргетной терапии нусинерсеном в сочетании с комплексной оценкой двигательных и кардиореспираторных функций пациентов.

Заболевание на лечение которого направлен метод: Детская спинальная мышечная атрофия, тип 1 (Верднига-Гоффмана), код в МКБ-10 - G12.0

Половозрастная характеристика пациентов: дети (мальчики и девочки) в возрасте от 1 года до 4-х лет с детской спинальной мышечной атрофией, тип 1 (далее сокращенно СМА1).

Краткое описание предлагаемого метода: Дети, ранее получавшие нусинерсен в рамках Программы открытого доступа к препарату, продолжают его получение под наблюдением мультидисциплинарной команды специалистов. Препарат будет вводиться 3

раза в год интратекально в разовой дозе 1 флакон. Перед введением препарата будет проведена комплексная оценка пациента с проведением функциональной шкалы двигательных функций, респираторного, кардиологического и нутритивного статуса пациентов. Такая комплексная оценка будет проводиться перед каждым введением препарата.

Метод для сравнительного анализа отсутствует, так как нусинерсен является первым зарегистрированным препаратом для лечения СМА.

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

Спинальная мышечная атрофия тип 1 – тяжелое генетическое неуклонно прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, заканчивается летально у 80% пациентов до двухлетнего возраста [2,3]. Распространенность проксимальной спинальной мышечной атрофии составляет 1 на 6000 - 10 000 новорожденных [1,2]. Данные по распространенности и заболеваемости в РФ отсутствуют. Частота носительства заболевания – 1/40 – 1/50 в популяции в целом [1,2]. Все дети, страдающие СМА 1, являются инвалидами, не способными к самостоятельному передвижению.

Спинальная мышечная атрофия I типа, или болезнь Верднига – Гоффмана возникает в возрасте до 6 месяцев и характеризуется тяжелой мышечной слабостью. Больные дети не способны держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки. Проксимальная, симметричная мышечная слабость, отсутствие моторного развития и мышечная гипотония являются основными клиническими признаками СМА I типа. Часто отмечают наличие контрактур в коленных и лучезапястных суставах, реже – в локтевых. В неонатальном периоде или в течение первых трех месяцев жизни дети со смертельным прогнозом испытывают трудности с сосанием и глотанием и часто демонстрируют диафрагмальное дыхание. Сама диафрагма не вовлекается в патологический процесс до последней стадии течения заболевания. Нарушения глотания могут приводить к аспирационной пневмонии и летальному исходу. У больных наблюдаются фасцикуляции мышц языка и постуральный тремор пальцев. В заключительных стадиях пациенты находятся на паллиативном лечении с искусственной вентиляцией легких и гастростомой. Большинство больных детей со СМА I типа без медицинского сопровождения и особого ухода погибает в возрасте до двух лет [4]. Комплексное наблюдение детей, адекватное врачебной сопровождение различных специалистов, респираторная поддержка и применение патогенетической терапии позволяет затормозить дальнейшее развитие болезни и избежать летального исхода [5,6].

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

Интратекальное введение нусинерсена используется в США и в большинстве стран Европы, с лета 2019 года препарат зарегистрирован в РФ. В европейских странах применяется для всех пациентов с подтвержденным диагнозом СМА 1 в течение последних 1-2-х лет; в некоторых странах есть ограничения к применению для пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких) [7]. Препарат был создан компанией Биоген, является антисмысловым олигонуклеотидом, воздействующим на ген выживаемости мотонейронов-2 (SMN2), тем самым повышает количество белка, необходимого для функционирования мышц. Эффективность препарата была доказана в рамках многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого и контролируемого плацебо-процедурой исследования. В нем приняли участие 121 пациент с подтвержденным диагнозом СМА 1. Статистически большая доля пациентов положительно ответила на лечение в части двигательных навыков, чем в контрольной группе (оценка по Младенческому неврологическому тесту Хаммерсмита и шкале СНОР-INTEND) [1]. Результаты плацебо-контролируемого испытания также подтвердились в

открытых неконтролируемых испытаниях на пациентах с клиническими проявлениями СМА в возрасте от 30 дней до 15 лет на момент первого введения препарата, а также на пациентах со СМА до появления симптомов в возрасте от 8 до 42 дней на момент первого введения. У пациентов в этих исследованиях была или должна была развиваться СМА 1, 2 или 3 типа. Некоторые пациенты приобрели двигательные навыки, такие как способность сидеть без поддержки, стоять или ходить при том, что без лечения это было маловероятно, а также остались в живых и достигли возраста, достижение которого было маловероятно с учетом их количества копий гена SMN2[7].

Для Российской Федерации метод является относительно новым, первоначальный опыт введения нусинерсена был получен специалистами нескольких клиник (преимущественно федерального уровня) в рамках открытого доступа к препарату, организованного компанией-производителем.

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

В ходе апробации метода предполагается использование диагностических методов, официально разрешенных на территории Российской Федерации.

Инtrateкальное введение нусинерсена безопасно, инфекционные осложнения после него не описаны. Ввиду способа введения практически всем детям понадобится масочный наркоз, так как необходимо обеспечить их неподвижность при проведении люмбальной пункции. После инъекции возможна небольшая болезненность в месте инъекции, которая в международной практике легко снимается приемом обезболивающего препарата.

Комплексное наблюдение и обследование не несет никаких рисков для пациентов, но существует определенный риск, связанный с отсутствием адекватной респираторной поддержки. Пациент, даже получающий патогенетическую терапию, может развить апноэ во сне, и погибнуть от этого апноэ. Риск существенно уменьшается при правильном кардиореспираторном мониторинге и обеспечении пациента респираторной поддержкой [8].

#### **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. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. // N Engl J Med. 2017 V. 377(18) P. 1723-1732. IF=79,258
2. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., et al; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. // Neuromuscul Disord. 2018 V. 28(2) P. 103-115. IF=2,487
3. Влодавец Д.В., Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. Спинальные мышечные атрофии у детей. // В Федеральном руководстве по детской неврологии. Под редакцией Гузевой В.И.- М.: ООО «МК», 2016. – стр. 409
4. Pearn J.H., Wilson J. Acute Werdnig-Hoffmann disease: acute infantile spinal muscular atrophy. // Arch Dis Child. 1973 V. 48(6) P. 425-430. IF=3, 158
5. Neil EE and Bisaccia EK Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. // J Pediatr Pharmacol Ther. 2019 V. 24 (3) P. 194-203. IF=1,869
6. Gidaro T and Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. Dev Med Child Neurol 2019. V.61(1) P.19-24. IF=3,605



7. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J. et al; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. // Neuromuscul Disord. 2019 V. 29(11) P. 842-856. IF=2,487

8. Darras BT, Farrar M.A., Mercuri E., Finkel R.S., Huges S.G., Bhan J., Tarwell W., Ghemens S. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials.// CNS Drugs. 2019. V.33(9) P.919-932. IF=4,06

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP, с нормами, принятыми в национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).

Исследователи в своей работе должны будут придерживаться протокола исследования и следовать предписанным инструкциям стандарта «Надлежащей клинической практики».

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

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

**Цели:** Практическое применение комплексного ведения пациентов со СМА 1 с включением патогенетической терапии для доказательства его эффективности.

**Задачи:**

1. Оценить эффективность комплексного ведения пациентов на фоне патогенетического лечения с помощью шкалы CHOP-INTED.
2. Оценить динамику респираторных функций на фоне патогенетической терапии путем кардиореспираторного мониторинга
3. Определить процент выживших пациентов, пациентов, не перешедших на искусственную вентиляцию легких, и пациентов, не требующих установки гастростомы на фоне патогенетической терапии и адекватного врачебного сопровождения.
4. Оценить долгосрочную переносимость патогенетической терапии.

## **IV. Дизайн клинической апробации**

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

Исследования по эффективности нусинерсена имеют высокий уровень доказательности - уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2 [1]. Для достижения пациентом лучшего возможного клинического ответа рекомендуется начинать патогенетическую терапию в самый короткий срок после постановки диагноза. В настоящее время рекомендуется применение нусинерсена уже на доклинической стадии заболевания при генетическом подтверждении его наличия - уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 3) [7]. Препарат при длительном применении достоверно снижает летальность. У очень тяжелых пациентов со СМА 1 препарат вызывал стабилизацию процесса и тормозил

прогрессирование болезни, в менее тяжелых случаях улучшались двигательные функции детей, и они приобретали новые навыки. В частности, некоторые дети со СМА 1 на фоне введений нусинерсена начинали сидеть – навык, ранее недостижимый для детей с этой формой СМА. Единичные пациенты даже начинали ходить самостоятельно [7].

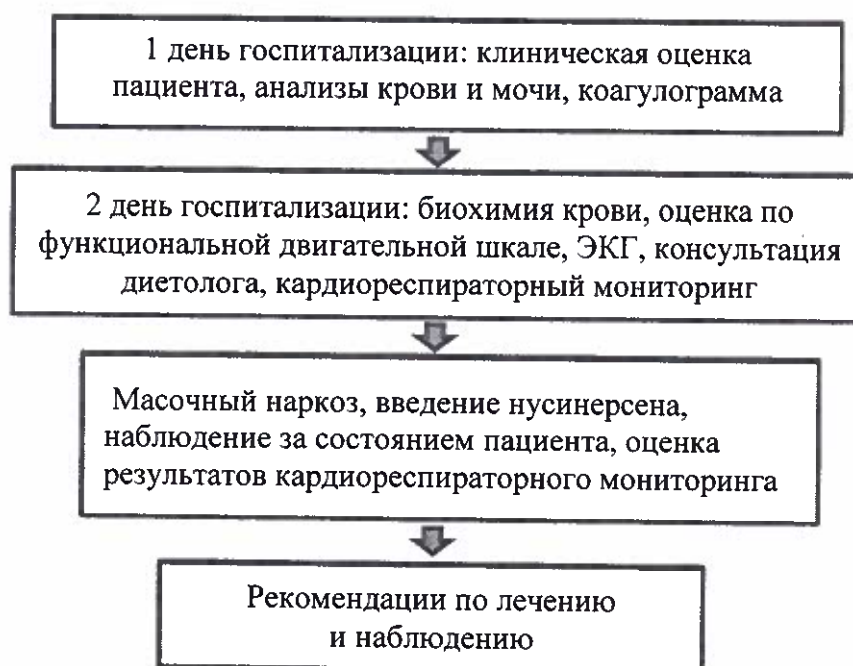
Препарат нусинерсен не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому вводится интратекально. В целом интратекальное введение безопасно, но примерно в 3 % случаев имеются геморрагические осложнения люмбальной пункции, поэтому перед процедурой необходимо определение числа тромбоцитов и коагуляционные тесты. Нетяжелая тромбоцитопения отмечается у 11% пациентов, а протеинурия – у 33 %. Как правило, ни тот, ни другой побочный эффект применения нусинерсена не служат поводом для его отмены или принятия каких-либо дополнительных мер [8].

## **12. Описание дизайна клинической апробации:**

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

1. Основные показатели жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), оценка поражения органа зрения, слуха, центральной нервной системы.
2. Оценка нутритивного статуса пациента и нарушениям глотания при кормлении – снижению и отсутствию глоточного и небного рефлексов, ослабленному сосанию у маленького ребенка, трудностям с жеванием и проглатыванием пищи, увеличению длительности ее приема.
3. Клиническая оценка дыхательных функций оценку цвета кожных покровов, эффективности откашливания, частоты дыхания, измерение окружности грудной клетки, определение экскурсии грудной клетки, признаков дисфункции дыхательной мускулатуры (наличие парадоксального дыхания, использование вспомогательной дыхательной мускулатуры).
4. Оценка функционального двигательного статуса с помощью шкалы SNOR-INTEND
5. Оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, коагулограмма, КЩС, биохимический анализ крови.
6. Электрокардиограмма
7. Кардиореспираторный мониторинг
8. Консультация диетолога.
9. Консультация пульмонолога
10. Консультация ортопеда (по показаниям)

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



Группа сравнения – исторический контроль (по данным литературы у пациентов до введения патогенетической терапии).

## 12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

В апробируемом проекте будут использована валидированная шкала по оценке двигательных функций у пациентов со СМА, не способных к самостоятельному передвижению, которая носит название CHOP-INTEND (сокращ. от англ. the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test 104 of Neuromuscular Development)

Технические аспекты хранения и введения нусинерсена приведены в инструкции препарата.

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

Клиническая апробация будет проводиться в течение 3 лет (2020-2022 гг.).

Состоит из 3 аналогичных по длительности и содержанию этапов госпитализации пациентов на 4 дня ежегодно (2021 и 2022 гг.) и 1 госпитализация для 38 детей и 2 – для 3 детей в 2020 г. для их обследования и патогенетической терапии.

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

<b>Метод комплексного ведения детей со спинальной мышечной атрофией тип 1, включающий патогенетическую терапию заболевания.</b>	
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	X
Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный	X
Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	X
Общий (клинический анализ крови)	X
Анализ мочи общий	X
Коагулограмма	X
Анализ крови биохимический (о. белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевиная кислота, мочевиная, холестерин, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, фосфор, кальций, магний, креатининкиназа)	X
Анализ крови на кислотно-основное состояние	X
ЭКГ	X
Кардиореспираторный мониторинг	X
Оценка по шкале CHOP-INTEND	X
Прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога	X
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга	X
Масочный наркоз	X
Инtrateкальное введение нусинерсена	X
Ежедневный осмотр врачом – неврологом	X
Уход среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	X
Осмотр врача приемного отделения	X

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

**13. Критерии включения пациентов**

Пациенты до 3-х летнего возраста с детской спинальной мышечной атрофией, тип 1 (Верднига- Гоффмана) - код в МКБ-10 - G12.0, уже получившие 4 «насыщающих» инъекции нусинерсена.

**14. Критерии невключения пациентов**

Отказ законного представителя пациента от медицинской помощи в рамках клинической апробации на любом этапе ее оказания в соответствии со статьей 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2013, № 48, ст. 6165).

Противопоказания к применению препарата в инструкции к нему отсутствуют.

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

Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

Нежелание пациента или его родителей (его законных представителей) выполнять рекомендации врача.



## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

### 16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

**Вид** - специализированная, в рамках клинической апробации.

**Форма** – плановая

**Условия** – стационарно.

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

Проводятся при всех госпитализациях

№	Наименование	Количество
1	V01.023.001 – Прием (осмотр, консультация) врача -невролога первичный	1
2	V01.023.001- Прием (осмотр, консультация) врача-невролога, первичный	1
3	V01.013.001 – Прием (осмотр, консультация) врача- диетолога, первичный	0,8
4	V01.037.002 - Прием (осмотр, консультация) врача – пульмонолога, первичный	0,7
5	V01.003.002 Прием (осмотр, консультация) врача- анестезиолога-реаниматолога, первичный	1
7	V01.003.004 - Анестезиологическое пособие	1
8	V01.023.003 – Ежедневный осмотр врачом неврологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении	4
9	V01.024.001 Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга, первичный	0,5
10	V01.024.001 Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга, повторный	0,3
11	V01.031.001 Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра приемного покоя, первичный	1
12	V03.005.006 – Коагулограмма	1
13	A05.10.006.004 - Электрокардиография (ЭКГ)	1
14	Кардиореспираторный мониторинг	1
	A.03. Оценка по шкале CHOP-INTEND	
15	V03.016.002 - Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
16	V03.080.001 - Суточное наблюдение пациента в стационаре	4
17	A09.05.032.001 - Исследование уровня ионизированного кальция в крови	1
18	A09.05.031 - Исследование уровня калия в крови	1
19	A09.05.030 - Исследование уровня натрия в крови	1
20	A09.05.033 - Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1
21	A09.05.032 - Исследование уровня общего кальция в крови	1
22	A09.05.034 - Исследование уровня хлоридов в крови	1
23	A09.05.021 - Исследование уровня общего билирубина в крови	1
24	A09.05.023 - Исследование уровня глюкозы в крови (венозная кровь)	1
25	A09.05.042 - Исследование уровня аланин-трансаминазы (АЛТ) в крови	1
26	A09.05.041 - Исследование уровня аспартат-трансаминазы (АСТ) в крови	1
27	A09.05.043 - Исследование уровня креатинкиназы в крови	1
28	A09.05.046 - Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1
29	A09.05.039 - Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови	1
30	V03.016.006 - Общий (клинический) анализ мочи	1
31	A09.28.003 - Определение белка в моче (утренняя порция)	0,3
32	A09.20.005 - Определение белка в суточной моче	0,2
33	A14.08.003 - Уход за настрогазальным зондом	0,4
34	A14.17.003 – Зондовое кормление (сутки)	0,4
35	A14.07.005 – Отсасывание слизи из ротоглотки	0,7
36	A11.23.001 – Спинно-мозговая пункция	1
37	A11.23.002 - Введение лекарственных препаратов в спинно-мозговой канал	1

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

Препарат нусинерсен вводится 3 раза за период клинической апробации с интервалом в 4 месяца интратекально в каждую госпитализацию пациента. Рекомендуемая дозировка составляет 12 мг (5 мл) на одно введение. Перед введением препарат нагревается до комнатной температуры и вводится не позднее чем через 4 часа после извлечения из ампулы. Перед введением удаляется 5 мл спинномозговой жидкости. Нусинерсен вводится интратекальной болюсной инъекцией в течение от 1 до 3 минут.

Оценка эффективности очередной дозы проводится при следующей госпитализации через 4 месяца.

**наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - нет**

**перечень используемых биологических материалов - нет**

**наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека - шприц медицинский инъекционный однократного применения, канюля внутривенная однократного применения, бинт марлевый, салфетка стерильная, бинт эластичный иммобилизирующий, перчатки хирургические однократного применения, катетер для внутривенных вливаний однократного применения, игла для спинно-мозговой пункции и иное.**

## **VII. Оценка эффективности метода**

В конце 2020 и 2021 г. будут предоставлены промежуточные отчеты. В конце 2022 г. будет предоставлен заключительный отчет, включающий результаты окончательного обследования пациентов и анализ полученных результатов.

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

Первичные конечные точки:

1. Процент пациентов, давших улучшение двигательных функций по шкале CHOP-INTEND.

Целевой результат – не менее 65% пациентов, давших увеличение балльной оценки по шкале CHOP-INTEND

Вторичные конечные точки:

1. Процент выживших пациентов.

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

1. Процент пациентов, не перешедших на ИВЛ.

2. Процент пациентов, не потребовавший установки гастростомы.

3. Социально-экономический эффект.

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

На каждого больного, включенного в клиническую апробацию, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности будет проводиться путем сравнения с историческим контролем (литературные данные по естественному течению заболевания у пациентов, не

получающих патогенетическую терапию). Все пациенты (N=41) будут включены в апробацию на протяжении 2020 года начиная с 08.2020 и наблюдаться в 2021 и 2022 гг. (каждые 4 месяца с введением препарата нусирсена). У детей будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания, будет проведено заявленное обследование, оценена эффективность патогенетической терапии. В конце 2020 и 2021 г. будут предоставлены промежуточные отчеты. В конце 2022 г. будет предоставлен заключительный отчет.

## VIII. Статистика

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

Все статистические тесты будут проводиться с использованием двусторонних критериев с уровнем достоверности 0.05. Все значения p будут рассчитаны с точностью 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие суммарные статистические параметры: размер выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, квартили, минимальное и максимальное значения. Для категориальных переменных будут приведены число и процент пациентов в каждой категории.

Для оценки изменений будет использован критерий Стьюдента для парных значений. В качестве подтверждающего метода может быть использован непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал.

### 23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования

Год	2020	2021	2022
Число пациентов	41	41	41

Расчет выборки был произведен на основании данных о количестве детей, страдающих СМА. При принятии уровня альфа 0,05 и уровня достоверности 95% необходимо включение в протокол 40 пациентов.

В клиническую апробацию планируется включить 41 пациента со СМА 1 типа, получивших не менее 4 насыщающих инъекций нусинерсена. В клинической апробации будет проводиться наблюдение и лечение этих пациентов в течение 3 лет.

## IX. Объем финансовых затрат

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

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз.

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

**25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:**

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	35, 273
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, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	7 913, 544
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	1, 360
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)	19, 183
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	5, 291
<b>ИТОГО:</b>	<b>7 969, 360</b>



**25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:**

**перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);**

Наименование	Кратность	Стоимость (руб.)
V01.023.001- Прием (осмотр, консультация) врача-невролога, первичный	1	2000
V01.013.001 – Прием (осмотр, консультация) врача- диетолога, первичный	1	2600
V01.037.001 - Прием (осмотр, консультация) врача – пульмонолога, первичный	1	2600
V01.003.001 Прием (осмотр, консультация) врача- анестезиолога-реаниматолога, первичный	1	1400
V01.003.004.012.001 Масочный ингаляционный наркоз до 30 минут	1	6300
V01.024.001 Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга, первичный	1	2600
V01.024.001 Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга, повторный	0,3	2000
V01.047.007 Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра приемного отделения, первичный	1	700
A12.05.039 – Определение АЧТВ	1	500
A12.05.027 – Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и международного нормализованного отношения (МНО)	1	330
A09.20.003 – Определение Д-димера	1	500
A09.05.050 – Исследование уровня фибриногена в крови	1	380
A05.10.006.004 - Электрокардиография (ЭКГ)	1	1000
V03.016.003 - Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	900
V03.080.001 - Суточное наблюдение пациента в стационаре	4	12000
V03.080.003 - Пребывание взрослого с ребенком	4	2400
A09.05.032.001 - Исследование уровня ионизированного кальция в крови	1	350
A09.05.031 - Исследование уровня калия в крови	1	240
A09.05.030 - Исследование уровня натрия в крови	1	240
A09.05.033 - Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1	240
A09.05.032 - Исследование уровня общего кальция в крови	1	240
A09.05.034 - Исследование уровня хлоридов в крови	1	220
A09.05.021 - Исследование уровня общего билирубина в крови	1	260
A09.05.023 - Исследование уровня глюкозы в крови (венозная кровь)	1	220
A09.05.042 - Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	240
A09.05.041 - Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1	350
A09.05.043 - Исследование уровня креатинкиназы в крови	1	240
A09.05.046 - Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	240
A09.05.039 - Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови	1	240
V03.016.006 - Общий (клинический) анализ мочи	1	500
A09.28.003 - Определение белка в моче (утренняя порция)	1	220
A09.20.005 - Определение белка в суточной моче	0,2	240
A11.23.001 – Спинно-мозговая пункция	1	5500
A11.23.002 - Введение лекарственного препарата НУСИРСЕН в спинно-мозговой канал	1	7500000

**Расчет стоимости по протоколу клинической апробации методов профилактики,  
диагностики, лечения и реабилитации по годам.**

<b>Год</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Сумма (тыс. руб.)</b>
2020	41 (44 госпитализации)	350 651, 840
2021	41 (123 госпитализации)	1 283 066,960
2022	41 (161 госпитализация)	980 231, 280
<b>ИТОГО:</b>	<b>41 (328 госпитализаций)</b>	<b>2 613 950, 080</b>

Ректор  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

26.02.2020 г.



С.А. Лукьянов

Штамп медицинской организации

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА  
В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

**«Метод комплексного ведения детей со спинальной мышечной атрофией тип 1,  
включающий патогенетическую терапию заболевания»**

**Ф.И.О.:** \_\_\_\_\_

Номер пациента: \_\_\_\_\_

Номер медицинской карты стационарного больного: \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_

Возраст: \_\_\_\_\_

Пол: \_\_\_\_\_

**Диагноз клинический по МКБ:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Код по МКБ** \_\_\_\_\_

Дата подписания информированного согласия: \_\_\_\_\_

**Ф.И.О. врача:** \_\_\_\_\_ **Подпись:** \_\_\_\_\_

**Дата** \_\_\_\_\_

Схема обследования пациента по протоколу клинической апробации (заполняется каждую госпитализацию: «Новый метод комплексного ведения детей со спинальной мышечной атрофией тип 1, включающий патогенетическую терапию заболевания»)

Анамнез заболевания	X
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	X
Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный	X
Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	X
Общий (клинический анализ крови)	X
Анализ мочи общий	X
Коагулограмма	X
Анализ крови биохимический (о. белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевая кислота, мочевины, холестерин, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, фосфор, кальций, магний, креатининкиназа)	X
Анализ крови на кислотно-основное состояние	X
ЭКГ	X
Кардиореспираторный мониторинг	X
Оценка по шкале CHOP-INTEND	X
Прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога	X
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга	X
Масочный наркоз	X
Инtrateкальное введение нусинерсена	X
Ежедневный осмотр врачом – неврологом	X
Уход среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	X
Осмотр врача приемного отделения	X

#### Демографические данные

Дата рождения \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_

Пол: Женский  Мужской

#### Антропометрия:

Рост \_\_\_\_\_

Вес \_\_\_\_\_

#### Критерии включения

ДА            НЕТ

            Пациент со СМА 1

            Получил 4 «насыщающих» инъекции нусинерсена до апробации

#### Критерии невключения пациентов

ДА            НЕТ

            Отказ от участия в апробации



**Перечень показателей эффективности  
 Определение эффективности, переносимости и безопасности введения интратекально  
 препарата Нусирсен**

№	Показатели	Результат	Комментарий
1	Оценка по шкале CHOP-INTENT		
2	Оценка нутритивного статуса		
3	Наличие ИВЛ		
4	Наличие гастростомы		
5	Приобретение нового навыка		
6	Данные кардиореспираторного мониторинга		
7	Наличие белка в моче		
8	Тромбоцитопения		
9	Другие проблемы с переносимостью препарата		

**Заключение:**

Пациент завершил участие (завершил этап участия) в клинической апробации.

Общее состояние в ходе клинической апробации: улучшилось/ухудшилось/осталось прежнее.

Осложнения \_\_\_\_\_

Направляется под наблюдение лечащего врача по месту жительства.

Выписка с рекомендациями дана пациенту на руки.

Врач специалист \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

Зав. отделением \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

Главный врач \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

**СОГЛАСИЕ**  
**на опубликование протокола клинической апробации на**  
**официальном сайте Министерства здравоохранения**  
**Российской Федерации в сети «Интернет»**

г. Москва

26.02.2020 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лице ректора Лукьянова Сергея Анатольевича, действующего на основании Устава:

1. Дает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации «Метод комплексного ведения детей со спинальной мышечной атрофией тип 1, включающий патогенетическую терапию заболевания» (далее - Протокол) на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».
2. Настоящее Соглашение распространяется на текст Протокола и сопроводительные документы, включая данное Соглашение.
3. Настоящее Соглашение вступает в силу с даты его подписания обеими Сторонами и действует до момента отзыва заинтересованными сторонами.

Ректор  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России



С.А. Лукьянов