

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью удаления блестящей оболочки эмбриона на 45 градусов (квартирования блестящей оболочки QLH-ZP-45) по сравнению с удалением блестящей оболочки эмбриона на 10 градусов (LH-ZP -10) при переносе одного эмбриона (N97)
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	400

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 27 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

«__» февраля 2022 г.

Г.Т. Сухих

М.П.



**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № _____
Дата « ___ » _____ 2022 г.

I. Паспортная часть

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

Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью удаления блестящей оболочки эмбриона на 45 градусов (квартирования блестящей оболочки QLH-ZP-45) по сравнению с удалением блестящей оболочки эмбриона на 10 градусов (LH-ZP -10) при переносе одного эмбриона (N97).

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7(495) 531-4444.

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

Назаренко Татьяна Алексеевна – д.м.н. профессор, директор института репродуктивной медицины ФГБУ НМИЦ АГиП им В.И. Кулакова

Гависова Алла Анатольевна – к.м.н., в.н.с., ИО руководителя 1-го гинекологического отделения

Камалетдинов Наиль Садекович – эмбриолог 1-го гинекологического отделения

Амян Татьяна Сергеевна – к.м.н., научный сотрудник 1-го гинекологического отделения

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Цель внедрения метода - улучшение репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с бесплодием при переносе одного эмбриона (N97).

Характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода: супружеские пары репродуктивного возраста с бесплодием.

Завершающим этапом процедуры ЭКО является процесс переноса эмбриона в полость матки. Эффективность данного процесса складывается из двух составляющих - подготовки рецептивности эндометрия и ряда подготовительных мероприятий связанных с эмбрионом перед переносом. Современный стандарт в ЭКО подразумевает перенос одного эмбриона с ожиданием наступления одноплодной беременности. Однако, опыт практической работы показывает нарастание количества многоплодных беременностей. Переносимый эмбрион находится в блестящей оболочке (*Zona Pellucida, Z.P.*), которую в естественных условиях эмбрион должен покинуть. Для достижения этого эмбрион использует собственную локальную ферментативную активность, но иногда она не срабатывает и для подстраховки в лаборатории используется вспомогательный хетчинг на *Z.P.* имитирующий естественный. Величина вскрытия оболочки дискутируема.

Предварительный анализ говорит о возможности влияния вспомогательного хетчинга на блестящую оболочку (*Z.P.*), а точнее от его величины. Если условно разбить окружность *Z.P.* эмбриона на секторы в градусах, то при небольшой величине вскрытия 10-15 градусов может происходить задержка выхода трофэктодермы (ТЭ) эмбриона из блестящей оболочки с дальнейшим слипанием клеток ТЭ, формированием отдельной от основной полости бластоцеля и индуцированием образования дублирующей внутриклеточной массы клеток (ВКМ). Итогом всего является образование в последующем многоплодной беременности в разных вариантах.

Существует подход с удалением всей блестящей оболочки, но данный метод имеет один недостаток: потери эмбриона на этапе манипуляций с ним из-за высокой адгезивной способности трофэктодермы к различным поверхностям.

В новой методике предлагается производить вскрытие оболочки при помощи лазера не менее 45 градусов (*Quarta-квартирование*), что позволит с одной стороны исключить потери от залипания, а с другой уменьшить

вероятность влияния затрудненного выхода эмбриона и механическое индуцирование образования многоплодности в ходе имплантации эмбриона.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи, остается неизменным (МКБ-10 N97.4). Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар.

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

Новая эмбриологическая методика квартирования блестящей оболочки Z.P. (QLH-Z.P.), являющаяся инновационной, позволит уменьшить частоту наступления многоплодной беременности в программах лечения бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения на 40-50 %. Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациенток, включенных в исследование. Учитывая, что лазеры для вспомогательного хетчинга входят в стандартное оснащение лабораторий ЭКО и процедура нового вида подготовки эмбриона перед переносом в полость матки займет у клинического эмбриолога не более 5 минут, то это не приведет к значительному удорожанию и увеличению продолжительности программы экстракорпорального оплодотворения.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи, остается неизменным (МКБ-10 N97.4). Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

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

Лечение мужского и женского бесплодия с применением новой эмбриологической методики проводят в рамках утвержденных документов:

- Ст. 32, 37, 55 Федеральный Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- Приказ Минздрава России №803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Приказ Минздрава №556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ» с изменениями и дополнениями (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №525н от 17 августа 2017 г., № 42н 01 февраля 2018 г.).

В рамках лечения бесплодия методами ВРТ будет апробирована новая методика подготовки эмбрионов к переносу в полость матки с помощью удаления блестящей оболочки эмбриона на 45 градусов (квартирования блестящей оболочки QLH-ZP-45) (МКБ-10 N97).

Новизна метода заключается в принципиально новом подходе к процедуре вспомогательного хетчинга. Методика вскрытия оболочки при помощи лазера не менее 45 градусов (Quarta-квартирование) позволит с одной стороны исключить потери от залипания, а с другой уменьшить вероятность влияния затрудненного выхода эмбриона и механическое индуцирование многоплодности в ходе имплантации эмбриона.

Если условно разбить окружность Z.P. эмбриона на секторы в градусах, то при небольшой величине вскрытия 10-15 градусов может происходить задержка выхода трофэктодермы (ТЭ) эмбриона из блестящей оболочки с дальнейшим слипанием клеток ТЭ, формированием отдельной от основной полости бластоцеля и индуцированием образования дублирующей внутриклеточной массы клеток (ВКМ). Итогом всего является образование в последующем многоплодной беременности в разных вариантах.

Существует подход с удалением всей блестящей оболочки, но данный метод имеет один недостаток: потери эмбриона на этапе манипуляций с ним из-за высокой адгезивной способности трофэктодермы к различным поверхностям.

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

Согласно данным Кохрановского обзора, применение метода QLH-ZP перед переносом эмбрионов является безопасным и может быть рекомендован в качестве метода повышающего эффективность процедуры ЭКО [4].

Остаются риски для пациентов, связанные с протоколом ЭКО (при любом источнике финансирования), а именно осложнения трансвагинальной пункции фолликулов:

- Синдром гиперстимуляции яичников (0,23%)
- Кровотечение во время и после трансвагинальной пункции (0,14%)
- Инфекционные осложнения (0,09%)

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. Kutlu P, Atvar O, Vanlioglu OF. Laser assisted zona thinning technique has no beneficial effect on the ART outcomes of two different maternal age groups. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27:457–461 **IF 3.4**
2. Debrock S, Spiessens C, Peeraer K, De Loecker P, Willemen D, D'Hooghe TM. Higher implantation rate using modified quarter laser-assisted zona thinning in repeated implantation failure. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67:127–33. **IF 3.2**
3. Mantoudis E, Podsiadly BT, Gorgy A, Venkat G, Craft IL. A comparison between quarter, partial and total laser assisted hatching in selected infertility patients. *Hum Reprod.* 2001;16:2182–2186. **IF-5,7**
4. Edi-Osagie EC, Hooper L, McGinlay P, Seif MW. Effect(s) of assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI) *Cochrane Database Syst Rev* (4) **IF-3,2**
5. Yujiang Wang, Chuangqi Chen, Jiaying Liang, Lin Fan, Dun Liu, Xiqian Zhang, Fenghua Liu A comparison of the clinical effects of thinning and drilling on laser-assisted hatching *Lasers Med Sci.* 2022; 37(1): 1–9. Published online 2021 Jan 13. doi: 10.1007/s10103-020-03230-9 **IF 2.5**
6. Zeng M, Su S, Li L Comparison of pregnancy outcomes after vitrification at the cleavage and blastocyst stage: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Jan; 35(1):127-134. **IF 3.4**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», приказом Минздрава России от 10.07.2019г. №433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», приказом МЗ РФ от 20.10.20 №1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология», GCP и утвержденными нормативными требованиями по применению вспомогательных репродуктивных технологий для лечения мужского и женского бесплодия.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации — сравнить клинико-экономическую эффективность метода лечения бесплодия (N97) в программах вспомогательных репродуктивных технологий при переносе одного эмбриона, полученного после вспомогательного хетчинга методом квартирования (QLH-ZP 45 градусов) по сравнению с методом вспомогательного хетчинга (LH-ZP 10 градусов).

Задачи исследования:

- Оценить безопасность метода лечения бесплодия (N97) в программах вспомогательных репродуктивных технологий при переносе одного эмбриона, полученного после QLH-ZP 45 градусов и лазерного хетчинга LH-ZP 10 градусов
- Сравнить клиническую эффективность метода лечения бесплодия (N97) в программах вспомогательных репродуктивных технологий при переносе одного эмбриона, полученного после QLH-ZP 45 градусов и лазерного хетчинга LH 10 градусов
- Провести клинико-экономический расчет целесообразности использования метода лазерного хетчинга QLH-ZP 45 градусов по сравнению с лазерным хетчингом LH 10 градусов.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Полученные данные пилотного исследования обладают средней степенью достоверности (уровень доказательности 3С вследствие обсервационного дизайна исследования, небольшого объема выборки для диагностики анеуплоидии эмбрионов и отсутствия рандомизации).

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 оцениваемые параметры клинической апробации:

- Частота наступления клинической беременности у супружеских пар в программе лечения бесплодия методами ВРТ.

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации:

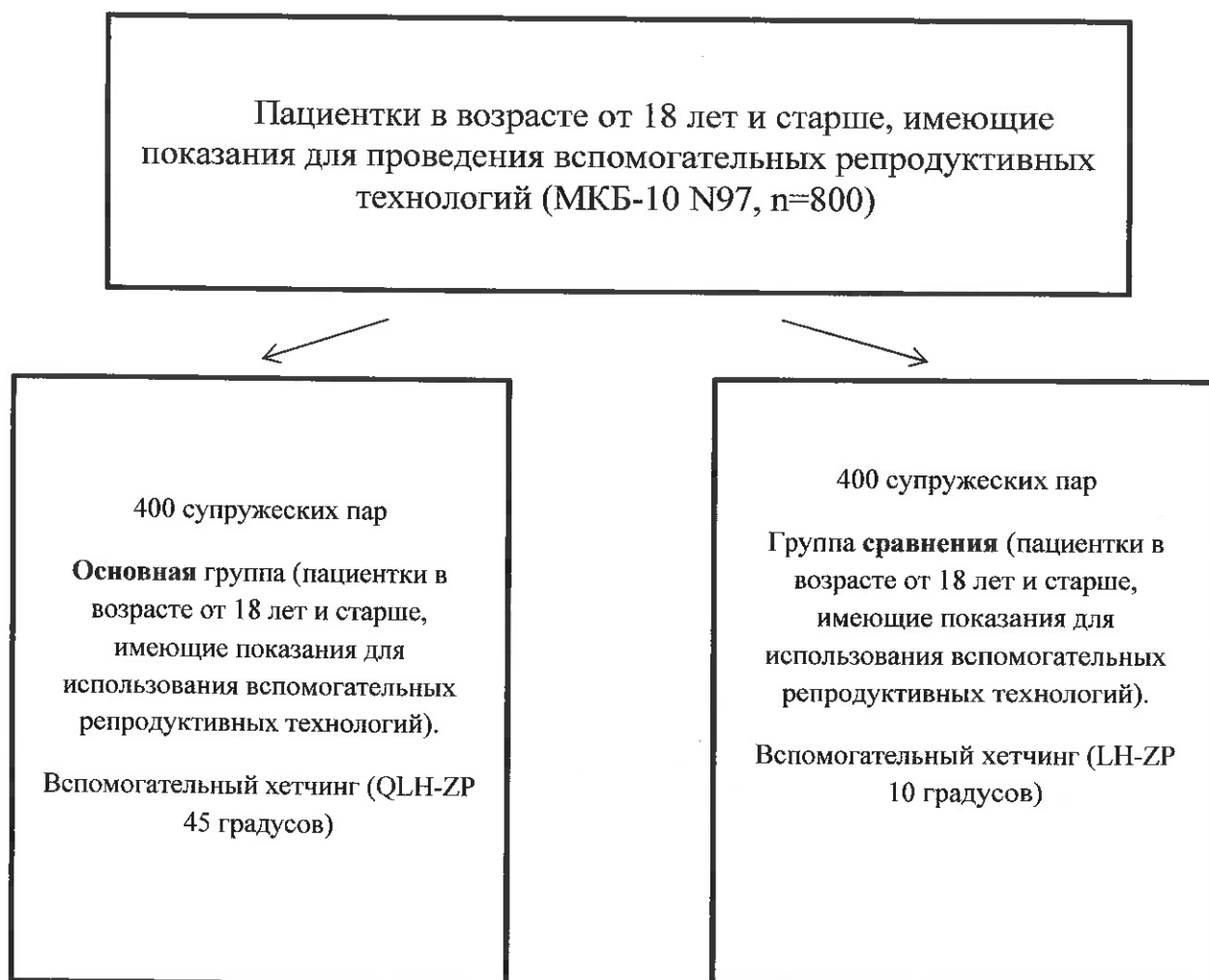
- Частота формирования многоплодной беременности

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

Дизайн: проспективное исследование.

- Группа 1 (основная группа, n=400) — пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов оплодотворенных с использованием для подготовки эмбрионов с QLH-ZP 45 градусов.
- Группа 2 (группа сравнения, n=400) — пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов с LH 10 градусов.

Схема исследования



Визит 1	Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу. Стимуляция суперовуляции.
Визит 2	Трансвагинальная пункция фолликулов. Оплодотворение ооцитов методом пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Культивирование эмбрионов
Визит 3	Вспомогательный хетчинг. Перенос эмбриона в полость матки.
Визит 4	Трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбриона у пациенток с положительным тестом на β -ХГ.
Завершение исследования	Анализ результатов

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению;

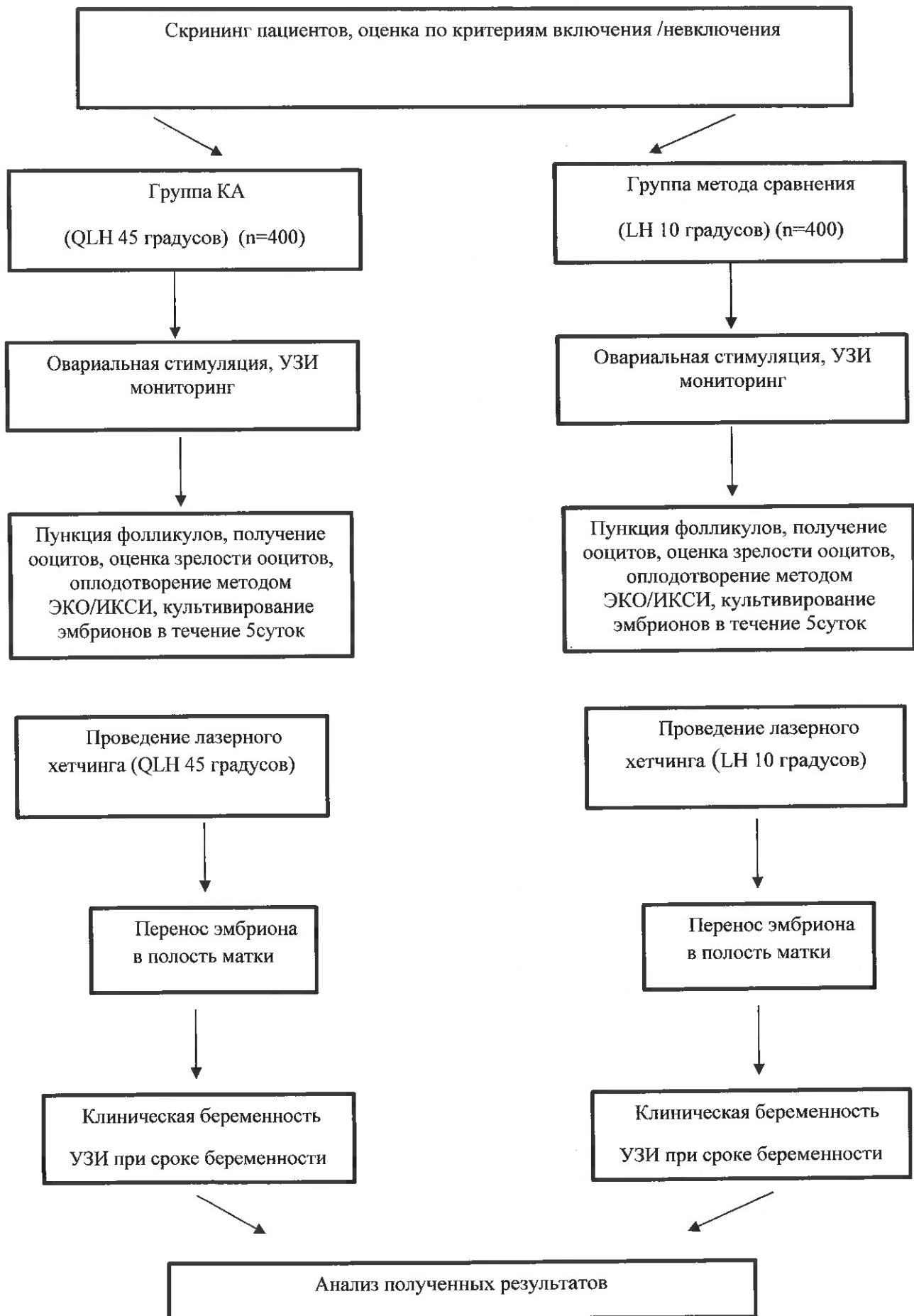
Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме:

Этап 1: Скрининг пациентов, оценка по критериям включения /невключения. Включение в исследование. Проведение овариальной стимуляции под УЗ мониторингом. Длительность этапа: 8-11 дней, 4 визита пациента.

Этап 2: Трансвагинальная пункция яичников под УЗ- контролем и в/венной анестезией. Получение ооцитов, их числа и качества, подготовка спермы партнера, оплодотворение методом ЭКО/ИКСИ, культивирование эмбрионов до 5 суток. 1 визит пациента.

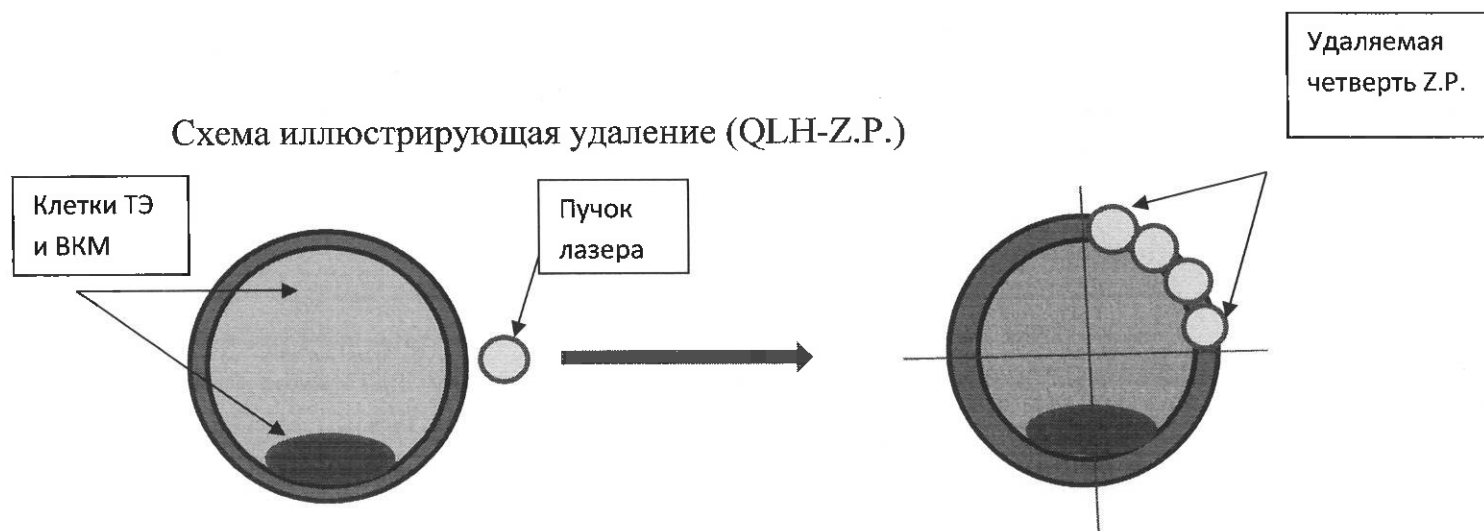
Этап 3: На 5-й день культивирования эмбрионов *in vitro* производится QLN и перенос эмбриона в полость матки. 1 визит пациента.

Этап 4: Трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбриона у пациенток с положительным тестом на β -ХГ.



Описание метода.

Перед проведением процедуры необходимо провести калибровку лазера с использованием специального маркера, установить мощность излучения, исключающую повреждение клеток эмбриона. Для проведения процедуры QLN необходимо отсадить выбранный эмбрион для переноса в отдельную чашку со средой культивирования и провести удаление четверти блестящей оболочки (Z.P.). После проводится перенос эмбриона в полость матки под контролем УЗИ.



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

Период проведения клинической апробации предполагается с момента включения пациентки в протокол ЭКО/ICSI до момента подтверждения беременности или ее отсутствия. В случае наступления беременности у пациенток будет собрана информация по исходу наступившей в ходе исследования беременности путем телефонного опроса однократно через 40 недель. Срок набора пациентов составит 3 года.

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.

- количество полученных ооцитов;
- количество зрелых ооцитов (МII);
- количество нормально оплодотворенных ооцитов (зигот);
- количество бластоцист, полученных на 5-й день культивирования;
- морфология бластоцисты, полученной на 5-й день культивирования;

V. Отбор и исключение пациентов, в клинической апробации участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

- Женщины с бесплодием в возрасте от 18 до 42 лет и старше с сохраненным овариальным резервом (МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8, N97.9);
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

14. Критерии невключения пациентов

- Категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации (Приказ №433н):
 - а) детей, женщин в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
 - б) военнослужащих, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в случае, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;
 - в) лиц, страдающих психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;
 - г) лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

- Противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно Приказу Минздрава России №803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Пациенты, принимающие длительное время цитотоксические лекарственные препараты.

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

Пациенты исключаются из клинической апробации в случае:

- отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента.
- желания пациентки добровольно прекратить участие в клинической апробации.
- отсутствие полового партнера/эякулята для проведения программы экстракорпорального оплодотворения.
- нарушения пациентами требований, сформулированных в протоколе клинической апробации.

Все пациентки вправе прекратить участие в настоящей клинической апробации в любое время, по любой причине, определенной или неопределенной, и без санкций или потери пользы, которую пациентка могла бы иначе получить. Исследователь имеет право прекратить участие пациентки в клинической апробации в любое время, если он посчитает, что это необходимо в ее интересах.

Форма завершения клинической апробации должна быть заполнена для всех пациенток, включенных в апробацию. Причина и обстоятельства преждевременного прекращения участия должна быть зафиксирована в индивидуальной регистрационной карте.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств)

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»:

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование. Стимуляция суперовуляции				
1.1.	V01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	4	Отбор пациентов, сбор анамнеза для определения статуса фертильности супружеской пары и возможности проведения программы ВРТ
1.2.	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	3	Оценка овариального резерва и мониторинг фолликулогенеза
1.3.	A11.20.025	Стимуляция суперовуляции	1	Назначение препаратов для стимуляции суперовуляции
Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение				
2.1	V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1	Осмотр врача перед внутривенной анестезией
2.2	V01.003.004.009	Тотальная внутривенная анестезия	1	Анестезия внутривенная
2.3	A11.20.019	Пункция заднего свода влагалища	1	Пункция влагалища для получения доступа к яичникам
2.4	A11.20.019	Получение яйцеклетки	1	Пункция фолликулов для получения ооцит-кумулюсных комплексов
2.5	A11.20.026	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1	Оценка степени зрелости ооцитов
2.6	A11.21.001	Сбор образца спермы для исследования	1	Получение эякулята для оплодотворения
2.7	A09.21.001	Микроскопическое исследование спермы	1	Оценка концентрации, подвижности и морфологии

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
				сперматозоидов
2.8	A11.20.027	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1	Очищение ооцит-кумулясных комплексов в гиалуронидазе и выделение зрелых ооцитов для оплодотворения
2.9	A11.30.012	Введение сперматозоида в ооцит	1	Оплодотворение методом ИКСИ отобранными сперматозоидами
2.10	A11.20.028	Культивирование эмбрионов	1	Продленное культивирование эмбрионов до 5-6 суток в инкубаторах
Этап 3: Перенос эмбриона в полость матки. Поддержка посттрансферного периода				
3.1	A11.20.029	Вспомогательный хетчинг эмбриона	1	Удаление блестящей оболочки эмбриона на 45 градуссрв QLN
3.2	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	1	Оценка статуса готовности пациентки к переносу эмбриона.
3.3	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка статуса эндометрия
3.4	A11.20.030	Внутриматочное введение эмбриона	1	Перенос эмбриона в полость матки
Этап 4: Оценка наступления биохимической беременности				
4.1	A09.05.090	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	1	Регистрация беременности либо ее отсутствие
Этап 5: Оценка наступления клинической беременности				
5.1	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка наличия плодного яйца в полости матки

18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке (частота введения препаратов одной группы согласно усредненной частоты предоставления)

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование									
1.1	Фоллитропин альфа		п/к, в/м	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.2	Менотропины		в/м, п/к	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.3	Фоллитропин альфа + Лутропин альфа		п/к	225	1	10	2250	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.4	Корифоллитропин альфа		п/к	150	1	1	150	мкг	Индукция супер-овуляции
1.5	Ганиреликс		п/к	0,25	1	4	0,125	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.6	Цетрореликс		п/к	0,25	1	4	1	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.7	Трипторелин		п/к	0,1	1	35	3,5	мг	Стимуля

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
									ция суперовуляции
1.8	Гонадотропин хорионический		в/м	10000	1	1	10 000	МЕ	Индукция суперовуляции
1.9	Хориогонадотропин альфа		п/к	0,25	1	1	0,25	мг	Индукция суперовуляции
1.10	Пропофол*		в/в	300	1	1	300	мг	Проведение анестезии
1.11	Фентанил*		в/в, в/м	0,05	1	1	0,05	мг	Проведение анестезии
1.12	Кетамин*		в/в	50	1	1	50	мг	Проведение анестезии
Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода									
4.1	Прогестерон		Интравагинально, перорально	200	3		12000	мг	Поддержка лютеиновой фазы
4.2	Дидрогестерон		Интравагинально, перорально	10	3	20	600	мг	Поддержка лютеиновой фазы

*Лекарственные препараты, используемые в настоящей клинической апробации, будут использованы строго согласно инструкции производителя (в том числе способ введения), применение ЛС должно быть обосновано клинической ситуацией в истории болезни лечащим врачом. Лекарственные препараты группы G03GA Гонадотропины будут использованы в программах стимуляции суперовуляции в зависимости от клинической ситуации со стороны женщины на усмотрение лечащего врача. Общая доза гонадотропинов в рамках настоящей клинической апробации не должна превышать 3000 МЕ. Триггер овуляции выбирается также лечащим врачом на основании клинической ситуации.

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование			
1.1	180490 Набор для гинекологического исследования	4 шт	Инструментарий для гинекологического осмотра
Этап 2. Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение			
2.1	Игла для аспирации ооцитов для ЭКО, одноразового использования	1 шт	Инструментарий для забора ооцит-кумулюсных комплексов для оплодотворения при трансвагинальной пункции фолликулов под общим наркозом
2.2	275260 Пробирка центрифужная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Инструментарий для сбора фолликулярной жидкости и эякулята для оценки параметров сперматогенеза
2.3	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Сбор и оценка ооцит-кумулюсных комплексов. Предварительное инкубирование ооцит-кумулюсных комплексов перед оплодотворением, удаление клеток кумулюса для оценки степени зрелости ооцита и проведения ИКСИ. Чашка Петри для проведения оплодотворения методом ИКСИ, чашка Петри для культивирования зигот и эмбрионов, разрешенная для ЭКО.
2.4	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Инструментарий для микроманипуляций с половыми клетками: иглы, удерживающие ооцит, иглы для манипуляций со сперматозоидом во время оплодотворения ИКСИ

2.5	217420 Среда для ЭКО	30 мл	Среды культуральные для подготовки половых клеток к оплодотворению, для процедуры оплодотворения и последующего культивирования эмбрионов человека
2.6	124540 Микропипетка механическая	5 шт	Инструментарий для манипуляций с эмбрионами человека при оплодотворении и культивировании
Этап 3: Перенос эмбриона в полость матки. Поддержка посттрансферного периода			
3.1	217420 Среда для ЭКО	1 наб	Набор для культивирования эмбрионов до переноса в полость матки
3.2	124540 Микропипетка механическая	1 шт	Манипуляции с эмбрионами человека при переносе в полость матки
3.3	275350 Набор для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	2 наб	Среды для криоконсервации эмбрионов человека методом витрификации
3.4	275370 Носитель для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	8 шт	Крионосители для замораживания эмбрионов методом витрификации для последующего хранения в условиях жидкого азота
3.5	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Чашка Петри для культивирования эмбрионов перед переносом в полость матки
3.6	275360 Катетер/набор для вспомогательных репродуктивных технологий	1 шт	Катетер для переноса эмбриона в полость матки

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

- Частота наступления клинической беременности у супружеских пар в программе лечения бесплодия методами ВРТ на 21-й день после переноса эмбриона в полость матки по результатам УЗ-диагностики.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Частота формирования многоплодной беременности

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

Оценка показателей эффективности клинической апробации будет происходить по завершении программы лечения бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения после переноса размороженного эмбриона в полость матки и результатов УЗ-исследования. Регистрация эмбриологических критериев будет происходить в стандартном режиме в контрольных точках эмбриогенеза.

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Частота наступления клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (наличие сердцебиения плода(СБ+)/перенос Цель - Не менее 35%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки
2.	Частота формирования многоплодной беременности	Расчет показателя согласно формуле (наличие сердцебиения плода или плодов(СБ+)/перенос Цель - Не менее 35%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки

VIII. Статистика

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

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение (SD), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом равенства/неравенства дисперсий), при необходимости - непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, для сравнения связанных групп

- тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера и критерия МакНемара. В случае необходимости будет проведен анализ в подгруппах, результаты которого могут свидетельствовать о различной величине эффекта от лечения в зависимости от различных независимых переменных. При достаточной частоте наблюдаемых исходов может быть проведен многомерный (логистический регрессионный) анализ влияния независимых признаков на возникновение первичных и вторичных исходов. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05. В случае необходимости будет применяться поправка Бонферрони. Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 90% доверительные интервалы.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медпомощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), будет использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа будет использоваться статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По предварительным результатам статистической обработки данных за 2022-2023 гг, если не будет достигнут требуемый уровень статистической мощности (90%), объем выборки в группах будет уточнен при помощи математической формулы и установленных в эксперименте значений дисперсии признака. В этом случае, для окончательного расчета объема выборки в группах будет использована расчетная формула, приведенная в статье [Койчубеков Б.К. и соавт. Определение размера выборки при планировании научного исследования. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, №4, 2014, с.-71-74].

На 2022 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 100 супружеских пар, 2023 г. — 150 супружеских пар; 2024 г. — 150 супружеских пар.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов 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. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015 г. №556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

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

- перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	4	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.2	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	3	1	6000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.3	Стимуляция суперовуляции	11500	1	1	11500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова"

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение						
2.1	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.2	Тотальная внутривенная анестезия	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.3	Трансвагинальная пункция фолликулов яичников	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.4	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.5	Микроскопическое исследование спермы	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.6	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.7	Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.8	Введение сперматозоида в ооцит	40000	1	1	40000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова"

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источники сведений о стоимости
2.9	Культивирование эмбрионов	25000	1	1	25000	МЗ РФ Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 3: Вспомогательный хетчинг эмбриона. Перенос эмбриона в полость матки. Поддержка посттрансферного периода						
3.1	Вспомогательный хетчинг эмбриона	5000	1	1	5000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.2	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.3	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.4	Внутриматочное введение эмбриона	15000	1	1	15000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 4: Оценка наступления биохимической беременности						
5.1	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	950	1	1	950	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 5: Оценка наступления клинической беременности						
6.1	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	2000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
ИТОГО						181 700 рублей

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

Расчет выполнен по модели пациентки «Женщина, 35 лет, сохраненный овариальный резерв, первичное бесплодие, обусловленное мужским фактором, связанным с нарушениями сперматогенеза»

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источники сведений о стоимости
1	Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	2610,00	10	26100	1	26100	Сведения из реестра контрактов
2	Цетрореликс	9304,75	4	37219	1	37219	Сведения из реестра контрактов
3	Трипторелин	411,71	35	14409,85	1	14409,85	Сведения из реестра контрактов
4	Гонадотропин хорионический	2805,00	2	5610	1	5610	Сведения из реестра контрактов
5	Хориогонадотропин альфа	3 240,00	1	3 240,00	1	3 240,00	Сведения из реестра контрактов
6	Пропофол	519,70	1	519,70	1	519,70	Сведения из реестра контрактов
7	Фентанил	220,00	1	220,00	1	220,00	Сведения из реестра

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
							контрактов
8	Кетамин	184,80	1	184,80	1	184,80	Сведения из реестра контрактов
9	Прогестерон	28,6	60	1716,00	1	1716,00	Сведения из реестра контрактов
10	Дидрогестерон	26,26	20	525,2	1	525,2	Сведения из реестра контрактов
ИТОГО						89 744,55	рублей

- перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

Указаны только те изделия медицинского назначения, которые не входят в технологические карты расчета медицинских услуг в Прейскуранте цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2430	2	1	4860,00	Сведения из реестра контрактов
2	275310 Микроинструмент для вспомогательных	3673,56	2	1	7347,12	Сведения из реестра

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
	репродуктивных технологий					контрактов
3	217420 Среда для ЭКО	1102,5	25 мл	1	11025	Сведения из реестра контрактов
ИТОГО						23 232,12

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 294 676,67 рублей. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 400 супружеских пар. Общая стоимость апробации составит 117 870,668 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
Стандарт лечения бесплодия методами ВРТ		
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	82,877
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	186,5
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	0,0
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	25,3
4.1	в том числе расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	17,9

ИТОГО	294,677
--------------	----------------

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2022	100	29 467,70
2023	150	44 201,55
2024	150	44 201,55
Итого:		117 870,80

Директор



Г.Т. Сухих

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

«Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью удаления блестящей оболочки эмбриона на 45 градусов (квартирования блестящей оболочки QLH-ZP-45) по сравнению с удалением блестящей оболочки эмбриона на 10 градусов (LH-ZP -10) при переносе одного эмбриона (N97)»

Дата трансвагинальной пункции	
Дата рождения женщины	

Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

Число полученных зрелых ооцитов (стадия МII)	
----------------------------------------------	--

Характеристика эмбриогенеза

Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения (2PN2PB)	
День 5. Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-6 сутки культивирования (суммарно)	
Число бластоцист класса AA	
Число бластоцист класса AB, BA	
Число бластоцист класса BB	
Число эмбрионов, остановившихся в развитии на ранних этапах эмбриогенеза (в том числе бластоцист CC, BC, CB)	

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

Перенос эмбрионов в полость матки (1 – состоялся, 0 – отмена переноса)

Причина отмены переноса

- 1 - Аномальное оплодотворение
- 2 - Высокий риск развития СГЯ
- 3 - Патология эндометрия
- 4 - Неудовлетворительное качество ооцитов
- 5 - Неудовлетворительное качество эмбрионов
- 6 - Ооциты не получены
- 7 - Соматические заболевания
- 8 - Овуляция фолликулов, отмена ТВП
- 9 - Абсолютная анеуплоидия эмбрионов

Результат участия пациентов в клинической апробации

<input type="checkbox"/> Проведен перенос эмбрионов в полость матки
<input type="checkbox"/> Клиническая беременность достигнута
<input type="checkbox"/> Беременность отсутствует
<input type="checkbox"/> Пациенты исключены из клинической апробации по следующим причинам:
<input type="checkbox"/> Отсутствие зрелых/пригодных для оплодотворения ооцитов в день трансвагинальной пункции.

- Отсутствие зигот 2PN2PB на 1 день культивирования.
- Отсутствие эмбрионов удовлетворительного качества на 5 сутки культивирования.
- Риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.
- Патология эндометрия, выявленная в день переноса эмбрионов (5 день культивирования).
- Соматическое заболевание со стороны женщины, препятствующее переносу эмбриона в полость матки.
- Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента.
- Желание пациентки добровольно прекратить участие в клинической апробации.
- Нарушения пациенткой требований, сформулированных в протоколе клинической апробации, предъявляемых со стороны организаторов.

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью удаления блестящей оболочки эмбриона на 45 градусов (квартирования блестящей оболочки QLH-ZP-45) по сравнению с удалением блестящей оболочки эмбриона на 10 градусов (LH-ZP -10) при переносе одного эмбриона (N97)» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«__» февраля 2022 г