**中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究项目**

**专项申请书**

**项目课题名称：** **中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究**

**项目编号： CGLS20221201**

**项目期限：自 2025年5月1日起至 2029年6月31日止**

**项目资助单位（甲方）： 北京生命绿洲公益服务中心**

**项目负责人（研究者）：**

**联系电话：**

**电子邮箱：**

**项目医院（乙方）：**

**通信地址及邮编：**

**填表日期： 202 年 月 日**

一、**说　明**

一、请认真阅读本填报说明,认真填写本《 中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究\_项目专项申请书》。

二、本《\_\_中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究 项目专项合同书》与《 中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究 项目专项申请书》一起，作为项目经费支付和验收的依据。

三、本《\_中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究 项目专项合同书》的经费预算与《 中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究\_项目专项申请书》中的经费预算应当一致。

四、《 中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究\_项目专项申请书》的各项承诺与《\_中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究 项目专项合同书》的各项条款同时有效。

五、请将本《 中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究 项目专项合同书》打印一式肆份并签章，在规定时间内寄送至甲方。

**二、项目信息简表**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **项目负责人信息** | 姓名 |  | | 性别 |  | 出生日期 |  | 民族 | |  |
| 学位 |  | | 职称 |  | 身份证号 |  | | | |
| 电话 | |  | | | 手机 |  | | | |
| 电子邮箱 | |  | | | | | | | |
| 工作单位 | |  | | | | | | | |
| 所在部门 | |  | | | | | | | |
| **依托单位信息** | 名称 | |  | | | | | | | |
| 联系人 | |  | | | 联系电话 |  | | | |
| 网站地址 | |  | | | | | | | |
| 伦理委员会名称 | | 医院伦理委员会 | | | 开具的票据名称 |  | | | |
| **项目组成员** | 姓名 | 身份证号 | | | 医院/科室 | 职称 | 电话 | | 职责 | |
|  |  | | |  |  |  | |  | |
|  |  | | |  |  |  | |  | |
|  |  | | |  |  |  | |  | |
|  |  | | |  |  |  | |  | |
| **课题** | 研究课题 | | 中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究 | | | | | | | |
| 执行期限 | | 填表日期-2029.6.31 | | 伦理审批件的有效期 | 12个月 | 学科领域 | | 儿科 | |
| 研究性质 | | □试验性研究 ☑观察性研究 ☑回顾性研究 ☑前瞻性研究 | | | | | | | |

**三、课题研究方案**

**一、研究背景、目的、立论依据、国内外研究现状等**

1、研究背景

儿童矮小症是儿科较常见疾病，是指在相似的生活环境下，同种族、同性别和同年龄的个体身高低于正常人群平均身高2个标准差(-2SD)，或低于第三百分位数(-1.88SD)。儿童矮小症原因复杂，内分泌疾病、先天遗传代谢性疾病、骨骼畸形、营养不良、精神心理因素、不合理使用药物等均可能导致矮小症。

矮小症儿童由于存在身体弱势，容易形成社会心理问题，表现出内向、抑郁，可能存在学习和社交障碍。严重矮小更可能会对患者成年后的职业生涯造成了极大的威胁。因此，针对矮小症儿童临床提倡早期发现早期治疗。外源性补充生长激素是治疗矮小症儿童的主要方法。目前临床上使用的生长激素主要有一天注射一次的短效和一周注射一次的长效两种剂型。短效生长激素因为上市时间较早，故应用范围较广。国外多项研究发现，短效生长激素治疗普遍存在漏针现象，依从性不佳，严重影响治疗效果。长效生长激素则可减少注射频率，从根本上提高治疗依从性。

2、研究目的

本研究通过开展“中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究”，进一步建立完善儿童成长激素安全性评估，帮助相关医疗机构建立长效管理机制，最终对儿童成长激素安全性和疗效建立长期监测。

3、立论依据

2016年PEG-rhGH注射液的在儿童GHD的Ⅰ期临床试验结果发表，试验在12名GHD儿童中进行，研究发现PEG-rhGH在2-4小时内迅速达峰，并于48-72小时维持峰浓度，后缓慢下降，其峰浓度、半衰期及达峰时间明显高于短效生长激素，且无严重不良事件发生。之后Ⅱ期、Ⅲ期临床试验在全国6家医院进行，其中Ⅱ期招募97名GHD患者、Ⅲ期招募343名GHD患者，均证实了PEG-rhGH的有效性和安全性。

基于此，为进一步为扩大样本量，并进一步观察疗效及安全性，探索扩展适应症，北京生命绿洲公益服务中心计划于2025年5月-2029年6月开展“中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目”，项目除了收集患者在生长激素治疗期间的安全性和疗效数据外，在患者停药后，将继续随访患者的安全性等数据至患者达到终身高（FAH），对生长激素的安全性和疗效建立长期监测机制。

4、国内外研究现状

重组人生长激素（recombinant human Growth Hormone，rhGH）是治疗矮小症的常用药物。截至目前，美国食品药品监督管理局（FDA）批准rhGH用于儿科治疗身材矮小的适应证有：GHD、慢性肾功能不全、TS、Prader-Willi综合征、SGA、ISS、SHOX基因缺陷及Noonan综合征。国内儿科内分泌学组针对rhGH治疗GHD、ISS、SGA、TS、Prader-Willi综合征及Noonan综合征也有明确的规范化应用建议。

聚乙二醇重组人生长激素(polyethylene glycol recombinant human Growth Hormone,PEG-rhGH)是在rhGH分子的N-末端偶联了一个聚乙二醇（poly ethylene glycol，PEG）修饰剂分子所制成的长效制剂，它是对每日注射的rhGH注射剂的改进，减少注射频次可能会增加患者的接受度，耐受性和治疗的灵活性，改善治疗效果，但是长效制剂在临床应用并不广泛。而且，由于PEG-rhGH的非生理特性，长期使用需要监测疗效和安全性，治疗经验还较少。

PEG-rhGH的I期试验在华中科技大学同济医学院附属同济医院展开，研究共纳入12名3-16岁诊断为GHD的男孩，12名患者首先接受每日皮下注射rhGH，剂量为0.0286 mg/kg，持续7天，随后是28天洗脱期和每周注射PEG-rhGH，剂量为0.2 mg/kg。主要目的是评估rhGH和PEG-rhGH的药代动力学和药效学谱。研究结果发现，PEG-rhGH的血浆清除率比每日注射rhGH低，持续给药未观察到生长激素的积累。rhGH和PEG-rhGH对于血液IGF-1的影响无显著差异。重要的是，多种剂量的PEG-rhGH给药都是安全的，耐受性良好，没有观察到注射部位的疼痛反应。

PEG-rhGH用于儿童生长激素缺乏症治疗的II期、III期多中心临床试验由华中科技大学同济医学院附属同济医院为组长的多单位协作组共同完成。II期临床试验纳入108例GHD受试者，随机分为三组：试验药PEG-rhGH低剂量组0.10 mg/kg/周、试验药PEG-rhGH高剂量组0.2 mg/kg/周和对照组短效rhGH 0.25 mg/kg/周。结果显示，试验药低剂量组、高剂量组和对照组主要疗效指标身高年生长速率在基线生长速率的基础上分别增加了9.05±3.57 cm/年、9.78±3.08 cm/年和11.36±3.96 cm/年；三组两两比较可见，试验药低剂量组的疗效与对照组之间有统计学差异（p <0.05），对照组疗效优于低剂量组；而试验药高剂量组和对照组之间疗效无统计学差异（p >0.05）。三组在安全性评价方面无统计学差异，试验组出现的不良反应与对照组相似，没有新的不良反应出现。III期临床试验纳入343例GHD受试者，随机分为两组：试验组PEG-rhGH 0.2mg/kg/周和对照组rhGH 0.25mg/kg/w。结果显示：治疗25周后试验组和对照组主要疗效指标身高年生长速率在基线生长速率的基础上分别增加了11.50±3.58 cm/年和10.34±3.10 cm/年，有统计学差异（p <0.05）。该结果与上述II期临床试验结果有所不同，考虑可能是由于上述II期临床试验样本量较少所致。安全性评价方面两组无统计学差异，并且试验组出现的不良反应与对照组相似，没有新的不良反应出现。

PEG-rhGH的一项Ⅳ期临床研究进行了双周注射PEG-rhGH(剂量0.2 mg/kg/2周)对比每周注射PEG-rhGH(剂量0.2 mg/kg/周)或每日注射rhGH (0.25 mg/kg/周)的非劣效性研究。这是一项多中心研究，设定非劣效阈值≥20%，试验共招募了585名Tanner I期GHD儿童。研究结果显示，虽然双周注射PEG-rhGH(剂量0.2 mg/kg/2周)也能显著促进生长速率(Growth Velocity, GV) ，但是其并未达到非劣效阈值。

一项多中心、真实世界的剂量研究在中国19家医院进行，共纳入了510例患有矮小症的儿童，按剂量分组为A组(0.10-0.14 mg/kg/周)、B组(0.15-0.16 mg/kg/周)、C组(0.17-0.19 mg/kg/周)、D组(0.20 mg/kg/周)，结果发现PEG-rhGH能有效提高青春期前矮小症儿童的身高。当基线IGF-1<-2 SDS时,0.10mg/kg/周可作为起始剂量。在其他IGF-1状态下，0.15-0.20 mg/kg/周的剂量更优。

长期的治疗经验和积累的临床试验数据为rhGH和PEG-rhGH治疗GHD患儿的安全性提供数据支持，但仍缺乏广泛的人群和更长期随访来监测发生率较低的不良反应的发生率。除此之外，既往临床试验的随访时间都只有几个月至1-2年，缺乏探索rhGH和PEG-rhGH治疗GHD到近似成年身高（Near Adult Height，NAH）或成年终身高（Final Adult Height，FAH）的有效性数据。同时，部分病因造成矮小症的发生率较低，缺乏这些疾病患者的有效和安全性的数据。鉴于此，华中科技大学同济医学院附属同济医院发起了该项目，通过建立中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目收集PEG-rhGH和rhGH治疗不同病因儿童矮小症的中国人群真实世界数据，期望通过对现有患者数据的收集和分析，系统性评估PEG-rhGH和rhGH更长期的安全和有效性，并为国内学术界制定国内的相关疾病诊疗指南或共识提供参考证据。

**二、研究的主要内容（包括包括试验设计、研究分组、干预措施、主要和次要研究指标）**

本研究是一项回顾性及前瞻性、多中心、观察性的真实世界研究，旨在观察PEG-rhGH或rhGH治疗中国儿童矮小症长期安全性及有效性。此项研究拟开展回顾性队列、回顾前瞻性队列和前瞻性队列研究。

1.回顾性队列

对于试验开始时，既往已接受PEG-rhGH或rhGH治疗1年及以上，现已结束治疗的患者，将回顾性收集患者首次就诊资料及每6个月进行一次的随访信息。

2.回顾前瞻性队列

对于试验开始时，已经接受PEG-rhGH或rhGH治疗，在签署知情同意书后，先回顾性收集患者首次就诊资料及每6个月进行一次的随访信息，再前瞻性的收集每6个月进行一次的随访信息，直到患者达到NAH。

3.前瞻性队列：

如试验开始时，现需要使用PEG-rhGH或rhGH治疗的患者，在签署知情同意书后，开始接受治疗并前瞻性的收集患者首次就诊资料及每6个月进行一次的随访信息，直到患者达到NAH。

为了进一步评估PEG-rhGH或rhGH在不同病因造成儿童矮小症的安全性和疗效性，本研究将按照以下7种适应证做分析：

第一队列：GHD

第二队列：ISS

第三队列：SGA

第四队列：TS

第五队列：PWS

第六队列：NS

第七队列：SHOX基因缺失及其它病因矮小症

本研究的主要研究目的为评估PEG-rhGH或rhGH用于治疗儿童矮小症的长期安全性。次要目的为评估PEG-rhGH或rhGH治疗不同病因儿童矮小症的有效性。另外，探索性目的为对比PEG-rhGH或rhGH治疗前后IGF-1水平和BMI SDS的变化。

本研究的主要终点指标为评估PEG-rhGH或rhGH治疗儿童矮小症的长期安全性：包括所有不良事件（AE）发生率和严重不良事件（SAE）发生率。次要终点指标为对疗效指标的分析，这将在不同适应证之间进行:短期疗效指标为对比基线和PEG-rhGH或rhGH治疗后每6个月Ht SDS和对比PEG-rhGH或rhGH治疗后每6个月GV；长期疗效指标为NAH SDS与PEG-rhGH或rhGH开始治疗时Ht SDS的差值和NAH与遗传靶身高的差值。同时，探索终点指标为对比PEG-rhGH或rhGH治疗前后IGF-1水平和BMI SDS的变化。

**三、研究具体方法（包括入排标准、样本量计算、研究分组、干预及对照、研究具体过程、主要和次要研究指标及统计分析等）**

（1）入选标准：

* 回顾性队列

患者入组须满足以下所有条件：

1.至少2岁或以上的矮小儿童；

2.身高低于同年龄、同性别正常健康儿童身高的第3百分位数（-1.88 SD ）；

3.既往已接受PEG-rhGH或rhGH治疗1年及以上，现已结束治疗的患者，并属于以下适应证其中之一：

第一队列：GHD

第二队列：ISS

第三队列：SGA

第四队列：TS

第五队列：PWS

第六队列：NS

第七队列：SHOX基因缺失及其它病因矮小症

* 回顾前瞻性队列

患者入组须满足以下所有条件：

1.自愿签署知情同意书；

2.至少2岁或以上的矮小儿童；

3.身高低于同年龄、同性别正常健康儿童身高的第3百分位数（-1.88 SD）；

4.正在使用PEG-rhGH或rhGH产品进行治疗的患者，并属于以下适应证其中之一：

第一队列：GHD

第二队列：ISS

第三队列：SGA

第四队列：TS

第五队列：PWS

第六队列：NS

第七队列：SHOX基因缺失及其它病因矮小症

* 前瞻性队列

患者入组须满足以下所有条件：

1.自愿签署知情同意书；

2.至少2岁或以上的矮小儿童；

3.身高低于同年龄、同性别正常健康儿童身高的第3百分位数（-1.88 SD）；

4.现需要使用PEG-rhGH或rhGH产品进行治疗的患者，并属于以下适应证其中之一：

第一队列：GHD

第二队列：ISS

第三队列：SGA

第四队列：TS

第五队列：PWS

第六队列：NS

第七队列：SHOX基因缺失及其它病因矮小症

特别备注：依据2015版中国Prader-Willi综合征诊治专家共识(2015) [13]中对PWS 开始应用基因重组人生长激素(rhCH)治疗的年龄的描述:“40% ~100% PWS 患儿因 GH 缺乏导致身材矮小。2000 年美国 FDA 批准 rhCH 用于治疗 PWS 儿童矮小,而欧洲批准 hGH 治疗 PWS 主要是用于改善瘦体重,而不论是否合并矮小。为此,按照美国标准 PWS 患儿需要达到矮小标准方可治疗,故初治年龄会偏大,而按照欧洲标准则需要早期治疗。但对于确切的起治年龄,至今为止国际上尚未有统一的指南，一般认为初治时间为婴幼儿早期、肥胖发生前(通常为2岁前)。建议在不存在明显 GH 使用禁忌证的情况下,宜早于2岁开始 rhGH 治疗,以助肌肉组织发育、改善肌力,改善摄食能力并尽早纠正代谢紊乱情况”。

结合国内临床医生治疗PWS的经验，即对PWS 患儿启动GH治疗不一定依赖于单纯身高因素，且对起始治疗年龄可接受为2岁以前，故本研究中PWS 队列的纳入标准，对起始治疗的身高和年龄不作约束。

1. 排除标准：

符合下列条件中任何一条标准，则须排除出本研究计划：

1.骨骺已完全闭合的患者；

2.回顾性队列PEG-rhGH或rhGH治疗不足1年的患者；回顾前瞻性队列已使用和预期使用PEG-rhGH或rhGH治疗时间的总和不足1年的患者；前瞻性队列PEG-rhGH或rhGH治疗研究预期不足1年的患者；

3.有任何进展迹象的潜在性肿瘤患者及已确诊的肿瘤患者；

4.对生长激素或其保护剂过敏者；

5.筛选前6个月内，患者曾接受过任何一种除研究用药外的其他生长激素治疗；

6.任何研究者认为不适合入选研究的其他情况。

（3）样本量计算：

本研究的主要目的是评估PEG-rhGH或rhGH的长期安全性。样本量估计为检测一种罕见的不良事件。假定在使用PEG-rhGH或rhGH治疗的人群中，某罕见不良事件的发病率约为0.08%。使用观察性研究的样本计算方法，在设定显著性水平为0.05，设置允许误差为0.06%，置信区间为95%的情况下，同时考虑脱落率为15%，研究需至少招募9810例，本研究拟纳入10000例研究参与者。

（4）研究治疗方法：

这是一项观察性队列研究，回顾性队列将在研究中心启动后，回顾性收集使用PEG-rhGH或rhGH 1年及以上的患者首次就诊资料及每6个月进行一次的随访信息。回顾前瞻性队列先回顾性收集患者首次就诊资料及每6个月进行一次的随访信息，再前瞻性的收集每6个月进行一次的随访信息。前瞻性队列中研究者将按照当地正常的诊疗指南、临床实践、以及药品说明书给予PEG-rhGH及rhGH治疗，并收集患者首次就诊资料及每6个月进行一次的随访信息，安全和疗效评价将由当地的临床研究中心按照常规实施。

研究者负责确定和记录满足本方案所述不良事件和严重不良事件标准和定义的事件。在研究期间进行安全性评价时，研究者或研究中心人员负责确定AE和SAE，详见方案本节内容。

运用统计描述的方法报告PEG-rhGH或rhGH使用期间的各种不良反应发生率。不良事件数据，根据开始编码时现行版本的MedDRA 进行编码后，在统计分析中进行处理。汇总不良事件、严重不良事件的发生率。若同一患者发生多个不良事件，计算发生率时，记为1例；患者多次发生同一不良事件时，在该不良事件发生率的计算中，记为1例。分系统、症状/体征计算发生率（例数的计数：至少发生过一次某一种不良反应的患者例数）。不良反应的严重程度：同一患者多次发生同一不良反应，以最严重的一次参与该不良反应的严重程度分析。

（5）对于研究流程，本项研究中，计划分为3个阶段，分别为筛选和基线期、治疗随访期和停药随访期。其中，治疗随访期和停药随访期，将每6个月进行一次随访。

（6）有效性评估

对疗效指标的分析，将在不同适应证之间进行：

1.短期疗效指标：

 对比基线和PEG-rhGH或rhGH治疗后每6个月Ht SDS；

 对比PEG-rhGH或rhGH治疗后每6个月GV；

2.长期疗效指标：

 NAH SDS与PEG-rhGH或rhGH开始治疗时Ht SDS的差值；

 NAH与遗传靶身高的差值；

3.探索终点指标：

对比PEG-rhGH或rhGH治疗前后IGF-1水平和BMI SDS的变化。

1. 统计分析：

1.安全性分析集

包括所有至少接受过一次PEG-rhGH或rhGH治疗的患者。受试者分布、人口统计学等其他基线特征和安全性分析将基于安全性分析集。

2.短期疗效分析集

包括充分了解研究情况、书面同意参与研究、完成至少1年PEG-rhGH或rhGH治疗的患者。有重要方案偏差的患者，如入组后发现不符合入排标准的患者、虽符合入排标准，但无任何随访记录者、重要数据（如基线身高）缺失者、间断性用药（用药间断时间超过2个月）等不纳入短期疗效分析。

3.长期疗效分析集

接受PEG-rhGH或rhGH治疗超过1年，且达到NAH的所有患者。

* 统计分析计划的一般原则

统计软件：统计分析所采用的软件为R 4.2.2或更高版本，所有统计分析过程均严格按照统计标准操作规程（SOP）执行。

统计学描述：计量指标的描述将计算均值、标准差、中位数、最小值、最大值，下四分位数（Q1），上四分位数（Q3），分类指标描述各类的例数及百分数。如无特殊说明，最小值和最大值的小数位数与数据库中记录的原始数据保持一致。均数和中位数的小数位数比数据库中记录的原始数据多保留一位小数，标准差比数据库中记录的原始数据多保留两位小数。所有统计数据的小数位数最多不超过四位。对于分类指标，描述性统计包括例数和百分比。百分比保留一位小数，频数为0的不报告百分比。按照不同适应证对患者的安全性和疗效性进行统计分析。

入组病例分布及人口学资料描述：描述病例筛选、病例入组及纳入分析集的病例数。对纳入分析病例的基本信息，如年龄、性别和疾病信息等按照一般原则进行统计学描述。

P值设定：所有的统计检验都采用双侧检验，P＜0.05被认为被检验的统计量的别有统计学意义。

* 安全性分析

对回顾性和前瞻性中的每一个研究队列分别收集安全性指标：AE和SAE。安全性数据将按不同适应证总结， 运用统计描述的方法报告PEG-rhGH或rhGH使用期间的各种不良反应发生率。不良事件数据，根据开始编码时现行版本的MedDRA 进行编码后，在统计分析中进行处理。汇总AE和SAE的发生率。若同一患者发生多个不良事件，计算发生率时，记为1例；患者多次发生同一不良事件时，在该不良事件发生率的计算中，记为1例。分系统、症状/体征计算发生率（例数的计数：至少发生过一次某一种不良反应的患者例数）。不良反应的严重程度：同一患者多次发生同一不良反应，以最严重的一次参与该不良反应的严重程度分析。

* 疗效性分析

按适应证进行疗效性评估。有效性终点和实验室检查的相关指标进行描述性统计分析，定量数据以均值加减标准差的形式呈现，分类变量以频率百分比形式呈现。对短期疗效指标在短期疗效分析集中进行，组内分析采用重复测量方差分析，观察治疗期各个时间点的Ht SDS和GV的变化，对不同适应证之间的比较采用多因素重复测量方差分析或者广义估计方程进行分析。对于长期疗效指标的分析在长期疗效分析集中进行，采用配对T检验的方法比较组内基线Ht SDS和NAH Ht SDS的差异性以及遗传靶身高与NAH的差异性，组间比较基线Ht SDS和NAH Ht SDS的差值以及遗传靶身高与NAH的差值采用方差分析

* 探索性分析

按适应证对PEG-rhGH或rhGH治疗前后IGF-1水平和BMI SDS的变化进行统计分析。

**四、伦理原则**

研究的实施必须遵从源于赫尔辛基宣言的《临床试验质量管理规范（GCP）》、适用进行临床试验国家的法律、法规，从而最大限度地保护患者。

临床研究方案及其修正案、研究者手册、知情同意书、与研究有关的患者的信息（如招募患者的广告）以及其它必要的文件都要经过独立伦理委员会/审查委员会（IEC/IRB）的审核。

研究开始前必须获得IEC/IRB的批准，并在给研究者的批准信中标明委员会开会及批准的日期。

任何对方案的修订必须得到IEC/IRB的正式批准或备案。

所有SAE将按照相关的法规要求向相关的伦理委员会和监管机构报告。

研究过程中，如果出现方案违背可能会增加患者的风险，研究者也应迅速向IEC/IRB报告。

1. **计划及进展**

|  |  |
| --- | --- |
| 时间 | 项目规划 |
| 2025年5-6月 | 1. 项目前期筹备 2. 发文挂网通知有关中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估中心入选相关要求 |
| 2025年7月-2026年12月 | 1.2025年7月完成全国各区域医院提交申请成为中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估中心  2.2025年12月完成各医院按入组要求完成中心流程  3.2025年12月31日前完成一、二期7000例前瞻患者入组，开启第二年随访  4.2026年12月31日前完成三期5000例前瞻患者入组 |
| 2025年7月-2029年6月 | 1.按数据要求采集相关数据并汇总  2.2025年6月30日前完成5000例数据清理，后续每半年数据清理一次，预计发表5篇文章 |
| 2029年6月 | 提交结题报告 |

**六、预期成果价值**

通过项目开展进一步建立完善儿童成长激素安全性评估，帮助相关医疗机构建立长效管理机制，邀请更多相关医师参与项目，扩大项目数据并进行系统分析，最终对儿童成长激素安全性和疗效建立长期监测。

**七、其他**

1. **项目负责人承诺书**

* 本人接受中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究项目的资助，将按照《中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究项目专项申请书》和本《中国儿童生长激素长期疗效及安全性评估项目—一项开放、多中心、前瞻性与回顾性的观察性研究项目专项合同书》，负责实施本项目，严格遵守北京生命绿洲公益服务中心相关资助规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，保证收到每笔资助经费的10个工作日内办理好并寄交合法有效的票据，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。

项目负责人（签字）：

日期：

**五、经费开支预算 （单位：元人民币）**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **科 目** | **经费** | **备注（计算依据和说明）** |
| **一、直接费用** | / | / |
| 1、设备费 | / | / |
| (1)设备购置费（5万元以下） | / | / |
| (2) 设备租赁费 | / | / |
| 2、材料费 | / | / |
| 3、测试化验加工费 | / | / |
| 4、燃料动力费 | / | / |
| 5、差旅费 | / | / |
| 6、会议费 | / | / |
| 7、国际合作与交流费 | / | / |
| 1. 档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | / | / |
| 9、研究观察费 |  |  |
| 10、咨询费 | / | / |
| 11、交通补贴费 |  |  |
| 12、伦理费 |  |  |
| 13、数据库服务费用 | / | / |
| 14、项目立项费用 | / |  |
| **二、间接费用**  （不超过直接费用扣除设备购置费后的20%核定） | / | / |
| 管理费 |  |  |
| 税费 |  |  |
| **总计** | **￥： （人民币大写： ）** | |