

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 «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	115478, Москва, Каширское шоссе, 24
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Попа А.В., д.м.н., профессор, зав. отд. химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, тел. +7903-199-06-46, e-mail: apopa@list.ru . Валиев Т.Т., д.м.н., ст.науч.сотр. отд. химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, тел. +7905-797-70-06, e-mail: timurvaliev@mail.ru Левашов А.С., науч.сотр. отд. химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, тел. +7916-233-05-75, e-mail: andreyslevashov@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, лечения и реабилитации, диагностики,	Моноклональные антитела в лечении поздних стадий В-клеточных лимфом у детей
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	30

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 18 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1л.
- 3.Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

академик РАН



М.И. Давыдов

Протокол клинической апробации

метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

1) Паспортная часть

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

Моноклональные антитела в лечении поздних стадий В-клеточных лимфом у детей.

- 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 «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

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

Попа А.В., д.м.н., профессор, зав. отд. химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, тел. +7903-199-06-46, e-mail: aropa@list.ru.

Валиев Т.Т., д.м.н., ст.науч.сотр. отд. химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, тел. +7905-797-70-06, e-mail: timurvaliev@mail.ru.

2) Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

В исследование необходимо включить 30 детей с поздними стадиями В-клеточных лимфом в возрасте от 0 до 18 лет.

В-клеточные лимфомы (В-Л) у детей представляют собой гетерогенную группу высокозлокачественных лимфопролиферативных заболеваний: лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому и первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому. Несмотря на клиничко-морфологическую и иммунологическую гетерогенность В-Л, лечение проводится по единым протоколам, в связи со зрелоклеточным В-клеточным иммунофенотипом опухоли, характеризующимся экспрессией CD20 на опухолевых клетках.

Результаты лечения ранних (I-II) стадий В-Л на стандартном лечении позволяют получить длительную выживаемость и выздоровление у 95-100% больных, тогда как поздних (III-IV) – у 75%.

Включение моноклональных анти-CD20 антител в современные стандартные программы полихимиотерапии поздних стадий В-Л позволит не только повысить результаты лечения детей, но и индивидуализировать терапию за счет определения иммуно-генетических и клинических прогностических факторов; уменьшить длительность, а, следовательно, и суммарную токсичность проводимой полихимиотерапии.

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

В структуре заболеваемости детей злокачественными опухолями лимфомы находятся на 3-м месте. Среди лимфом более 60% составляют лимфопролиферативные заболевания с иммунофенотипом зрелых В-клеток. В детском возрасте преобладают высокозлокачественные варианты заболевания, при которых на момент диагностики уже определяются III-IV стадии опухолевого процесса, результаты лечения которых нуждаются в совершенствовании. В связи с данным фактом разработка методов повышения эффективности терапии В-Л является актуальной и важной задачей современной детской онкологии.

В основе успешной терапии лежит комплексная диагностика, позволяющая определить молекулярно-биологические и иммунологические особенности опухоли. Проведение иммуногистохимического и цитогенетического анализов позволит не только наиболее полно охарактеризовать биологические особенности опухоли, но и определить мишени для таргетных (молекулярно-направленных) лекарственных препаратов. Одним из первых таргетных препаратов, успешно применяемых у взрослых, стал ритуксимаб (моноклональное анти-CD20 антитело). Ритуксимаб вошел в «золотой стандарт» лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы, повысив показатели выживаемости с 70,2% (схема химиотерапии CHOP) до 84,1% (схема химиотерапии R-CHOP) (Поддубная И.В., Михайлова Н.Б., 2009; Li X., 2012).

Результаты лечения ранних (I-II) стадий В-Л у детей приближаются к 100%, тогда как при поздних (III-IV) стадиях 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет около 75%.

Одним из возможных способов повышения эффективности терапии без увеличения токсичности является включение таргетных препаратов в стандартные схемы полихимиотерапии.

Таргетная индивидуализированная терапия поздних стадий В-Л на основе морфо-иммунологической и цитогенетической верификации диагноза с включением ритуксимаба

позволяет повысить эффективность терапии, предотвратить прогрессирование и рецидивы В-Л, а также снизить смертность среди детей с В-Л.

Экономический анализ эффективности терапии поздних стадий В-Л с включением моноклональных (анти-CD20) антител (ритуксимаба) не проводился. Но в литературе существуют данные фармако-экономических исследований, убедительно продемонстрировавшие значительный потенциал таргетных препаратов при применении у детей с точки зрения экономической эффективности для общества (Потапчик Е.Г. и соавт., 2015г.). Было показано, что включение таргетных препаратов в программы лечения снижает прямые медицинские затраты за счет уменьшения частоты обострений, числа госпитализаций, затрат на терапию осложнений, а также косвенные затраты, которые несет государство в связи с оплатой листов временной нетрудоспособности, выплатой пенсий и пособий, а также упущенного вклада в ВВП (Ряженев В.В и соавт., 2014г., Куликов А.Ю. и соавт., 2015г.).

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

В настоящее время включение анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаба) в стратегию лечения В-Л значительно улучшило прогноз для детей с этой патологией. Тем не менее, единых стандартов в назначении ритуксимаба нет. Существующие протоколы лечения предполагают введение ритуксимаба перед каждым блоком полихимиотерапии всем больным; перед каждым блоком полихимиотерапии только при III-IV стадиях заболевания; перед первыми 4 блоками полихимиотерапии при III-IV стадиях В-Л. Предлагаемый нами метод, предполагает введение ритуксимаба только в первые 2 блока полихимиотерапии с дальнейшей оценкой полученного противоопухолевого эффекта и при отсутствии инициальных признаков опухолевого роста после 2 курсов полихимиотерапии дальнейшее лечение проводится не только без ритуксимаба, но и с редукцией общего числа блоков полихимиотерапии с 6 до 5. При сохраняющихся признаках инициальной опухоли, терапия проводится с ритуксимабом без редукции блоков (стандартный протокол лечения).

Предлагаемый подход позволит индивидуализировать лечение не только с учетом иммунологических особенностей опухоли (за счет включения ритуксимаба), но и клинических характеристик заболевания (время наступления полного противоопухолевого эффекта). Дифференцированное назначение ритуксимаба является выгодным не только с экономических, но и клинических позиций, поскольку уменьшает иммуносупрессивный эффект на организм ребенка. Кроме того, сокращение числа блоков полихимиотерапии в прогностически благоприятной группе больных позволит сократить время пребывания больного в стационаре, уменьшить затраты на противоопухолевое и сопроводительное лечение.

Включение в настоящий протокол клинической апробации иммунологических и молекулярно-биологических методов исследования опухолевой ткани при В-Л имеет большое значение, так как позволяет разрабатывать индивидуальные схемы терапии, новые лекарственные препараты и др.

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

Терапия моноклональными (анти-CD20) антителами может вызвать развитие нежелательных явлений, заявленных в инструкции по применению препаратов: эпизоды гипертермии, аллергические реакции и др., которые являются кратковременными и полностью купируются антигистаминными и гормональными препаратами.

8. Ссылки на литературные источники публикаций научных исследований метода или 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. Е.А. Барях, А.М. Кременецкая, С.К. Кравченко, Т.Н. Обухова, Е.Е. Звонков, К.В. Яцков, А.У. Магомедова, Г.М. Галстян, Г.А. Клясова, А.А. Дрожжин, И.Б. Рязанова, Е.М. Шулутко, Л.С. Бирюкова, А.А. Шевелев, Е.М. Грецов, А.В. Губкин, И.Б. Капланская, Л.Н. Готман, Т.Т. Валиев, Б.Б. Красильникова, И.А. Воробьев, А.И. Воробьев Барях Е.А. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т.51, №6.– С. 3-11. (Импакт-фактор журнала в SCOPUS – 0,1)
2. Т.Т.Валиев Применение ритуксимаба (Мабтеры) у детей с гематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2, №1. – С. 38-40. (Импакт-фактор журнала в РИНЦ – 0,269)
3. Л.А. Махонова, С.А. Маякова, А.В. Попа, Н.Н. Тупицын, О.В. Морозова, М.Г. Божьева, А.И. Слугин, Т.Т. Валиев, И.Е. Гаврилова, Б.В. Курдюков, И.Н. Серебрякова, Е.С. Беляева, Г.Л. Менткевич Современные подходы к диагностике и терапии лимфоидных опухолей у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского. – 2009. – Т.87, №4. – С. 15-18. (Импакт-фактор журнала в РИНЦ – 0,719)
4. Т.Т.Валиев Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – №3.– С. 42-44. (Импакт-фактор журнала в РИНЦ – 0,129)

5. Т.Т.Валиев, О.В. Морозова, Л.А. Махонова, Г.Л. Менткевич Ритуксимаб в терапии неходжкинских лимфом из периферических В-клеток у детей // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т.55, №3.– С.13-16. (Импакт-фактор журнала в SCOPUS – 0,1)
6. Т.Т. Валиев, О.В. Морозова, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич Достижения и перспективы в лечении неходжкинских лимфом у детей, подростков и молодых взрослых // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т.5, №2. – С. 115-123. (Импакт-фактор журнала в РИНЦ – 0,269)
7. Т.Т. Валиев, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич Таргетная терапия поздних стадий В-клеточных лимфом у детей / // Иммунология гемопоза. – 2013. – №1-2.– С. 175-176.
8. Timur Valiev, Olga Morozova, Georgy Mentkevich Improved outcome of advanced stage childhood B-cell non-Hodgkin lymphomas with protocol B-NHL-BFM95 and Rituximab: a single center experience // 7th Bi-Annual Childhood Leukemia Symposium. Turkey. – 2010. – P.168.
9. T.T. Valiev, O.V. Morozova, A.V. Popa, G.L. Mentkevich Rituximab with B-NHL-BFM 95 protocol as a first-line treatment in children with B-NHL // British Journal of Haematology. – 2012. – Vol.159. – Suppl.1. – P. 4.
- 10.Timur Valiev, Olga Morozova, Alexander Popa, Georgy Mentkevich Efficacy of rituximab-containing chemotherapy for high aggressive pediatric B-cell non-hodgkin lymphomas / // Pediatric blood and cancer SIOP publication abstracts. – 2012. – Vol.59. – Issue 6.– P. 41.
- 11.Timur Valiev, Olga Morozova, Alexander Popa, Georgy Mentkevich Rituximab in combination with B-NHL-BFM 95 protocol for advanced childhood B-NHL / // 8th Biennial childhood leukemia symposium. Santiago de Chile. – 2012. – P. 67.
12. Т.Т.Валиев, А.В.Попа Неходжкинские лимфомы у детей в кн. Руководство по химиотерапии п/р Н.И.Переводчиковой, В.А.Горбуновой. – М.: Практическая медицина. – 2015. – с.570-575.
- 13.Т.Т.Валиев Неходжкинские лимфомы у детей в кн. Рациональная фармакотерапия в онкологии п/р М.И.Давыдова, В.И.Горбуновой. – М.: Литтерра. – 2015. – с.622-626.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

3) Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: Улучшить результаты лечения детей с поздними стадиями В-клеточных лимфом за счет включения моноклонального анти-CD20 антитела (ритуксимаба) в программу полихимиотерапии

Задачи.

1. Определить характер (внутриклеточный/мембранный) и частоту экспрессии CD20 при различных вариантах В-Л.

2. Изучить молекулярно-биологические и цитогенетические особенности В-Л (t(8;14), t(2;8), t(8;22), c-MYC, TRAF1, TNFAIP2, pSTAT3^{tyr705}) с целью совершенствования диагностики В-Л (в т.ч. выделение лимфом «серой зоны»).
3. Провести сравнительный анализ эффективности стандартного протокола лечения В-NHL-BFM95 и В-NHL-BFM95+ритуксимаб при лечении поздних стадий В-Л у детей.
4. Оценить побочные эффекты анти-CD20 моноклонального антитела.
5. Изучить возможность редукции общего количества блоков ПХТ с 6 до 5 при раннем достижении полного ответа.
6. Разработать стандарт терапии поздних стадий В-Л с включением моноклонального анти-CD20 антитела ритуксимаба.
7. Проанализировать показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей, получающих лечение анти-CD20 моноклональным антителом.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

В рамках пилотного исследовательского протокола, который проводился в НИИ ДОГ ФГБУ «РОИЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России в 2011-2015 гг., было обследовано 70 детей с поздними (III-IV) стадиями В-Л. Во всех случаях (100%) выявлена экспрессия CD20, в связи с чем к стандартному протоколу лечения В-NHL-BFM95 был добавлен ритуксимаб. Модификация стандартного режима полихимиотерапии не только повысила выживаемость в данной прогностически неблагоприятной группе больных, но и достоверно снизила частоту рецидивов и прогрессирования В-Л по сравнению со стандартным режимом терапии.

Анализ цитогенетических особенностей В-Л позволил выявить ряд редких вариантов В-Л у детей и объяснить случаи агрессивного течения заболевания не только с клинических, но и с цитогенетических позиций.

Проведение таргетной индивидуализированной терапии В-Л позволило в ряде случаев сократить общее число блоков полихимиотерапии с 6 до 5 без снижения эффективности лечения.

Таргетная индивидуализированная терапия В-Л на основе комплексного иммунологического и цитогенетического анализа позволяет повысить эффективность и безопасность лечения, предотвратить случаи прогрессирования и рецидива опухоли, улучшить качество жизни детей и их семей, изменить неблагоприятный прогноз заболеваний, а также снизить финансовые затраты государства на каждого пациента.

Данные пилотного протокола терапии В-NHL-BFM95+ритуксимаб, которое проводилось в НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им.Н.Н.Блохина” Минздрава России в 2011-2015 гг., были доложены на XVI Российском онкологическом конгрессе (2012г., Москва), V Съезд детских онкологов России с международным участием (2012г., г.Москва), Fourth International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkins lymphoma (2012, New-York, USA), VI Съезд детских онкологов России с международным участием (2015г., Москва), и опубликованы в журнале «Клиническая онкогематология» 2012. – Т.5, №2. – С. 115-123.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные параметры, оцениваемые 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 состояния органов чувств и центральной нервной системы.
2. Проведение комплексного инструментального исследования, направленного на определение диссеминации опухолевого процесса (УЗИ, РКТ, МРТ, РИД).
3. Оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови (иммуноглобулин IgG иммуноглобулин IgM, иммуноглобулин IgA), иммунологический анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитологическое и гистологическое исследование опухолевого субстрата, иммуногистохимическое исследование опухолевого субстрата (анализ маркеров CD20, CD3, TdT, CD34, CD10, CD23, BCL2, BCL6, sIgM, Ki-67), цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости.
4. **Новый диагностический метод для подбора таргетной терапии** – Расширенное иммуногистохимическое исследование с анализом маркеров CD 30, c-MYC, TNFAIP2, TRAF1, pSTAT3^{tyr705}. Цитогенетическое исследование методами FISH и/или стандартное цитогенетическое исследование с анализом транслокаций t(8;14), t(2;8), t(8;22) и реаранжировок протоонкогена *c-MYC*.
5. Оценка эффективности лечения.

Индивидуальная эффективность терапии будет оцениваться по:

- 1) Показателям частоты и времени достижения полной/частичной ремиссии, общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости в соответствии с критериями, рекомендованными группой BFM (1995)

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



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Будет проведено расширенное иммуногистохимическое исследование с использованием антител Cell Marque, Cell Signaling, Dako, Дания (CD 30, c-MYC, TNFAIP2, TRAF1, pSTAT3^{tyr705}) по стандартным методикам.

Цитогенетическое исследование методами FISH (fluorescent in situ hybridization) и/или стандартным цитогенетическим исследованием для выявления реаранжировок протоонкогена *c-MYC* и транслокаций t(8;14), t(2;8), t(8;22).

После иммуно-морфологической и генетической верификации диагноза пациентам поздними (III-IV) стадиями В-Л будет назначена полихимиотерапия с включением ритуксимаба. После 2-го курса терапии будет проведена оценка полученного противоопухолевого эффекта и при отсутствии признаков опухолевого роста – продолжено индивидуализированное лечение.

В течение 3 лет проведения протокола клинической апробации будут оцениваться непосредственные и отдаленные результаты лечения, эффективность и безопасность таргетной индивидуализированной терапии у пациентов с поздними (III-IV) стадиями В-Л.

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

Исследование будет проводиться в течение 3-х лет (2016-2019 гг.), дальнейшее наблюдение (в течение 5 лет) детей будет проводиться в поликлинике НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ для оценки принятых в онкологии показателей 5-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости. Состоит из следующих этапов:

1 Этап. Отбор больных поздними стадиями В-Л, госпитализированных в специализированное отделение химиотерапии гемобластозов. Обследование пациентов в соответствии с разделом 12.1. Молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследование. Проведение таргетной индивидуализированной терапии на основе данных иммунологического и молекулярно-генетического исследования (срок первичной госпитализации 7 дней).

2 Этап. Наблюдение за пациентами в течение 5 лет (2020-2024гг), динамический контроль за состоянием ремиссии, оценка эффективности и безопасности (пациенты будут наблюдаться детским онкологом в течение 5 лет, - 10 контрольных осмотров с проведением инструментального контроля за состоянием первично вовлеченных в опухолевый процесс зон (УЗИ, РКТ, МРТ, РИД).

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.

Визит				
Неделя	Первый визит	3 нед	6 нед	*
Анамнез заболевания	X			
Оценка сопутствующей патологии	X			
Оценка критериев включения/исключения	X	X		
Основные показатели жизнедеятельности организма ²	X	X	X	X

Физикальное обследование	X	X	X	X
Компьютерная томография органов грудной клетки	X		X	
УЗИ брюшной полости, почек, сердца	X	X	X	X
Магнитно-резонансная томография				X
Радиоизотопное исследование с ⁹⁹ Tc и ⁶⁷ Ga				X
Компьютерная томография органов брюшной полости с в/в контрастированием				X
Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, анализ мочи, цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости)	X	X	X	X
Молекулярно-генетическое исследование	X			
Расширенное иммуногистохимическое исследование с анализом маркеров CD 30, c-MYC, TNFAIP2, TRAF1, pSTAT3 tyr705	X			
Оценка эффективности лечения по критериям BFM		X	X	X
Консультация офтальмолога				X
Консультация невролога				X
Консультация травматолога-ортопеда				X
Проведение сопроводительной терапии (гемотрансфузии, антибактериальная и противогрибковая терапия)	X	X	X	X
Проведение гемодиализации				X
Оценка безопасности лечения		X	X	X

* - проведение исследований по показаниям

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

13. Критерии включения пациентов.

- Пациенты в возрасте до 18 лет

- Подтвержденный диагноз поздней (III-IV) стадии В-Л (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома).
- Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

14. Критерии исключения пациентов.

- Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в клинической апробации согласно клинической оценке врача, любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препаратов.
- Текущее инфекционное заболевание.
- Беременность

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

- Нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии.
- Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
- Осложнения проведенного лечения, препятствующие дальнейшему проведению протокола клинической апробации
- Прогрессирование/рефрактерное течение опухолевого процесса.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид - Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия – стационарные.

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

18. Наименование	Кратность
Прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога повторный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-реаниматолога первичный	1*
Прием (осмотр, консультация) врача-реаниматолога повторный	2*
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1*
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1*
Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	1*
Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный	1*
Общий (клинический) анализ крови развернутый	5
Анализ крови биохимический общетерапевтический	5

Анализ мочи общий	2
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2
Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга) миелограмма	1
Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (ребенку до 7 лет)	1
Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	2
Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости (определение цитоза)	
Пункция люмбальная	2
Анестезия при операциях: эндотрахеальный наркоз	1
Видеоторакоскопия с биопсией	1*
Видеолапароскопия с биопсией	1*
Биопсия периферического лимфатического узла	1*
Гистологическое исследование опухолевой ткани/биоптата (1-5 кусочков)	1
Иммуногистохимическое исследование препарата опухолевой ткани (парафиновые срезы)	1
Иммунологическое исследование опухолевой ткани/биоптата методом иммунофлуоресценции	1
Гемодиафильтрация	4*
Определение основных групп крови (А, В, 0)	1
Проба на совместимость перед переливанием крови	1
Определение резус-принадлежности	1
Транслокация t(8;14)/лимфома Беркитта/FISH	1
Транслокация гена <i>c-MYC</i> t(2;8), t(8;22)/Лимфома Беркитта /FISH	1
Транслокация гена <i>BCL6</i> /Лимфомы/FISH	1
Стандартное цитогенетическое исследование	1*
Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	3
Спирометрия	1
Исследование крови методом ИФА на ВИЧ, гепатит В и С	1
Исследование крови методом ИФА на Сифилис, РПГА	1
Эзофагогастродуоденоскопия	1*
Колоноскопия	1*
ЭКГ	3
Эхокардиография	3
Магнитно-резонансная томография головного мозга с в/в контрастированием	1*
Магнитно-резонансная томография брюшной полости с в/в контрастированием	1*
Компьютерная томография органов грудной клетки	1
Компьютерная томография органов брюшной полости с в/в контрастированием	1*
УЗИ периферических лимфатических узлов	2
УЗИ средостения	1*
УЗИ органов брюшной полости	2

УЗИ органов малого таза	1
Сканирование костей с ^{99m} Tc-фосфанатами (все тело)	1*
Сцинтиграфия лимфатической системы «статическая+динамическая»	1*
Катетеризация подключичных и других центральных вен	2
Отдельная палата (день)	7
Палата в отделении интенсивной терапии и реанимации (до суток)	1
Ежедневный осмотр врачом-ревматологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	7

*-по показаниям

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

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	МНН, способ введения	Частота приема	Продолжительность приема	Дозировка
Моноклональные антитела	Ритуксимаб, в/в	1р в 3 нед.	18 нед.	375 мг/м ²

Перечень используемых биологических материалов.

нет

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

Используемые медицинские изделия: катетер подключичный, система (устройство) для внутривенных вливаний, шприц медицинский инъекционный однократного применения, бинт марлевый, салфетка стерильная, перчатки хирургические стерильные однократного применения, игла для спинномозговой пункции, игла для костномозговой пункции, предметные стекла для приготовления мазков-отпечатков/мезков костного мозга.

и иное.

VII. Оценка эффективности метода

В 2016 г. будет предоставлен промежуточный отчет №1, включающий результаты молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследования 10 пациентов, а также переносимость моноклонального антитела (ритуксимаба). Кроме того, предварительные данные по

непосредственной и отдаленной эффективности терапии ритуксимабом у 70 больных пилотного протокола (2010-2015гг.)

В 2017 г. будет предоставлен промежуточный отчет №2, включающий результаты молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследования 10 пациентов и анализ эффективности и безопасности терапии ритуксимабом 10 пациентов, включенных в 2016г. и продолжено наблюдение за 70 больными пилотного протокола.

В 2018 г. будет предоставлен окончательный отчет, включающий результаты молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследования 30 пациентов и анализ эффективности и безопасности терапии с включением ритуксимаба 80 пациентов.

В 2019г. на основании данных протокола клинической апробации будут представлены отдаленные результаты терапии ритуксимабом, алгоритмы диагностики и стандарты терапии поздних (III-IV) стадий В-Л у детей.

19. Перечень показателей эффективности.

Индивидуальная эффективность терапии будет оцениваться по критериям немецкой группы ВФМ 1995г.

Для оценки эффекта по критериям ВФМ используются следующие показатели:

Полная ремиссия (ПР) — отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 нед после достижения полного эффекта (ПЭ — отсутствие признаков опухоли по данным УЗИ/РКТ в зонах на момент диагностики, при изначальном поражении костного мозга — его полная санация);

Частичная ремиссия (ЧР) – констатируется при уменьшении всех измеряемых поражений более чем на 50%, при отсутствии новых;

Прогрессирование – появление нового поражения и/или любой рост первичных поражений более чем на 25%;

Безрецидивная выживаемость (БРВ) – от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива оценивалась у больных с ПР;

Бессобытийная выживаемость (БСВ) – от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины приведшей к ней, кроме того к «событию» относили отсутствие ПР, смерть в индукции ремиссии или в ПР от любой причины, а так же отказ родителей от лечения;

Общая выживаемость (ОВ) – от начала лечения до окончания исследования (2019 г.) или смерти больного.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии будет считаться частота достижения полных ремиссий, показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости в соответствии с критериями BFM.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Безопасность терапии будет оцениваться путем учета нежелательных явлений у всех пациентов, получавших хотя бы одну дозу препарата, включенного в схему таргетной индивидуализированной терапии. Для оценки токсических явлений терапии будет использована общепринятая шкала токсичности NCI, второй пересмотр.

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

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих статистических методов.

Годы	2016г.	2017г.	2018г.
Число пациентов, включенных в исследование	10	10	10

В 2016г. планируется включить 10 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания, будет проведено молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследование и назначена таргетная индивидуализированная терапия. Будут представлены побочные и нежелательные эффекты проведенного лечения, охарактеризована переносимость терапии ритуксимабом. В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №1.

В 2017г. в клиническую апробацию планируется включить еще 10 пациентов, у которых также будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания, будет проведено молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследование и назначена таргетная индивидуализированная терапия. Будет продолжен анализ непосредственных и отдаленных результатов проведенной терапии. В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №2.

В 2018г. планируется включить 10 пациентов, будет продолжен анализ иммунологических и молекулярно-генетических особенностей В-Л, оцениваться эффективность и безопасность проводимой терапии у 30 больных, включенных в клиническую апробацию с 2016г. Будет

проведена оценка показателей полных/частичных ремиссий, общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости. В конце года будет предоставлен окончательный отчет.

В 2019г. на основании данных пилотного протокола терапии поздних стадий В-Л с ритуксимабом и результатов клинической апробации будет представлен современный диагностический алгоритм В-Л и стандарт терапии поздних стадий В-Л с включением ритуксимаба.

VIII. Статистика

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

Статистический анализ будет выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00. Оценка параметрических данных будет проведена посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрических данных - путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Для определения выживаемости будет применяться методика построения кривых по методу Каплана-Мейера со стандартной ошибкой Гринвуда. Результаты выживаемости будут определены за 5 лет наблюдения с 95% доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп будет использован двусторонний лог-ранговый тест. Разница между группами статистически значима при $p < 0,05$.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательно эффективности апробируемого метода.

Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

В рамках клинической апробации планируется обследовать 30 пациентов с поздними (III-IV) стадиями В-Л. На основании полученных данных и имеющихся результатов проводимого в НИИ ДООГ ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России пилотного протокола терапии разработать протокол индивидуализированной полихимиотерапии поздних стадий В-Л с включением ритуксимаба.

В клинической апробации будет проводиться сплошное исследование пациентов с поздними стадиями В-Л в течение 3-х лет и последующим анализом результатов терапии в течении 5 лет. Для достижения достоверности в группу должны быть включены не менее 100 больных.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту при выполнении государственного задания, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат:

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
- затраты на приобретение услуг связи;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

Для расчета норматива затрат на оказание единицы государственной услуги используются следующие методы:

- **Нормативный** – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.

Структурный – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

25. Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на 1 пациента

Наименование затрат	Сумма (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	186 640,81
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	719 277,10
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	77 406,76
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	58 517,30
Итого:	983 324,67

Количество койко-дней - 5

Исполнение протокола с участием заведующего отделением, 1 врача, 1 медсестры, 1 научного сотрудника, 1 санитарки

Планируемое количество случаев апробации – 30.

В 2016 году – 10 пациентов на сумму 9 833 246,70 руб.

В 2017 году - 10 пациентов на сумму 9 833 246,70 руб.

В 2018 году - 10 пациентов на сумму 9 833 246,70 руб.

Общая стоимость апробации – 29 499 740,10 руб.

Директор ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России
академик РАН

29»



М.И.Давыдов

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

Протокол клинической апробации «Моноклональные антитела в лечении поздних стадий В-клеточных лимфом у детей» может быть опубликован на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России

академик РАН



М.И. Давыдов

29»