

2018-30-Р

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 гематологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125167 Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7 (495) 612-45-51, факс: +7 (495) 612-42-52, e-mail: director@blood.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Иммунотерапия биспецифичным анти-CD19/CD3 моноклональным антителом в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ у больных с рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза с целью снижения токсичности лечения и увеличения его эффективности
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 25 пациентов, в том числе, в 2018 г. 5 пациентов, в 2019 г. – 10 пациентов, в 2020 г. 10 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 20 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети Интернет на русском языке.

Руководитель организации



[Handwritten signature]

Генеральный директор Савченко В.Г.

(должность, ф.и.о., подпись)

8 февраля 2018

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

«Иммунотерапия биспецифичным анти-CD19/CD3 моноклональным антителом в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ у больных с рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза с целью снижения токсичности лечения и увеличения его эффективности».

Идентификационный № _____

Дата 28 февраля 2018 г.

I. Паспортная часть

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

«Иммунотерапия биспецифичным анти-CD19/CD3 моноклональным антителом в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ у больных с рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза с целью снижения токсичности лечения и увеличения его эффективности».

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 "Научный медицинский исследовательский центр гематологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4

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

1. Савченко В.Г. – Генеральный директор, Академик Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук

2. Паровичникова Е.Н. – руководитель научно-клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга отдела, доктор медицинских наук

3. Соколов А.Н. – старший научный сотрудник отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, кандидат медицинских наук

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Основной причиной неудач лечения острых В-клеточных лимфобластных лейкозов являются первичная рефрактерность к химиотерапевтическому воздействию и рецидивы заболевания, которые констатируют фактически у 40-50% взрослых больных ОЛЛ. Прогноз в этих случаях расценивается как крайне неблагоприятный. Эскалация химиотерапевтического подхода сопряжена с развитием тяжелых токсических, инфекционных и геморрагических осложнений. Блинатумомаб – это биспецифичный комплекс одной цепи переменных регионов антител анти-CD3 и анти-CD19 класса (Bispecific T-cell engaging). Биспецифичное антитело напрямую соединяет Т-клетку с опухолевой независимо от презентации пептидного антигена на ней или специфичности Т-клетки. Эти клетки индуцирует образование цитолитического синапса Т-клеток с МНС I класса-негативными клетками опухоли. Благодаря цитолитическому синапсу, происходит активация Т-клеток с последующим апоптозом опухолевых клеток. В ряде клинических исследований была показана эффективность монотерапии блинатумомабом больных с рецидивом и рефрактерностью к лечению острых лимфобластных лейкозов. Рандомизированное исследование продемонстрировало преимущество блинатумомаба перед известными химиотерапевтическими подходами.

Одним из подходов современного лечения онкологических заболеваний является использование таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназ, которые играют существенную роль в патогенезе опухолей. Ряд таких тирозинкиназ активирован при острых лимфобластных лейкозах, в частности, химерный транскрипт BCR-ABL при Ph-положительных лимфобластных лейкозах, мутации FLT3, различные киназные элементы сигнального пути JAK-STAT, активированного при так называемых Ph-подобных острых лимфобластных лейкозах. Все это дает возможность использования в лечении острых лимфобластных лейкозов широкого спектра ингибиторов тирозинкиназ – дазатиниба, нилотиниба, босутиниба, сорафениба, руксолитиниба. Сочетание двух подходов дает возможность повысить противоопухолевый эффект лечения.

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

Преимущество данного лечения состоит в отсутствии миелосупрессии, которая является одной из главных причин инфекционных осложнений, приводящих к высокой летальности, широкому и длительному использованию дорогостоящих антибактериальных препаратов. Больные с рецидивами и рефрактерными формами острых лимфобластных лейкозов – это группа тяжелых больных уже значительно предлеченных на предыдущих этапах лечения, и использование немиелосупрессивного нехимиотерапевтического лечения позволит значительно уменьшить число тяжелых, подчас – катастрофических, - инфекций. Кроме того, будет отсутствовать курсовое длительное назначение глюкокортикоидных гормонов, одна из непереносимых составляющих химиотерапевтического лечения острых лимфобластных лейкозов, имеющая также тяжелые осложнения. Отсутствие миелосупрессивного эффекта у терапии блинатумомабом в сочетании с ингибитором тирозинкиназ в случае достижения ремиссии позволяет уже со 2 –й недели лечения достичь независимости от трансфузий дорогостоящих компонентов донорской крови, тем самым значительно снижая стоимость лечения и значительно уменьшая риск трансмиссии вирусов гепатитов В и С.

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

Больные, у которых планируется использовать блинатумомаб, имеют наиболее неблагоприятный прогноз в случае использования у них химиотерапевтических методов лечения. Имеющийся в ФГБУ НМИЦ гематологии опыт использования у больных с рецидивами и рефрактерными формами Ph-положительных, Ph-отрицательных острых лимфобластных лейкозов блинатумомаба демонстрирует исключительно высокую антилейкемическую активность при минимальной токсичности. Через несколько недель после начала лечения больные могут наблюдаться в дневном стационаре, значительно уменьшая время нахождения больного в стационаре круглосуточного пребывания больных.

Группа больных, у которых планируется использовать сочетание блинатумомаба с ингибиторами тирозинкиназ, имеет наиболее неблагоприятный прогноз в случае использования у них только химиотерапевтических методов лечения. Комбинированная терапия, использующая разные механизмы подавления опухоли – потенциально более эффективная. Имеющийся в НМИЦ гематологии опыт использования у больных с Ph-положительными острыми лимфобластными лейкозами комбинации блинатумомаба с ингибиторами тирозинкиназ демонстрирует исключительно высокую антилейкемическую активность при минимальной токсичности. Через несколько недель после начала лечения больные могут наблюдаться в дневном стационаре, значительно уменьшая время нахождения больного в стационаре круглосуточного пребывания больных.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений. Опубликованный опыт использования блинатумомаба говорит о возможности нейротоксичности препарата за счет, в частности, проникновения через гематоэнцефалический барьер активированных Т-клеток. В международных клинических исследованиях эффективности блинатумомаба 206 и 211 неврологические осложнения наблюдались у 48% больных возраста моложе 65 лет и в 72% случаев - у больных возраста старше 65 лет, однако подавляющее число осложнений было только 1 и 2 степени по критериям СТСАЕ NCI. Собственный опыт использования блинатумомаба говорит о низкой нейротоксичности препарата. Уменьшение пула зрелых нормальных CD19-позитивных В-клеток приводит к нарушению синтеза нормальных иммуноглобулинов, что требует их мониторинга и возмещения внутривенными препаратами нормального человеческого иммуноглобулина в случае снижения содержания IgG и IgM в крови больного.

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. Topp M., Gokbuget N., Stein, A., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015 16: 57–66. (Impact factor: 26.509).
2. Gore, L., Locatelli, F., Zugmaier, G., Zwaan, C., Bhojwani, D., Handgretinger, R. et al. Initial results from a phase 2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014 124: 3703. (Impact factor: 13.164).
3. Goekbuget, N., Dombret, H., Bonifacio, M., Reichle, A., Graux, C., Havelange, V. et al. BLAST: a confirmatory, single-arm, phase 2 study of blinatumomab, a bispecific T-cell engager (BiTE (R)) antibody construct, in patients with minimal residual disease B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2014 124: 379. (Impact factor: 13.164).
4. Klinger, M., Brandl, C., Zugmaier, G., Hijazi, Y., Bargou, R., Topp, M. et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/Cd3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* (2012) 119: 6226–6233. (Impact factor: 13.164).

5. A Sokolov, E Parovichnikova, V Troitskaya, I Galtseva, M Firsova, J Davidova, N Kapranov, V Savchenko. Combined Blinatumomab + Dasatinib/ibrutinib therapy of relapsed Acute lymphoblastic leukemia patients – antileukemic effect on the T-helper and T-regulatory cells reduction background. *Haematologica* June 2016 101: 354 -355 (E867) (Impact factor: 7.702).
6. A. Sokolov, E. Parovichnikova, V. Troitskaya, I. Galtseva, J. Davidova, N. Kapranov, T. Obukhova, V. Savchenko. Blinatumomab + Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Patients - Clinical Efficacy and Peripheral Blood Lymphocytes Subpopulations Kinetics. *Blood* 2016 128:4024; (Impact factor: 13.164).
7. Andrey N. Sokolov, Elena N. Parovichnikova, Vera V. Troitskaya, Larisa A. Kuzmina, Irina V. Galtseva, Sergei M. Kulikov, Sergey N. Bondarenko, Julia O. Davidova, Nikolay M. Kapranov, Irina A. Lukyanova, Tatiana I. Lobanova, Ekaterina I. Usikova, Ksenija I. Zarubina and Valeriy G. Savchenko. Blinatumomab + Tyrosine Kinase Inhibitors with No Chemotherapy in BCR-ABL-Positive or IKZF1-Deleted or FLT3-ITD-Positive Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: High Molecular Remission Rate and Toxicity Profile. *Blood* 2017 130:3884 (Impact factor: 13.164).
8. A Sokolov, E Parovichnikova, V Troitskaya, I Galtseva, M Firsova, J Davidova, N Kapranov, V Savchenko Combined Blinatumomab + Dasatinib/Ibrutinib Therapy Of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Patients, Antileukemic Effect On The T-Hhelper And T-Regulatory Cells Reduction Background. *Haematologica* 2016; 101(s1) pp 354 – 355 (Impact factor: 7.702)
9. A. Sokolov, E. Parovichnikova, V. Troitskaya, I. Galtseva, L. Kuzmina, J. Davidova, N. Kapranov, I. Lukyanova, T. Lobanova, K. Zarubina, E. Usikova, V. Savchenko Targetable Blinatumomab + Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment In Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Clinical Effectiveness And Peripheral Lymphocytes Subpopulations Kinetics. *Haematologica* 2017; 102(s2) pp 354 – 355 (Impact factor: 7.702)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, принципами надлежащей клинической практики (GCP) и нормативными требованиями.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: повышение эффективности лечения больных острыми лимфобластными лейкозами при минимизации токсических осложнений, связанных с лечением.

Задачи:

- Оценить частоту достижения полных (в том числе и молекулярных) ремиссий на фоне терапии блинатумомабом в сочетании с ИТК;
- Охарактеризовать токсичность иммунотерапии блинатумомабом в сочетании с ИТК (инфекции, побочные эффекты препарата);
- Оценить показатели минимальной остаточной болезни после курсов блинатумомабом;
- Оценить общую и безрецидивную выживаемость больных

IV. Дизайн клинической апробации

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

В рандомизированном исследовании, сравнивавшем эффективность монотерапии блинатумомабом и химиотерапии спасения в лечении больных с рецидивами и резистентными формами острых В-лимфобластных лейкозов (исследование Tower) было продемонстрировано очевидное преимущество иммунотерапии блинатумомабом перед химиотерапией по проценту достижения ремиссий, количеству осложнений, по долгосрочным результатам. Исследование было остановлено раньше запланированных сроков из-за очевидно лучших результатов лечения больных, которым назначался блинатумомаб. В другом исследовании (Alcantara) была показана эффективность монотерапии блинатумомабом рецидивов и резистентных форм Ph-позитивного лимфобластного лейкоза. Описана высокая частота достижения полных ремиссий с полным донорским химеризмом у больных с рецидивами после аллогенной ТГСК. Собственный опыт использования блинатумомаба у больных рецидивами и рефратерными формами острых лимфобластных лейкозов, имеющих мишени для ингибиторов тирозинкиназ (BCR-ABL, FLT3-ITD, JAK2, PDGFRA, PDGFRB, делеции IKZF1) показал высокую эффективность лечения, что проявлялось в достижении у больных молекулярной ремиссии в 80% случаев и исключительно низкую токсичность.

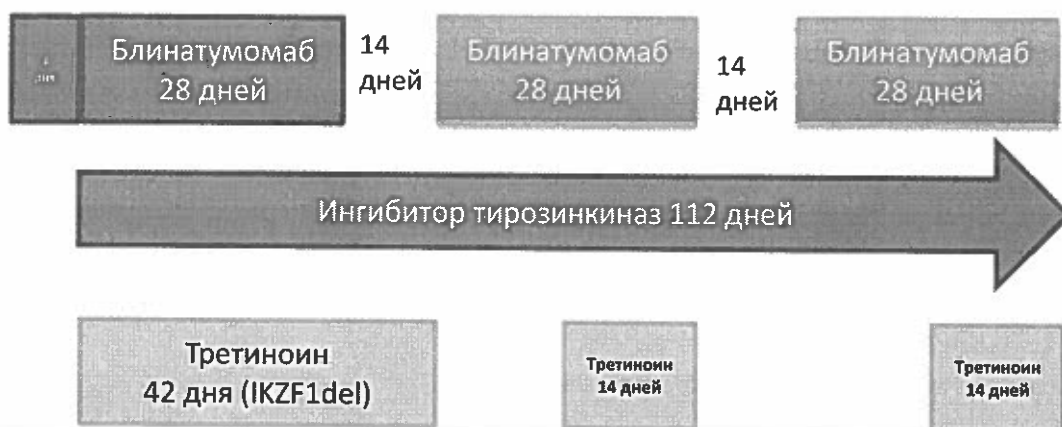
12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитометрии

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

Лечение состоит из 1 курса индукции ремиссии и двух курсов консолидации. Дизайн индукции (1 курс) и консолидации (2 курса).



Внутривенная непрерывная инфузия блинатумомаба 28 мкг/сутки длительностью 28 дней. Первому курсу предшествует адаптационный период 4 дня, где доза блинатумомаба составит 9 мкг/сутки. В качестве премедикации вводится дексаметазон внутривенно в дозе 10 - 20 мг. В случае возникновения инфузионной реакции вводится дополнительно 4 – 8 мг дексаметазона. Интервалы между курсами составляют 14 дней.

Введение блинатумомаба проводится на фоне непрерывного приема одного из тирозинкиназных ингибиторов – дазатиниб, нилотиниб, босутиниб у больных с выявленным BCR-ABL, PDGFRA, PDGFRB, сорафениб у больных с мутацией FLT3, руксолитиниб у больных с выявленной мутацией JAK2. В случае выявления делеции IKZF1 будет назначаться комбинация дазатиниба и третиноина. Третиноин будет назначаться в течение 42 дней 1-го индукционного курса, а в дальнейшем – последние 2 недели каждого курса блинатумомаба. Суточные дозы ингибиторов тирозинкиназ: дазатиниб 70 мг 2 раза в день, нилотиниб – 400 мг 2 раза в день, босутиниб – 500 мг 1 раз в день, сорафениб – 400 мг 2 раза в день, руксолитиниб – 15 мг 2 раза в день. Суточная доза третиноина составит 45 мг 2 раз в день.

Этапы:

- Скрининг: Включение после подписания информированного согласия в исследование пациентов с рецидивом или с рефрактерностью к лечению с подтвержденным диагнозом острого лимфобластного лейкоза с наличием BCR-ABL, мутациями FLT3, JAK2, PDGFRA, PDGFRB,, делециями IKZF1. В

понятие рефрактерности входит также персистирование или нарастание минимальной остаточной болезни, выявляемой методом проточной цитометрии ($>1 \times 10^{-3}$). Необходимо подтверждение отсутствия нейрорлейкемии.

- Проведение 3 курсов терапии блинатумомаба на фоне непрерывного приема ингибитора тирозинкиназ

- Диагностическая пункция костного мозга на 29 день каждого курса блинатумомаба. - Люмбальная пункция на 29 день каждого курса блинатумомаба с интратекальным введением метотрексата, дексаметазона и цитарабина. На этапе поддерживающей терапии люмбальные пункции с введением препаратов проводятся 1 раз каждые 3 месяца.

- Исследование минимальной резидуальной болезни методом проточной цитометрии на пункционном материале костного мозга выполняется на 29 день каждого курса блинатумомаба на этапе индукции и консолидации.

- Повторное ПЦР исследование пунктата костного мозга на одну из выявленных на скрининге мутаций BCR-ABL, JAK2, PDGFRA, PDGFRB, IKZF1, FLT3 выполняется на 29 день каждого курса блинатумомаба на этапе индукции и консолидации.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

ВВЕДЕНИЕ БЛИНАТУМОМАБА:

Требования к оборудованию:

Требования к помпе: программируемая помпа с функцией установки скорости введения препарата в пересчете на миллилитры (мл), наличием системы сигнализации и блокировки

Требования к мешкам: объем 250 мл, предварительно заполненные 0.9% хлоридом натрия, произведенные из материала полиолефин, полиэтилен этилен винил ацетат

Требования к линии: линии должны быть сделаны из материала полиолефин, полиэтилен этилен винил ацетат с встроенным фильтром 0.2 μm , либо с возможностью подключить к линии фильтр 0.2 μm , например,

Требования к ламинарному шкафу для приготовления раствора: тип ISO-5 или выше или EU GMP Класса А или выше

Наличие других расходных материалов: стерильная вода для инъекций во флаконах не более 10 мл, шприцы

Порядок приготовления раствора для дозировки 28 мкг/сут. на 90 часов:

Шаг 1: Удалить шприцом *14 мл* 0,9% хлорида натрия из мешка

Шаг 2: Ввести 5 мл стабилизатора в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия не допуская взбалтывания.

Шаг 3: Развести *3 флакона* с лиофилизатом блинатумомаба 35 мкг путем введения в каждый флакон по 3 мл стерильной воды для инъекций.

Шаг 4: Набрать в шприц *9 мл* разведенного блинатумомаба и ввести указанный объем в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия и стабилизатором.

Шаг 5: Подсоединить мешок к внутривенной линии

Приготовленный раствор вводится пациенту со скоростью *2,7 мл в час* в течение *90 часов*.

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

2018 – 2020 годы.

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.

Время начала и окончания каждого этапа лечения, статус пациента, включая клинические данные, статус минимальной остаточной болезни.

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

13. Критерии включения пациентов.

- Диагноз рецидива, или первично-рефрактерной формы, или состояние персистирования или нарастания уровня минимальной резидуальной болезни у больных с сохраняющейся гематологической ремиссией

острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток (в том числе и после трансплантации аллогенного костного мозга), подтвержденный морфологическим и/или иммунофенотипическим и/или цитогенетическим методом.

- Возраст 18 лет и старше
- Статус ECOG 0-2
- Экспрессия CD19 на бластных клетках 50% и более.
- Отсутствие признаков лейкемического поражения ЦНС, подтвержденное исследованием спинномозговой жидкости и/или данными МРТ, выполненными не более 3 недель до предполагаемого включения пациента.
- Фракция сердечного выброса более 60%
- Выявление химерного гена BCR-ABL методом FISH в бластных клетках костного мозга
- Выявляемые в образцах костного мозга методом PCR молекулярные перестройки BCR-ABL p190 или p210, JAK2, PDGFRA, PDGFRB, IKZF1, FLT3
- Показатели билирубина, АЛТ, АСТ не выше, чем в 3 раза от верхней границы нормальных референсных значений
- Клиренс эндогенного креатинина более 50 мл/мин

14. Критерии невключения пациентов.

- Зрелый В-вариант острого лимфобластного лейкоза, установленный на основании проточной цитометрии бластных клеток костного мозга
- Наличие второго онкологического процесса в стадии активных клинических проявлений
- Психические нарушения, препятствующие проведению непрерывных внутривенных инфузий
- Тяжелые инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, неконтролируемые проводимой адекватной антибиотической терапией
- Жизнеугрожающие геморрагические осложнения (кровоизлияние в головной мозг, профузное желудочно-кишечное кровотечение, массивные кровоизлияния в брюшную и плевральные полости
- Декомпенсированный сахарный диабет (гипергликемия выше 20 ммоль/л с неконтролируемыми метаболическими расстройствами)

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

- Отзыв информированного согласия
- Отсутствие эффекта после первого курса блинатумомабом

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Оказывается в условиях: стационара круглосуточного пребывания пациентов (на первом курсе индукции), стационара дневного пребывания пациентов (на этапе консолидации – 1 курс).

Форма оказания помощи: экстренная и плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Проведение внутривенных инфузий

Пункционное исследование костного мозга перед 1-м курсом и на 29 день каждого курса блинатумомабом.

Люмбальные пункции перед курсами блинатумомабом, на 29 день каждого курса

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

Блинатумомаб 9 мкг/кг 4 дня, 28 мкг/кг постоянная внутривенная инфузия 28 дней

Дексаметазон 8 мг ежедневно

Цитарабин 20 мг, интратекально в 1 и 29 дни курса

Метотрексат 15 мг, интратекально в 1 и 29 дни курса

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;

Периферически имплантируемый центральный венозный катетер

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Частота достижения молекулярных ремиссий

Токсичность и инфекционные осложнения

Общая и безрецидивная выживаемость

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет

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

Эффективность этапов индукции (и, при необходимости) консолидации будут оцениваться на 29 день каждого курса.

На каждого пациента заводится, находящегося в стационаре круглосуточного пребывания заводится медицинская карта стационарного больного,

На пациента, наблюдающегося в стационаре дневного пребывания, заводится медицинская карта больного стационара дневного пребывания

VIII. Статистика

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

Общая и безрецидивная выживаемость рассчитываются по методу Kaplan-Mayer с тестами Log-rank и Wilcoxon. Многофакторный анализ будет выполняться с использованием регрессионной модели Кокса. Уровень значимости применяемых статистических методов – 0,05.

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

Всего 25 пациентов, в том числе, в 2018 г. 5 пациентов, в 2019 г. – 10 пациентов, в 2020 г. 10 пациентов

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Минздрава России по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов

профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента.

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

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

**Наименование медицинских услуг (расчет на 1 человека на 3 курса)
Пребывание пациента в стационаре/стационаре дневного пребывания за время клинической апробации
Применение лекарственных препаратов на 3 курса**

Код услуги	Наименование услуги	Кол-во	Цена (руб.)	Сумма (руб.)
2.3.2	Один койко-день лечения в многоместной палате (в стоимость койко-дня стационара входит пребывание в палате, питание, ведение больного лечащим врачом, услуги среднего и младшего медицинского персонала, расходные материалы и инфузионные растворы для химиотерапии, медикаментозная терапия не включена)	32,000	3 080,00	98 560,00
2.3.1	Один пациенто-день лечения (пребывания) в дневном стационаре (в стоимость пациенто-дня дневного стационара входит пребывание в палате, ведение больного лечащим врачом, услуги среднего и младшего медицинского персонала, расходные	18,000	1 980,00	35 640,00

	материалы и инфузионные растворы для химиотерапии, медикаментозная терапия не включена)			
2.1.12.17	Катетеризация центральной вены (без стоимости катетера)	2,000	2 200,00	4 400,00
1.3.1	Пункционная биопсия костного мозга (стерильная пункция)	3,000	2 160,00	6 480,00
1.17.1	Цитологическое исследование пунктата костного мозга (отпечатков трепанобиоптата)	3,000	1 980,00	5 940,00
1.10.1.2	Общий (клинический) анализ крови + ретикулоциты (ОАК+ рет.)	18,000	1 000,00	18 000,00
1.11.1.1	Общий белок сыворотки крови	24,000	260,00	6 240,00
1.11.1.2	Альбумин сыворотки крови	24,000	320,00	7 680,00
1.11.1.2.1	Глобулин сыворотки крови	24,000	100,00	2 400,00
1.11.1.2.2	А/Г соотношение	24,000	100,00	2 400,00
1.11.1.5	Мочевина сыворотки крови	24,000	250,00	6 000,00
1.11.1.6	Креатинин сыворотки крови	24,000	250,00	6 000,00
1.11.1.7	Холестерин общий сыворотки	24,000	260,00	6 240,00
1.11.1.11	Кальций общий сыворотки крови	24,000	260,00	6 240,00
1.11.1.12	Калий сыворотки крови	24,000	220,00	5 280,00
1.11.1.13	Натрий сыворотки крови	24,000	220,00	5 280,00
1.11.1.15	Билирубин общий сыворотки крови	24,000	260,00	6 240,00
1.11.1.17	Билирубин прямой (связанный) сыворотки крови	24,000	260,00	6 240,00
1.11.1.16	Билирубин непрямой сыворотки крови	24,000	100,00	2 400,00
1.11.1.18	Гамма-глутаминтранспептидаза (Гамма ГТп) сыворотки крови	24,000	250,00	6 000,00
1.11.1.19	Щелочная фосфатаза сыворотки крови	24,000	250,00	6 000,00
1.11.1.21	Аспаратаминотрансфераза	24,000	250,00	6 000,00

	(АСТ) сыворотки крови			
1.11.1.22	Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови	24,000	250,00	6 000,00
1.11.1.23	Панкреатическая амилаза (РАМ) сыворотки крови	24,000	360,00	8 640,00
1.11.1.24	Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки крови	24,000	250,00	6 000,00
1.11.1.26	Мочевая кислота сыворотки крови	24,000	250,00	6 000,00
1.11.1.27	Глюкоза венозной крови	24,000	260,00	6 240,00
1.18.2	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	5,000	220,00	1 100,00
1.18.3	Протромбиновый индекс по Квику, МНО	5,000	260,00	1 300,00
1.18.5	Концентрация фибриногена	5,000	210,00	1 050,00
1.18.4	Тромбиновое время	5,000	170,00	850,00
1.25.1	Цитогенетическое исследование крови, клеток костного мозга методом дифференциальной окраски хромосом	1,000	6 400,00	6 400,00
1.25.10	FISH - анализ одного образца аспирата костного мозга с использованием одного ДНК - зонда	1,000	7 660,00	7 660,00
1.22.33	Определение мутаций в генах FLT3, NPM1, СЕВРА при ОМЛ методом фрагментарного анализа	1,000	4 430,00	4 430,00
1.17.1.1	Имунофенотипическое исследования бластных клеток (костный мозг/периферическая кровь/ликвор/другие выпотные жидкости за каждое)	3,000	14 000,00	42 000,00
1.14.2.14	Вирус гепатита В, определение HBs-антигена (HBsAg)	3,000	650,00	1 950,00
1.14.2.13	Вирус гепатита С, определение суммарных антител	3,000	960,00	2 880,00
1.14.2.20	Серологическая диагностика	3,000	280,00	840,00

	сифилиса (метод РМП)			
1.14.2.12	Вирус иммунодефицита человека, определение антигена/антител комбинированным тестом	3,000	700,00	2 100,00
1.14.1.2.1	Вирус гепатита В (HBV), качественное определение ДНК (DNA-HBV)	3,000	670,00	2 010,00
1.14.1.2.3	Вирус гепатита С (HCV), качественное определение РНК (RNA-HCV)	3,000	800,00	2 400,00
1.14.2.14	Вирус гепатита В, определение HBs-антигена (HBsAg)	3,000	650,00	1 950,00
1.14.2.15	Вирус гепатита В, определение HBe-антигена (HBeAg)	3,000	670,00	2 010,00
1.14.2.16	Вирус гепатита В, определение антител к HB-core антигену (анти-HBcore)	3,000	670,00	2 010,00
1.14.2.17	Вирус гепатита В, определение антител к HB-core антигену класса IgM (анти-Hbcore IgM)	3,000	670,00	2 010,00
1.14.2.19	Вирус гепатита В, определение антител к HBe-антигену (анти-HBe)	3,000	670,00	2 010,00
1.14.2.18	Вирус гепатита В, определение антител к HBs-антигену (анти-HBs)	3,000	670,00	2 010,00
1.14.1.3.1	Цитомегаловирус (CMV), количественное определение концентрации ДНК в биологическом материале (DNA-CMV кол.) Вирус Эпштейна-Барр (EBV), количественное определение концентрации ДНК в биологическом материале (DNA-EBV кол.) Вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6), количественное определение концентрации ДНК	3,000	1 960,00	5 880,00

1.10.2.1	Общий анализ мочи (ОАМ)	6,000	600,00	3 600,00
1.13.2	Посев из зева на бактерии и грибы (идентификация бактерий до вида - MALDI-TOF MS, определение чувствительности - VITEC 2)	4,000	1 490,00	5 960,00
1.13.7	Посев кала, мазка со слизистой оболочки кишечника на условно патогенную флору. Идентификация условно патогенных микроорганизмов, дрожжевых грибов до вида (MALDI-TOF MS) определение чувствительности	4,000	2 200,00	8 800,00
1.13.1	Посев крови и других стерильных жидкостей на аэробную и анаэробную микрофлору, грибы с последующей идентификацией и определением чувствительности к антибиотикам (исследование проводят на автоматических анализаторах: («Bactec», BD (США); MALDITOF MS (Германия); VITEC 2 (Франция)	2,000	1 650,00	3 300,00
1.7.1	ЭКГ (в кабинете)	2,000	970,00	1 940,00
1.6.22	Компьютерная томография органов грудной клетки	2,000	5 280,00	10 560,00
1.6.10	Компьютерная томография головного мозга	2,000	5 610,00	11 220,00
1.8.6	Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастным усилением	1,000	13 040,00	13 040,00
1.9.1	Комплексное УЗИ брюшной полости (в т.ч. печень, селезенка, лимфатические узлы брюшной полости)	2,000	3 670,00	7 340,00

1.27.3	Плазмаферез лечебный с замещением СЗП 1 л	0,100	31 130,00	3 113,00
1.21.2	Иммунохимическое исследование сыворотки крови (полный комплекс)	3,000	3 500,00	10 500,00
1.28.1	Трансфузия отмытых эритроцитов, 1 доза	2,000	19 000,00	38 000,00
1.28.3	Трансфузия тромбоцитов, полученных методом афереза, 1 тер.доза	4,000	26 550,00	106 200,00
1.28.6	Трансфузия свежезамороженной карантинизированной плазмы, 1 л.	1,200	28 000,00	33 600,00
	Медикаментозная терапия			
	блинатумомаб 35 мкг №1	70,000	280 000,00	19 600 000,00
	аллопуринол 100 мг №50	2,400	85,80	205,92
	дексаметазон 4 мг №25	1,000	204,71	204,71
	цефоперазон-сульбактам 2 г	40,000	340,01	13 600,40
	меропенем 1 г	30,000	1 387,73	41 631,90
	амикацин 0,5 г	20,000	93,04	1 860,80
	ванкомицин 1 г	10,000	590,08	5 900,80
	ацикловир 250 мг	40,000	207,88	8 315,20
	натрия хлорид 500 мл	30,000	36,63	1 098,90
	натрия хлорид 250 мл	60,000	32,23	1 933,80
	натрия хлорид 100 мл	70,000	26,50	1 855,00
	калия хлорид 200 мл №1	15,000	93,06	1 395,90
	сульфат магния 10 мл №10	1,500	38,17	57,26
	гепарин 25 000 Ед	20,000	89,50	1 790,00
	р-р Рингера 500 мл	6,000	39,96	239,76
	фуросемид 20 мг №10	3,000	71,50	214,50
	ондансетрон 8 мг №5	2,400	232,87	558,89
	кальция глюконат №10	1,000	161,34	161,34
	цитарабин 100 мг №1	3,000	161,70	485,10
	метотрексат 15 мг №1	3,000	1 118,26	3 354,78
	иммуноглобулин человека нормальный 2,5 г №1	12,000	8 140,17	97 682,04
	Набор д/катетеризации центр.вен Groshong 9,5 Fr 60см за № 1	1,000	15 612,00	15 612,00
	третиноин 10 мг №100 (ч.п. 0,7)	2,800	12 428,20	34 798,96

	дазатиниб 70 мг №60 (ч.п. 0,8)	3,200	155 711,38	498 276,42
	нилотиниб 200 мг №120 (ч.п. 0,08)	0,320	165 771,10	53 046,75
	босутиниб 100 мг №150 (ч.п. 0,02)	0,080	225 000,00	18 000,00
	сорафениб 200 мг №112 (ч.п. 0,05)	0,200	130 000,00	26 000,00
	руксолитиниб 15 мг №56 (ч.п. 0,05)	0,200	198 807,00	39 761,40
ВСЕГО:				21 108 605,53
НДС - не облагается				

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	241,030
2	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	20 739,465

3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
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)	128, 110
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	76, 868
	ИТОГО:	21 108, 605

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 25 пациентов составляет 527 715,125 тысяч рублей.

В том числе:

2018 г. (5 пациентов) – 105 543, 025 тысяч рублей;

2019 г. (10 пациентов) – 211 086, 050 тысяч рублей;

2020 г. (10 пациентов) – 211 086, 050 тысяч рублей.

Генеральный директор

ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России

Академик РАН


В.Г.Савченко

"08" февраля 2018 г.

Индивидуальная регистрационная карта пациента в рамках клинической апробации

Название клинической апробации:

Иммунотерапия биспецифичным анти-CD19/CD3 моноклональным антителом в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ у больных с рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза с целью снижения токсичности лечения и увеличения его эффективности.

Наименование лечебного учреждения:

Персональные данные:

Фамилия

Имя

Отчество

Пол:

Дата рождения:

Диагноз:

Дата установления диагноза:

Дата рецидива/констатации резистентности:

Предшествующая химиотерапия

Название протокола лечения	Этапы реализованного лечения	Даты проведения

Предшествующая ТКМ

Название ТКМ	Дата

Обследование на момент включения пациента в клиническую апробацию:

Результаты цитологического исследования костного мозга

Результаты исследования спинномозговой жидкости

Результаты проточной цитометрии бластных клеток костного мозга

Результаты стандартного цитогенетического исследования

Клинический анализ крови

Биохимическое исследование крови

Результаты молекулярного исследования мутационного статуса

Наименование генов	Выявлено (да/нет)	Дата выполнения
BCR-ABL		
FLT3		
IKZF1		
JAK-1,2		

Назначение блинатумомаба

Курс блинатумомаба (1 – 3)	Дата начала курса	Дата окончания курса

Назначение тирозинкиназного ингибитора

Наименование ТКИ	Дата назначения	

Этапы терапии

Наименование этапа	Дата начала	Дата окончания
Индукция ремиссии		
Консолидация		
Поддерживающая терапия		

Осложнения блинатумомаба

Вид осложнения	Да/нет	Дата
Гипогаммаглобулинемия		
Нейротоксичность		

Осложнения терапии ТКИ

Вид осложнения	Да/нет	Дата
Плевральный выпот		
Легочные инфильтраты		
Диарея		

Результаты лечения:

Результат	Да/нет	Дата достижения/ этап достижения
Гематологическая ремиссия		
Цитогенетическая ремиссия		
Молекулярная ремиссия		

Статус минимальной резидуальной болезни по результатам проточной цитометрии:

Этап лечения	Результат	Дата

Статус минимальной резидуальной болезни по результатам молекулярного исследования

Этап лечения	Результат	Дата

Сведения о трансплантации костного мозга после терапии блинатумомабом

Наименование ТКМ	Дата

2018-30-6

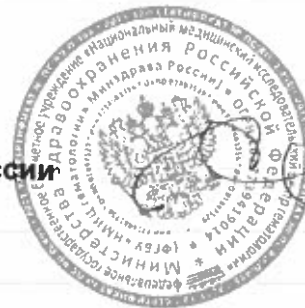
СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте
Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети "Интернет".

8 февраля 2018 г.

Авторы протокола клинической апробации метода «Иммунотерапия биспецифичным анти-CD19/CD3 моноклональным антителом больных с рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза с целью снижения токсичности лечения и увеличения его эффективности», представленного ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети "Интернет".

Генеральный директор
ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России
академик РАН, профессор




В.Г.Савченко