

№ 2019-476

**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, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел +7 (495) 612-21-23 факс +7 (495) 612-42-52 E-mail: director@blood.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод повышения частоты достижения ремиссий у пациентов с множественной миеломой из группы высокого риска за счет включения моноклонального антитела в стандартную терапию первой линии
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 12 пациентов, в том числе: в 2019 г. – 2 пациентов, в 2020 – 5 пациентов, в 2021 – 5 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 23 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.

Генеральный директор

«___» февраля 2019



Савченко В. Г.
(ФИО)

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

«Метод повышения частоты достижения ремиссий у пациентов с множественной миеломой из группы высокого риска за счет включения моноклонального антитела в стандартную терапию первой линии»

Идентификационный № _____

Дата « » февраля 2019 г.

I. Паспортная часть

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

«Метод повышения частоты достижения ремиссий у пациентов с множественной миеломой из группы высокого риска за счет включения моноклонального антитела в стандартную терапию первой линии»

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 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. Грибанова Е. О. – заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационаром, кандидат медицинских наук.

3. Накастоев И. М. – научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационаром, кандидат медицинских наук.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Внедрение в практическую медицину высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК), а также включение в стандарт лечения ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов значительно улучшило результаты терапии больных множественной миеломой (ММ) (С90.0) [1-3]. Сочетание новых агентов со стандартными препаратами в индукционной терапии приводит к быстрому достижению хорошего и более продолжительного ответа по сравнению с имевшимися результатами до применения новых препаратов [4-5]. Приблизительно у 70% больных ММ, кандидатов для ауто-ТСКК, отмечается существенное удлинение ожидаемой продолжительности жизни (7-10 лет). В то же время, примерно у 25% пациентов, несмотря на использование новых препаратов и ауто-ТСКК, медиана выживаемости по-прежнему не превышает 1-3 лет. Первым шагом на пути к улучшению результатов лечения является отбор группы пациентов с высоким риском. Достижения в понимании биологии ММ с использованием новых технологий, показывают, что генетически заболевание гетерогенно [6-11]. Цитогенетические маркеры риска, такие как $del(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$ являются наиболее значимыми для определения прогноза выживаемости пациентов. Представленные хромосомные aberrации легли в основу стратификации риска ММ, предложенной Международной рабочей группой по ММ (IMWG) и клиникой Мейо [12, 13]. Кроме цитогенетических нарушений, характерных для пациентов из группы высокого риска, доказана независимая прогностическая значимость наличия экстрамедуллярных очагов, высокого уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), незрелого или бластного типа плазматических клеток в костном мозге и выхода плазматических клеток в периферическую кровь [14-20].

Кроме того, даже внутри группы высокого риска может существовать дополнительная гетерогенность. Например, исследовательская группа IFM (Intergroupe Francophone du Myelome) показала, что среди пациентов с $t(4;14)$ у больных с концентрацией гемоглобина выше 100 г/л и бета-2-микроглобулином ниже 4 мг/л общая выживаемость (ОВ) была более продолжительной [19]. В другом исследовании продемонстрировано достоверное увеличение ОВ у пациентов с цитогенетическими факторами высокого риска при наличии трисомии [20].

Адаптированная к риску терапия уже применяется при лечении острых лейкозов и лимфомы Ходжкина. При этих заболеваниях пациенты из группы стандартного риска могут избежать высокодозной терапии и, напротив, из

группы высокого риска требуют более интенсивного лечения для достижения долгосрочной ремиссии. В некоторых случаях стратификация риска, позволяет снизить токсичность, улучшить результаты лечения и оптимизировать терапевтические ресурсы с целью предупреждения чрезмерно интенсивного лечения для пациентов из группы стандартного риска.

Одним из наиболее перспективных новых препаратов для лечения ММ является анти-CD38 моноклональное антитело – даратумумаб. В настоящее время продемонстрирована эффективность даратумумаба в режиме монотерапии для лечения пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ.

Недавно опубликованы первые результаты применения даратумумаба в сочетании с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (VMP) в первой линии терапии пациентов, не являющихся кандидатами на проведение высокодозной химиотерапии. Отмечено улучшение показателей общего ответа, полного ответа и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) у больных при использовании даратумумаба по сравнению с группой VMP без даратумумаба. Пациенты в обеих группах имели сходные риски нейтропении, тромбоцитопении и анемии [21].

Учитывая материалы опубликованных исследований, можно предположить, что использование даратумумаба до начала стандартной терапии может улучшить результат лечения пациентов с впервые выявленной ММ из группы высокого риска.

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

Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: терапия пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из группы высокого риска является значимой клинической проблемой. Отсутствие удовлетворительного ответа на лечение, а также, возникающие в процессе длительной терапии осложнения зачастую не позволяют выполнить запланированную программу лечения, включающую высокодозную терапию с ауто-ТСКК.

В условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России мы применили монотерапию анти - CD38 моноклональным антителом в группе пациентов высокого риска. Применение монотерапии анти -CD38 моноклональным антителом у пациентов, которые на предыдущем этапе получали множество курсов химиотерапии с включением дорогостоящих препаратов, т.к. агрессивное течение заболевания не позволяло снизить интенсивность проводимой химиотерапии, а также программы лечения с включением дорогостоящих препаратов без выраженного эффекта, показало хороший эффект. Таким образом, применение монотерапии анти -CD38

пациента моноклональным антителом в группе пациентов высокого риска является перспективным методом лечения.

Использование анти - CD-38 антитела в группе резистентных больных множественной миеломой обоснованно, учитывая экспрессию CD-38 клетками опухоли.

Анти- CD-38 антитело является человеческим иммуноглобулином G1 каппа (IgG1κ) моноклональным антителом, которое связывается со злокачественными клетками, экспрессирующими CD-38 с высокой аффинностью. Индукция гибели опухолевых клеток осуществляется через несколько иммунных механизмов действия,

Назначение даратумумаба в индукционной терапии, вероятнее всего, позволит избежать проведения множества курсов химиотерапии с включением дорогостоящих препаратов и длительного нахождения пациентов в стационаре.

Известно, что чем глубже и продолжительней ответ на индукционную терапию, тем выше шансы на улучшение показателей БПВ и ОВ. Поэтому все большую важность приобретает решение вопроса об интенсификации индукционной терапии для больных из группы высокого риска. До появления препаратов нового поколения усиление индукционной терапии сопровождалось высоким риском осложнений вследствие токсичности. Даратумумаб обладает наиболее благоприятным профилем безопасности и не повышает риск осложнений при проведении комплексной химиотерапии за исключением инфузионной реакции, которая в 95% случаев приходится на первую инфузию и резко снижается во время второго (7%) и последующих введений (7%) [22-24].

Повышение эффективности индукционной терапии для пациентов из группы высокого риска, за счет принципиально другого механизма воздействия на опухолевую клетку анти-CD38 моноклонального антитела, потенциально позволит добиться наиболее быстрого, глубокого и продолжительного терапевтического ответа.

Улучшение результатов лечения в этой группе больных приведет к уменьшению осложнений заболевания, снижению химиотерапевтической токсичности и быстрой реализации аутологичной ТСКК.

Также ожидается увеличение частоты достижения ремиссии заболевания, что в свою очередь может привести к улучшению показателей ОВ и БПВ.

Получение хорошего и стабильного эффекта от лечения, с большой вероятностью, позволит избежать осложнений, требующих дорогостоящей терапии и длительного пребывания пациентов в стационаре.

Повышение эффективности метода лечения даст возможность сделать оптимальными затраты в расчете на одного пролеченного пациента.

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

Даратумумаб является первым в своем классе человеческим иммуноглобулином G1 каппа (IgG1κ) моноклональным антителом, которое связывает злокачественные клетки, экспрессирующие CD38 с высокой аффинностью. Индукция гибели опухолевых клеток осуществляется через несколько иммунных механизмов действия, включая комплементарно-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимый клеточный фагоцитоз, антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, индукцию апоптоза и модуляцию активности ферментов CD38 [25-27]. Нормальные лимфоидные, миелоидные и некоторые негемопозитические клетки и ткани так же имеют небольшой уровень экспрессии CD38, несмотря на это, использование этого белка в качестве терапевтической мишени при ММ обосновано гиперэкспрессией CD38 миеломными клетками. В дополнение к этим механизмам, даратумумаб может играть иммуномодулирующую роль через активацию Т-клеток у пациентов с ММ [28-30].

Эффективность даратумумаба продемонстрирована на когорте пациентов с рефрактерностью к 3 и более линиям предшествующей терапии. Монотерапия даратумумабом, у этой группы пациентов, ассоциировалась с общей частотой ответа 31% и средней общей выживаемостью 20,1 месяца [22]. По литературным данным даратумумаб в качестве монотерапии использовался для лечения больных с рефрактерно-рецидивирующей миеломой, а в 1-й линии применялся в комбинации с полихимиотерапией у пациентов, не являющихся кандидатами для ауто-ТСКК [22, 21]. Публикаций посвященных использованию даратумумаба в индукционной терапии больных из группы высокого риска в настоящее время нет.

Новизна метода и его отличие от других, заключается в применении даратумумаба в качестве стартового этапа индукционной терапии больных ММ из группы высокого риска.

Радикальные отличия метода:

- даратумумаб зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой. Отличием метода будет использование даратумумаба в индукционной терапии пациентов с впервые диагностированной ММ.

Методы сравнения:

- стандартная химиотерапия.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов и прогнозируемых осложнений.

Основным нежелательным явлением, связанным с введением даратумумаба, является развитие инфузионной реакции 1-2 степени, и выражается такими состояниями как заложенность носа, кашель, аллергический ринит, першение в горле и одышка. Большинство реакций (95,8%) приходится на первую инфузию, и резко снижается во время второго (7%) и последующих введений (7%) [22].

8. Литературные источники.

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-2520

Импакт фактор: 13.164

2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122-1128

Импакт фактор: 11.702

3. Richardson PG, Hideshima T, Mitsiades C, Anderson KC. The emerging role of novel therapies for the treatment of relapsed myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:149-162

Импакт фактор: 4.675

4. Anderson KC. The 39th David A. Karnofsky Lecture: bench-to-bedside translation of targeted therapies in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30:445-452.

Импакт фактор 24.008

5. Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia* 2009; 23(6):1152-1157.

Импакт фактор: 11.702

6. Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Покровская О.С., Урнова Е.С., Вотякова О.М., Менделеева Л.П. Анализ общей выживаемости больных множественной

миеломой в отдельных цитогенетических группах. Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61. № S1(1). С. 30

Импакт фактор: 1.393

7. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome Blood. 2007;109(6):2276-2284.

Импакт фактор: 13.164

8. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Blood. 2007;109(8): 3489-3495.

Импакт фактор: 13.164

9. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia. 2009;23(12):2210-2221.

Импакт фактор: 11.702

10. Hervé AL, Florence M, Philippe M, et al. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications. J Clin Oncol. 2011;29(14):1893-1897.

Импакт фактор: 24.008

11. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood. 2012;120(5): 1067-1076.

Импакт фактор: 13.164

12. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia 2014. 28, 269–277

Импакт фактор: 11.702

13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014 Oct;89(10):999-1009.

Импакт фактор: 5.275

14. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Дейнеко Н.Л., Костина И.Э., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Особенности

множественной миеломы, протекающей с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами. Гематология и трансфузиология. 2017. Т. 62. № 2. С. 75-82
Импакт фактор: 1.393

15. Oriol A. Multiple myeloma with extramedullary disease. *Adv Ther.* 2011;28 (Suppl 7):1-6
Импакт фактор: 2.709

16. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica.* 2014;99(2):360-364.
Импакт фактор: 7.702

17. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of International Scoring System 3, High Lactate Dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) Identifies Patients With Multiple Myeloma (MM) Treated With Front-Line Autologous Stem-Cell Transplantation at High Risk of Early MM Progression-Related Death. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(20):2173-2180. doi:10.1200/JCO.2013.53.0329.
Импакт фактор: 24.008

18. Maltezas D, Dimopoulos MA, Katodritou I, et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents. *Hematol Oncol.* 2013; 31: 96-102.
Импакт фактор: 3.118

19. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.morpho.2015.02.001>
Импакт фактор: н/д

20. Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L, et al. Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. *Leukemia.* 2012;26(1):158-159.
Импакт фактор: 11.702

21. Moreau P, Attal M, Garban F, Hulin C, Facon T, Marit G et al. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. *Leukemia* 2007; 21: 2020-2024.
Импакт фактор: 11.702

22. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA *et al.* Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012; 119: 2100–2105.

Импакт фактор: 13.164

23. María-Victoria Mateos, Meletios A. Dimopoulos, Michele Cavo, *et al.* Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2017, and updated on January 11, 2018, at NEJM.org. DOI:10.1056/NEJMoa1714678

Импакт фактор: 72.406

24. Usmani SZ, Weiss BM, Plcsner T, *et al.* Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37-44.

Импакт фактор: 13.164

25. Palumbo, A. *et al.* Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 375, 754–766 (2016).

Импакт фактор: 72.406

26. Dimopoulos, M. A. *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 375, 1319–1331 (2016).

Импакт фактор: 72.406

27. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, *et al.* Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186(3):1840-1848.

Импакт фактор: 4.856

28. Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, *et al.* Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *MAbs* 2015;7(2):311-321.

Импакт фактор: 4.881

29. Lammerts van Bueren J, Jakobs D, Kaldenhoven N, *et al.* Direct in vitro comparison of daratumumab with surrogate analogs of CD38 antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79 [abstract]. *Blood.* 2014;124(21). Abstract 3474.

Импакт фактор: 13.164

30. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. Am J Clin Pathol 2004;121(4):482-488.

Импакт фактор: 2.4

31. Santonocito AM, Consoli U, Bagnato S, et al. Flow cytometric detection of aneuploid CD38(++) plasmacells and CD19(+) B-lymphocytes in bone marrow, peripheral blood and PBSC harvest in multiple myeloma patients. Leuk Res 2004;28(5):469-477.

Импакт фактор: 2.501

32. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune-regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma Blood 2016 128:384-394.

Импакт фактор: 13.164

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет. Все сведения представлены выше.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель – повысить эффективность терапии и увеличить показатели общей и беспрогрессивной выживаемости у больных ММ из группы высокого риска.

Задачи:

1) Определить частоту достижения ответов на лечение, при использовании даратумумаба в качестве стартового этапа первой линии терапии у больных с впервые диагностированной ММ из группы высокого риска.

2) Провести анализ показателей общей и беспрогрессивной выживаемости пациентов, включенных в клиническую апробацию.

3) Оценить воздействие даратумумаба на клиренс опухолевого клона методом проточной цитометрии.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Опубликованные результаты клинических исследований, материалы публичных докладов о проведенных исследованиях продемонстрировали увеличение показателей общей и беспрогрессивной выживаемости при использовании даратумумаба. Даратумумаб обладает наиболее благоприятным профилем безопасности и не повышает риск осложнений при проведении комплексной химиотерапии, за исключением инфузионной реакции, которая в 95% случаев приходится на первую инфузию и резко снижается во время второго (7%) и последующих введений (7%) [22-24].

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 исследуемые параметры:

1) Глубина полученного ответа (частичный ответ, очень хороший частичный ответ, полный ответ, строгий полный ответ)

Дополнительные исследуемые параметры:

1) Количество и спектр осложнений.
2) Оценка минимальной остаточной болезни (при получении полного ответа)

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

Этап набора пациентов.

- Определение критериев включения/не включения пациентов.

Контрольное обследование перед началом первого курса

- Определения статуса заболевания/объема поражения:
И/х анализ сыворотки крови и мочи, цитология, гистология, ИФТ костного мозга, КТ/МРТ костей
- Определения статуса пациента:
общий осмотр, клинический, биохимический анализы крови, ЭКГ, гр. крови, непрямая проба Кумбса, КТ/МРТ, УЗИ

Индукционная терапия:

4 курса по программе DVd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон)

- Обследования:
И/х анализ перед каждым курсом
- После окончания 4 курса:
И/х анализ, цитология, ИФТ костного мозга, КТ/МРТ костей



После полного обследования по протоколу диагностики ММ рекомендованному международной рабочей группой по изучению ММ, включая цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом FISH. В протокол клинической апробации будут включены только пациенты с наличием факторов неблагоприятного прогноза.

При выявлении маркеров неблагоприятного планируется проведение четырех курсов иммунохимиотерапии в комбинации с даратумумабом. Особенностью метода является использование даратумумаба в сочетании со стандартной химиотерапией в первой линии терапии с целью получения максимально глубокого терапевтического ответа у больных ММ из группы высокого риска.

Всем пациентам, включенным в протокол планируется проведение 4 циклов (21 день на цикл) иммунохимиотерапии с включением даратумумаба, бортезомиба и дексаметазона. Даратумумаб в дозе 16 мг на килограмм будет вводиться внутривенно один раз в неделю (дни 1, 8 и 15). Бортезомиб будет вводиться подкожно в дозе 1,3 мг на квадратный метр в дни 1, 4, 8 и 11 каждого цикла. Дексаметазон перорально в дозе 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 цикла (суммарная доз 160 мг за цикл).

В дни 21-й, 42-й, 63-й и 84-й – будет проводиться контрольное иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, в день 84 – цитологическое, иммунофенотипическое исследование костного мозга и КТ костей с целью оценки ответа на терапию.

Так же в течение всего периода лечения будут возможны рутинные исследования (клинический, биохимический анализ крови, гликемический профиль, ультразвуковые методы диагностики и пр.) по индивидуальным показаниям.

В сопроводительную терапию входят аллопуринол, омепразол, надропарин кальция, сульфаметоксазол\траметоприм.

Терапия осложнений проводится в соответствии с принятыми в клинике стандартами.

Главной задачей метода является достижение максимально глубокого ответа.

12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.

В 0 день клинической апробации пациенту проводится обследование (осмотр, исследование периферической крови, костного мозга и т.д.). После завершения обследования в день 1 проводится инфузия препарата, в дозе 16 мг/кг. Доза для каждого пациента будет рассчитана на основании массы тела,

округленной до килограмма. Для расчета дозы при первой инфузии будет использоваться вес тела в 1-й день 1-го цикла. Инфузия препарата проводится согласно схеме терапии.

Для всех пациентов при первой инфузии препарат будет разводиться в 1000 мл 0,9% раствора NaCl; первоначальная скорость инфузии будет равна 50 мл/ч. При отсутствии инфузионных реакций скорость инфузии будет повышаться на 50 мл/ч каждые 60 минут в течение первых 3 часов до максимальной скорости 200 мл/ч.

В дни введения даратумумаба до начала инфузии пациенты будут получать следующие препараты:

Парацетамол 650 мг внутривенно за 1 час до инфузии даратумумаба;

Дифенгидрамин 30 мг внутривенно за 1 час до инфузии даратумумаба;

Дексаметазон в дозе 20 мг внутрь в день 1 перед инфузией даратумумаба и день 2 каждого цикла.

Схема курса

Индукционный курс DVd					
Препарат	Разовая доза (мг)	Курсовая доза (мг)	Суммарная доза на 4 курса (мг)	Дни введения	Порядок введения
Даратумумаб	1280 мг	3840	15360	1, 8, 15	В/в инфузия за 4-6 часов
Бортезомиб	2,5	10	40	1, 4, 8, 11	Подкожно
Дексаметазон	20	160	640	1,2, 4,5, 8,9, 11,12	Внутрь

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

Продолжительность наблюдения пациентов в рамках клинической апробации, не ограничена и составляет не менее 5 лет от момента включения в апробацию. Продолжительность участия в протоколе апробации составляет 4 месяца и далее – в зависимости от клинического течения заболевания.

В 2019 году в протокол планируется включить 2 пациентов.

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.

1. Регистрация состояния пациента и лабораторных данных (статус по шкале ECOG, тип и уровень секреции парапротеина, наличие хромосомных aberrаций, уровни бета-2 микроглобулина, лактатдегидрогеназы,) до начала первого курса клинической апробации.

3. Развитие нежелательных явлений и токсичности терапии.

4. Оценка противоопухолевого эффекта терапии согласно критериям Международной группы по изучению ММ (IMWG).

5. Регистрация событий (осложнения, рецидив, прогрессия и т.д.).

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

13. Критерии включения пациентов.

В исследование включаются пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

1. Возраст 18-65 лет.

2. Подтвержденный диагноз множественной миеломы без предшествующей химиотерапии.

3. Наличие факторов неблагоприятного прогноза: del(17p); t(14;16); t(14;20); высокий уровень ЛДГ; незрелый тип плазматических клеток в костном мозге.

4. Фракция сердечного выброса > 50%.

5. Отрицательный тест на ВИЧ – инфекцию.

6. Клиренс по эндогенному креатинину > 40 мл/минуту.

7. Функциональный статус по шкале ECOG ≤ 3 балла.

8. Каждым пациентом (или его законным представителем) должна быть подписана форма информированного согласия, что свидетельствует о понимании пациентом задач и процедур, требуемых для этого исследования, и о согласии на участие в исследовании.

14. Критерии не включения пациентов.

1. Возраст моложе 18 лет или старше 65 лет на момент включения в протокол

2. Предшествующая химиотерапия.

3. Наличие других злокачественных новообразований.
4. Функциональный статус по шкале ECOG 4 балла.
5. Первичный плазмоклеточный лейкоз.
6. Плазмобластная морфология плазматических клеток в костном мозге.
7. Наличие экстрамедуллярных очагов поражения.
8. Пациенты, которым не выполнено цитогенетическое исследование.
9. Пациенты с несекретирующей формой ММ.
10. Отсутствие добровольного информированного согласия.

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

Пациент исключается из исследования:

1. При отзыве добровольного информированного согласия.
2. При развитии неприемлемой токсичности.
3. Развитие прогрессирования заболевания или рецидива.

Данные по исключенным пациентам должны быть собраны не позднее 10 дней с момента исключения пациента из исследования.

Наблюдение за пациентами, исключенными из исследования, не ограничено.

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.

Форма оказания помощи: плановая.

В клиническую апробацию будут включены пациенты с ММ отвечающие критериям включения.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Наименование медицинское услуги	Кратность
Общий (клинический) анализ крови (ОАК)	4
Короткий анализ крови (короткий ан. крови)	8
Общий (клинический) анализ крови + ретикулоциты (ОАК+ рет.)	4
Общий анализ мочи (ОАМ)	4
Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	1
Гистологическое исследование: Трепанобиоптат костного мозга	2
Стандартное иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (полный комплекс)	5

Диагностика множественной миеломы методом проточной цитометрии у больных (материал: костный мозг)	1
Цитогенетическое исследование методом FISH: полная панель (5 зондов) при множественной миеломе из клеток костного мозга. Количество плазматических клеток в костном мозге менее 10% с использованием методики позитивной иммуномагнитной селекции клеток по CD138	2
Мониторинг минимальной резидуальной болезни методом проточной цитометрии у больных с множественной миеломой (материал: костный мозг)	1
Непрямая проба Кумбса (Определение антиэритроцитарных антител)	1
Глюкоза венозной крови	4
Общий белок сыворотки крови	8
Альбумин сыворотки крови	16
Глобулин сыворотки крови	8
Мочевая кислота сыворотки крови	16
Мочевина сыворотки крови	16
Креатинин сыворотки крови	16
Калий сыворотки крови	16
Натрий сыворотки крови	16
Кальций общий сыворотки крови	16
Билирубин общий сыворотки крови	8
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) сыворотки крови	8
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови	8
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки крови	8
Щелочная фосфатаза сыворотки крови	8
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	8
Протромбиновый индекс по Квику, МНО	8
Тромбиновое время	8
Концентрация фибриногена	8
Антитромбин III	8
XIIa-зависимый фибринолиз	8
Агрегация тромбоцитов с АДФ	1
Железо общее сыворотки крови	1
Трансферрин сыворотки крови	1
Ферритин сыворотки крови	1
Фолат сыворотки крови	1
Витамин В 12 сыворотки крови	1
Насыщение трансферрина железом (НТЖ) сыворотки крови	1
ОЖСС (общая железосвязывающая способность) сыворотки крови	1
Эритропоэтин сыворотки крови	1
Вирус гепатита В, определение HBs-антигена (HBsAg)	1
Вирус гепатита С, определение суммарных антител	1
Серологическая диагностика сифилиса (метод РМП)	1
Вирус иммунодефицита человека, определение антигена/антител комбинированным тестом	1
Вирус простого герпеса I и II типов (HSV I,II), качественное определение антител класса IgM (IgM-HSV I,II)	2
Вирус простого герпеса I и II типов (HSV I,II), количественное определение концентрации антител класса IgG (IgG-HSV I,II)	2
Вирус Эпштейна-Барр (EBV), качественное определение антител класса IgG к раннему вирусному антигену (IgG-EA-EBV)	2
Вирус Эпштейна-Барр (EBV), качественное определение антител класса IgM к вирусному капсидному антигену (IgM-VCA-EBV)	2

Вирус Эпштейна-Барр (EBV), качественное определение антител класса IgM к вирусному капсидному антигену (IgM-VCA-EBV)	2
Вирус Эпштейна-Барр (EBV), количественное определение антител класса IgG к ядерному антигену (IgG-EBNA-1-EBV)	2
Цитомегаловирус (CMV), качественное определение антител класса IgM (IgM-CMV)	2
Цитомегаловирус (CMV), количественное определение концентрации антител класса IgG (IgG-CMV)	2
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	2
Вирус простого герпеса I и II типов (HSV I, II), качественное определение ДНК в биологическом материале (DNA-HSV I, II)	2
Посев кала, мазка со слизистой оболочки кишечника на условно патогенную флору. Идентификация условно патогенных микроорганизмов, дрожжевых грибов до вида (MALDI-TOF MS) определение чувствительности	2
Определение токсина A/B <i>C. difficile</i> в кале иммуноферментным методом	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:	1
Посев из зева на бактерии и грибы (идентификация бактерий до вида - MALDI-TOF MS, определение чувствительности)	4
Определение антител к <i>Chlamydia pneumoniae</i> в крови (иммуноферментный метод) - Ig G	1
Определение антител к <i>Chlamydia pneumoniae</i> в крови (иммуноферментный метод) - Ig M	1
Определение антител к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в крови (иммуноферментный метод) - Ig G	1
Определение антител к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в крови (иммуноферментный метод) - Ig M	1
Спирометрия	1
Компьютерная томография органов грудной клетки	2
Компьютерная томография околоносовых пазух	0,5
Компьютерная томография брюшной полости и малого таза	1
Эхокардиография	2
Комплексное УЗИ брюшной полости (в т.ч. печень, селезенка, лимфатические узлы брюшной полости)	2
УЗ-доплерография вен нижней конечности	1
УЗ-доплерография вен верхней конечности	1
ЭКГ (в кабинете)	4
Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) диагностическая	1
Трепанобиопсия	2
Диагностическая пункция спинного мозга	0,5
Катетеризация центральной вены (без стоимости катетера)	1
Трансфузия эритроцитарной взвеси лейкоредуцированной, рентгеноблученной, 1 доза	2
Трансфузия тромбоцитов, полученных методом афереза, 1 тер.доза	0,5

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; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

Лекарственные препараты из расчета на 4 курса для одного пациента

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	МНН, способ введения, дозировка	Частота приема	Продолжительность приема	Суммарная доза
Моноклональные антитела	Даратумумаб, внутривенно, 1280 мг	1 р/сутки	12 дней	15360 мг
Противоопухолевые средства – ингибитор активности протеасомы 26S	Бортезомиб, подкожно, 2,5	1 р/сутки	16 дней	40 мг
Глюкокортикостероидные гормоны	Дексаметазон, внутрь, 20 мг	1 р/сутки	32 дня	640 мг
Гипоурекемическое средство	Аллопуринол, внутрь, 100 мг	3 р/сутки	20 дней	6000 мг
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, внутрь, 20 мг	2 р/сутки	32 дня	1280 мг
Антикоагулянты	Надропарин кальция, подкожно, 0,3 мл	1 р/сутки	44 дней	44 шприца по 0,3 мл
Противогрибковый препарат	Флуконазол перорально	1 р/сутки	10 дней	4000 мг
H1-гистаминовых рецепторов блокатор	Дифенгидрамин, в/в, 30 мг	1 р/сутки	12 дней	360 мг
Анальгетическое ненаркотическое средство	Парацетамол, в/в, 650 мг	1 р/сутки	12 дней	7800 мг
Противовирусный препарат	Валацикловир, внутрь, 500 мг	2 р/сутки	10 дней	10000 мг
Фторхинолоны (а/б препарат)	Моксифлоксацин	1 р/сутки	5 дней	2000 мг
Противомикробное средство	Метронидазол в/в капельно	3 р/сутки	5 дней	7500 мг
Цефалоспорины	Цефоперазон+ Сульбактам в/в капельно	2 р/сутки	10 дней	80 г
Карбапенемы	Имипенем+Циластатин в/в капельно	4 р/сутки	10 дней	20 г
Аминогликозиды	Амикацин в/в капельно	1 р/сутки	10 дней	10 г
Гликопептиды	Ванкомицин в/в капельно	2 р/сутки	5 дней	10 г
	Калия хлорид 4% в/в капельно	В течение 24 часов	3 дня	300 мл
Петлевой диуретик	Фуросемид, в/в стр., 20 мг	1 р/сутки	10 дней	200 мг
	Сульфаметоксазол/ триметоприм, внутрь, 480 мг	1 р/сутки	10 дней	4800 мг

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

1. Критерии ответа на терапию согласно рекомендациям IMWG.
2. Общая выживаемость (1 год и 3 года).
3. Беспрогрессивная выживаемость (1 год и 3 года).

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Не заявляются.

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

Анализ терапевтического ответа будет осуществляться после каждого курса химиотерапии.

Результат ответа на терапию будет оцениваться по обновленным критериям IMWG:

Минимальный ответ (МО) – снижение секреции парапротеина сыворотки на 25-49% и суточной экскреции на 50-89%. Уменьшение размеров мягкотканых компонентов не менее чем на 50%.

Частичный ответ (ЧО) – снижение парапротеина в сыворотке на 50% и более; снижение на 90% и более или количественно определение менее 200 мг суточной экскреции белка. Уменьшение размеров мягкотканых компонентов не менее чем на 50%.

Очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – парапротеин сыворотки определяется только методом иммунофиксации и если его снижение составило 90% и более. Суточная экскреция парапротеина менее 100 мг/сут.

Полный ответ (ПО) – отсутствие парапротеина в сыворотке и моче в том числе при иммунофиксации, отсутствие мягкотканых компонентов и менее 5% плазматических клеток в костном мозге.

Строгий полный ответ (сПО) – это ПО плюс нормальное соотношение свободных легких цепей (СЛЦ) и отсутствие клональных клеток в костном мозге при иммунофенотипическом исследовании.

Прогрессирование заболевания – любой из следующих признаков:

- повышение уровня парапротеина в сыворотке на 25% от наименьшего значения, при этом абсолютное повышение должно быть ≥ 5 г/л; увеличение суточной экскреции парапротеина с мочой на 25%, при абсолютном количестве не менее 200 мг/сут.

- появление нового очага поражения; увеличение размеров ранее определяемых очагов $\geq 50\%$; увеличение размеров одного из ранее определяемых очагов более чем на 1 см.

Рецидив после полного ответа – любой из следующих критериев: появление парапротеина в сыворотке крови или моче, в том числе при иммунофиксации; наличие более 5% плазматических клеток в костном мозге; появление любого из признаков прогрессирования (новых плазмоцитом, остеолитических очагов или гиперкальциемии и др.).

VIII. Статистика

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

Общая и беспрогрессивная выживаемость будут рассчитаны по методу Каплана-Мейера. Достоверным результатом принимается различия между группами сравнения при $p < 0,05$.

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.

В протокол планируется включить 12 пациентов. В 2019 году – 2 пациента, в 2020 г. – 5 пациентов, в 2021 г. – 5 пациентов.

Расчет числа пациентов основан данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» за истекшие годы, по частоте встречаемости больных с факторами неблагоприятного прогноза. Меньшее число пациентов отрицательной скажется на достоверности статистического анализа. Группа сравнения будет представлена пациентами, которым проводилась комплексная химиотерапия без включения даратумумаба.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента. Расчет дан в среднем на одного пациента при проведении 4 курсов.

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; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания: иное.

Наименование медицинских услуг (расчет на 1 человека при проведении 4 курсов)

Пребывание пациента в стационаре

№ п/п	Наименование	Продолжительность, дни
1	Длительность пребывания в отделении химиотерапии (3х-местная палата)	60

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	357,70
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	5 464,90
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	7,65
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)	107,70
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	64,60
	ИТОГО:	5 937,95

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 12 пациентов составляет. 71 255, 40 тысяч рублей

В том числе:

2019 г. (2 пациентов) – **11 875,9 тысяч рублей;**

2020 г. (5 пациентов) – **29 689,75 тысяч рублей;**

2021 г. (5 пациентов) – **29 689,75 тысяч рублей**

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

« » февраля 2019 г.

М.П.



В.Г. Савченко

Индивидуальная регистрационная карта

Процедуры	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Подписание информированного согласия	X				
Статус по шкале ECOG	X				
Оценка критериев включения/исключения	X	X	X	X	X
Демографические данные	X				
Анамнез заболевания	X				
Факторы неблагоприятного прогноза	X				
Основные физиологические показатели	X	X	X	X	X
Клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма	X	X	X	X	X
ЭКГ	X	X	X	X	X
Иммунохимическое исследование	X	X	X	X	X
Пункция костного мозга	X				X

Трепанобиопсия костного мозга	X							X
Иммунофенотипирование клеток костного мозга	X							X
Компьютерная/магнитно-резонансная томография	X	*	*	*			*	X
Оценка побочных эффектов терапии			X				X	X

*Выполнение исследования по показаниям

№ 2019-44-6

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода лечения под названием «Метод повышения частоты достижения ремиссий у пациентов с множественной миеломой из группы высокого риска за счет включения моноклонального антитела в стандартную терапию первой линии», представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

Генеральный директор
Академик РАН, профессор



В.Г. Савченко