

**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 ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ                                    |
| 2. Адрес места нахождения организации   | Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4   |
| 3. Контактные телефоны и адреса электронной почты   | Дирекция: +7 (495) 612 21 23 Факс: +7 (495) 612 42 52<br>E-mail: director@blood.ru   |
| 4. Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  | <b>Метод лечения, направленный на элиминацию ингибитора у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А</b><br>Руководитель: Зозуля Надежда Ивановна |
| 5. Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации  | 35   |

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 32 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.

Руководитель организации



Генеральный директор Савченко Валерий Григорьевич  
(подпись, ф.и.о., подпись)

\*11\* августа 2015 г.

### СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет и обработку персональных данных авторов

«11» августа 2015 г.

Я, Зозуля Надежда Ивановна,

(Фамилия, имя, отчество)

в дальнейшем Автор, разрешаю обработку и публикацию протокола «Метод лечения, направленный на элиминацию ингибитора у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А», обработку персональных данных на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет:

1. Автор дает согласие на обработку: корректуру, редактирование, форматирование, программирование, а также сбор, хранение, уточнение, обновление, изменение, использование своих персональных данных (общее описание вышеуказанных способов обработки данных приведено в ФЗ от «О персональных данных» 27.07.2006 № 152)

2. Перечень персональных данных, передаваемых для хранения, уточнения, использования согласно:

- фамилия, имя и отчество;
- ученые звания, ученая степень;
- место работы и занимаемая должность;
- контактная информация (адрес электронной почты и рабочий телефон).

Генеральный директор, академик РАН



В.Г. Савченко

Протокол клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата 11.08.2015

I. Паспортная часть

1. Название метода: «Метод лечения, направленный на элиминацию ингибитора у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А» (далее – метод).
2. Организация: ФГБУ ГНЦ Минздрава России: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4.
3. Фамилия, имя, отчество и должность лица, уполномоченного от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему: Зозуля Надежда Ивановна, гематолог, зав. научно-консультативным отделом коагулопатий, д.м.н.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Возникновение ингибиторов является серьезным осложнением при проведении заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови – единственного современного метода лечения пациентов с гемофилией. Данные международных проспективных исследований ранее нелеченых пациентов (РНИ)<sup>1</sup> свидетельствуют о том, что ингибиторы образуются у 33% пациентов с тяжелой или среднетяжелой формой гемофилии А<sup>2-5</sup>. По данным Регистра Заболеваний Системы Крови к июню 2015 года в Российской Федерации (РФ) получают лечение 193 пациента с ингибиторами к факторам свертывания крови, что составляет 4% от общего числа зарегистрированных пациентов с гемофилией<sup>6</sup>. Частота возникновения антител у РНИ детей в нашей стране неуклонно растет, и составляет в настоящее время, по данным ГБУЗ Морозовской ДГКБ ДЗМ г. Москвы, 9%.

Стандартная терапия концентратами фактора свертывания крови для

контроля кровотечений у данной когорты пациентов является неприемлемой. При наличии ингибитора существенно повышаются риски возникновения жизнеугрожающих кровотечений, развития инвалидизирующих осложнений вследствие наличия длительных неуправляемых кровотечений и гемартрозов, учащаются случаи госпитализации пациентов, увеличивается стоимость лечения больных<sup>7-8</sup>.

Для контроля геморрагического синдрома у этих пациентов используют ряд стратегий, таких как лечение высокими дозами фактора свертывания крови VIII (FVIII), терапия препаратами шунтирующего действия (эптаког альфа (активированным), антиингибиторным коагулянтным комплексом)<sup>9-10</sup>. Единственным методом элиминации ингибиторов при гемофилии А является индукция иммунной толерантности (ИИТ), предусматривающая ежедневное введение высоких доз FVIII с целью супрессии активации иммунного ответа периферическими регуляторными Т-клетками в ответ на экзогенный FVIII<sup>11</sup> и индукции антиген-специфической толерантности<sup>12</sup>.

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

Редкая частота встречаемости ингибиторов в когорте пациентов с эпидемиологически орфанными наследственными коагулопатиями (гемофилия А регистрируется у 1:10000 мальчиков, гемофилия В – в 4-5 раз реже; тяжелые формы составляют около 30% от общего числа больных<sup>13</sup>) представляют собой объективную сложность в изучении. Малочисленность пациентов с их разрозненным наблюдением в различных гематологических клиниках страны приводят к частым ошибкам в лечении этой группы больных. Все это диктует необходимость интеграции пациентов, получающих ИИТ, в специализированном центре по лечению гемофилии, обладающем достаточными диагностическими, терапевтическими и информационными возможностями.

В течение последних 10 лет кардинально изменились подходы к терапии больных гемофилией с наличием ингибиторов в РФ. Появилась возможность проведения высокодозной терапии, направленной на элиминацию ингибитора и достижение иммунологической толерантности. Кроме того, каждый пациент может получать лечение по требованию или профилактическую терапию препаратами шунтирующего действия<sup>14-15</sup>. Нерешенной задачей является выбор тактики ведения пациента с ингибиторной формой гемофилии в каждом конкретном случае.

Важным при выборе терапии представляется определение общих затрат на разные варианты лечения. Установлено, что появление антител к FVIII осложняет терапию и делает ее более дорогостоящей по сравнению со случаями заболевания, когда ингибиторы отсутствуют<sup>16</sup>. До настоящего времени мнения о преимуществах проведения ИИТ или лечения шунтирующими препаратами крайне разноречивы<sup>15,17-20</sup>.

Нет достаточной ясности в вопросах проведения ИИТ: окончательно не определено влияние прогностически неблагоприятных для успеха ИИТ факторов<sup>21-22</sup>, нет единого мнения о качестве жизни пациентов во время проведения высокодозного лечения<sup>23-25</sup>, имеются лишь единичные сведения о затратах на его проведение<sup>26-28</sup>. Достижение толерантности невозможно, кроме того, без всестороннего исследования иммунологических механизмов возникновения и элиминации ингибиторов. В литературе продолжают обсуждаться аспекты иммунологических нарушений при ингибиторной форме гемофилии, степень их тяжести, взаимодействия, пути предупреждения и терапии<sup>29-30</sup>. Собственных исследований в данной области не проводилось.

Все это диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения проведения ИИТ в контексте с экономической целесообразностью. Проведение таргетной терапии, направленной на элиминацию антител у пациентов, получающих регулярную заместительную терапию концентратами факторов свертывания крови, будет способствовать повышению качества лечебно-профилактической помощи больным с ингибиторной формой гемофилии и оптимизации планирования затрат на крайне дорогостоящее персонифицированное медикаментозное обеспечение соответствующими лекарственными препаратами в РФ.

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

Несмотря на то, что данный метод лечения используется в мировой клинической практике уже в течение четырех десятилетий, при принятии решений в отношении ИИТ до сих пор ощущается нехватка научно-практических данных. Существующие сведения основаны на результатах нескольких небольших моноцентровых исследований и на данных трех основных регистров ИИТ: Международного Регистра Иммунологической Толерантности (ИТР)<sup>31</sup>, Германского Регистра Иммунологической Толерантности (GITR)<sup>32</sup> и Регистра Иммунологической Толерантности

Северной Америки (NAITR)<sup>33</sup>. Данные, внесенные в эти регистры, были ретроспективно получены несколько лет назад. Регистры отличаются с точки зрения демографических параметров, протоколов лечения, методов сбора данных и, в некоторых случаях, с точки зрения конечных точек.

Настоящий проект предусматривает проведение лечения, направленного на достижение толерантности, с учетом прогностических факторов, проведением теста индивидуального подбора препарата и режимов его введения в зависимости от клинического фенотипа заболевания, титра ингибитора, динамики изменения лабораторных параметров, выполнением тестов генерации тромбина и тромбодинамики для оценки эффективности терапии, иммуногенотипирование, иммуномониторинг пациентов, которым проводится ИИТ.

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и нормативными требованиями.

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

Возможным нежелательным явлением следует считать возникновение тромботических осложнений на введение высоких доз концентратов FVIII. Не исключается возникновение аллергических реакций на используемые препараты. Частота возникновения возможных осложнений не превышает 1% в общей когорте пациентов, получающих ИИТ-терапию.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях.

1. EMEA/CHMP/BPWP/123835/2006. Report on expert meeting on FVIII products and inhibitor development. Feb 28-Mar 2, 2006
2. White G.C., Rosendaal F., Aledort L.M., Lusher J.M., Rothschild C., Ingerslev J. Definitions in haemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 560
3. Brackmann H.H., Wallny T. Immune tolerance: high-dose regimen. In: Rodriguez-Merchan E.C., ed. *Inhibitors in patients with haemophilia*. Oxford, England: Blackwell Science, Ltd, 2002: pp. 45-48.
4. Kessler C.M. New perspectives in haemophilia treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 429-35

5. Key N.S. Inhibitors in congenital coagulation disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 379-91.
6. N. Zozulya, T. Andreeva, V. Vdovin, F. Perina, E. Parovichnicova . Russian national registry of inhibitor hemophilia patients: first cut-off analysis. ISTH2015ABS-1834.
7. Knight C. Health economics of treating haemophilia A with inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11 (Suppl. 1): 11-7.
8. Rogoff E.G., Guirguis H.S., Lipton R.A., et al. The upward spiral of drug costs: a time series analysis of drugs used in the treatment of haemophilia. *Thromb Haemost* 2002; 88 (4): 545-53.
9. Berntorp E., Shapiro A., Astermark J., et al. Inhibitor treatment in haemophiliacs A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl. 6): 1-7.
10. Lyseng-Williamson K.A., Plosker G.I. Recombinant factor VIIa (Eptacog alfa): a pharmacoeconomic review of its use in haemophilia in patients with inhibitors to clotting factors VIII or IX. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (12): 1-23.
11. Hay C.R.M. Inhibitors to factor VIII/IX: treatment of inhibitors – immune tolerance induction. In: Lee C.A., Berntorp E.E., Hoots W.K., eds. *Textbook of Hemophilia*. Malden M.A.: Blackwell Publishing Ltd: 2005; 74-9.
12. DiMichele D. Immune tolerance: critical issues of factor dose, purity and treatment complications. *Haemophilia* 2006; 12: 81-6.
13. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia [online]. Available from URL: <http://www.wfh.org> [Accessed 2007 Oct 1].
14. Vdovin V.V., Plyushch O.P., Zozulya N.I., Kopylov K.G. Home treatment with recombinant VIIa factor in haemophilia patients with inhibitor. 53 annual SSC meeting of XXI<sup>st</sup> congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2007; poster P-W-153.
15. Плющ О.П., Копылов К.Г., Зозуля Н.И., Вдовин В.В., Чернов В.М., Hart W.M., Karamalis M. Экономическая оценка лечения эпизодов кровотечений легкой и умеренной степени тяжести у пациентов с ингибиторной формой гемофилии в России. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2006; 5, 3, 16-22.

16. Bohn R.L., Aledort L.M., Putnam K.G., Ewenstein B.M., Mogun H., Avorn J. The Economic impact of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 63-8.
17. Rogoff E.G., Guirguis H.S., Lipton R.A., et al. The upward spiral of drug costs: a time series analysis of drugs used in the treatment of haemophilia. *Thromb Haemost* 2002; 88 (4): 545-53.
18. Astermark J., Donfield S.M., DiMichele D.M., et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) study. *Blood* 2007; 109 (2): 546-51.
19. Kavakli K., Makris M., Zulfikar B., et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors: a multi-centre, randomized, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2006; 95 (4): 600-5.
20. Dundar S., Zulficar B., Kavakli K., et al. A cost evaluation of treatment alternatives in mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Turkey. *J Med Econ* 2005; 8: 45-54.
21. DiMichele D., Kroner B., North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb. Haemost* 2002; 87: 52-7.
22. Hay C.R.M. Inhibitors to factor VIII/IX: treatment of inhibitors – immune tolerance induction. In: Lee C.A., Berntorp E.E., Hoots W.K., eds. *Textbook of Hemophilia*. Malden M.A.: Blackwell Publishing Ltd: 2005; 74-9.
23. Knight C., Paisley S., Wight J., Lloyd-Jones M. Economic modeling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia* 2003; 9: 521-40.
24. Gringeri A., Mantovani L.G., Scalone L., et al. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102 (7): 2358-63.
25. Воробьев П.А., Борисенко О.В., Тельнова Е.А., Жулев Ю.А., Копылов К.Г., Зозуля Н.И., Литвинов А.Б., Тоноян А.А., Петроченков Г.А. Эпидемиология и качество жизни больных с ингибиторной формой гемофилии: результаты, доложенные пациентами. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика* 2009; 4: 9-15.

26. Зозуля Н.И. Опыт индукции иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А при наличии плохих прогностических факторов. Бюллетень сибирской медицины 2008; Приложение 2: 39-42.
27. Зозуля Н.И., Плющ О.П., Иванова В.Л., Северова Т.В. Достижение иммунной толерантности у взрослых пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. Материалы II научно-практической конференции «Современная гематология: проблемы и решения» 2008; 27.
28. Auerswald G., von Depka Prondzinski M., Ehlken B., Kreuz W., Kurnik K., Lenk H., et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. Haemophilia 2004; 10: 499-508.
29. Waters B., Lillicrap D. The molecular mechanisms of immunomodulation and tolerance induction to factor VIII. J Thromb Haemost 2009; 7: 1446-56
30. Reding M.T., Lei S., Lei H., Green D., Gill J, Conti-Fine B.M. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired hemophilia patients. Thromb Haemost 2002; 88: 568-75.
31. Mariani G., Kroner B. International immune tolerance registry, 1997 update. Vox sang 1990; 77 (suppl. 1): 25-7.
32. Lenk H. The German Registry of Immune tolerance treatment in hemophilia – 1999 update. Haematologica 2000; 85: 45-7.
33. DiMichele D.M., Kroner B.L. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. Thromb Haemost 2002; 87: 52-7.
34. Brackmann H.H., Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. Lancet 1977; 2: 933.
35. N.I. Zozulya. Treatment of haemophilia patients with inhibitors and a poor prognosis: ITI with Octanate. 55 annual SSC meeting of XXII<sup>nd</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2009; poster PP-TH-582.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода (сводное краткое изложение результатов доклинических и клинических исследований).

В РФ до 2006 года данный метод лечения не применялся. С 2006 года ИИТ проведена 34 пациентам (15% от общего числа пациентов с ингибиторной формой гемофилии А). Лечение проводилось в соответствии с Боннским протоколом<sup>34</sup>. Для достижения ИИТ использовалась монотерапия плазматическими концентратами FVIII, содержащими фактор Виллебранда. У пациентов, получающих высокодозную терапию, отмечалось наличие нескольких прогностически неблагоприятных для успеха ИИТ факторов, таких как поздний возраст начала ИИТ в среднем по группе, длительный период времени между обнаружением ингибитора и проведением лечения методом ИИТ, высокий стартовый титр ингибитора в группе пациентов с ингибитором  $\geq 5$  БЕ. Средняя стартовая доза препарата составила 122,8 МЕ/кг массы тела для пациентов с высоким титром ингибитора при интервалах введения каждые 12 часов (245,6 МЕ/кг массы тела в сутки) и 79,5 МЕ/кг массы тела для пациентов с низким титром ингибитора с однократным введением в сутки. Пациенты получали лечение длительностью от 13 месяцев до 3-х лет. Исчезновение ингибитора было достигнуто у 18 из 21 пациента с высоким титром ингибитора (85,7%) и у 13 пациентов с низким титром ингибитора (100%), что свидетельствует о достижении частичного ответа у 91% пациентов, получающих лечение методом ИИТ. Средняя длительность высокодозного лечения до достижения отрицательных значений титра ингибитора в целом по группе составила 2,7 месяца с медианой 2,0 месяца.

Нормализация времени восстановления FVIII зарегистрирована у 17 из 21 пациента с высоким титром ингибитора (80,9%) и у всех пациентов с низким титром ингибитора (100%), что свидетельствует о достижении частичного успеха у 88,2% пациентов, получающих лечение методом ИИТ. В среднем для нормализации времени восстановления FVIII в общей группе пациентов потребовалось 3,7 месяца (медиана – 3,0 месяца).

Полный успех был достигнут у 16 из 21 пациента (76,2%) с высоким титром ингибитора и у 12 из 13 пациентов (92,3%) с низким титром ингибитора. Таким образом, полной иммунологической толерантности с достижением не только элиминации ингибитора и восстановлением FVIII  $> 66\%$ , но и нормализацией времени полужизни FVIII удалось достичь у 82,4% пациентов. Общая длительность лечения в группе пациентов с высоким титром ингибитора до перевода на профилактику была в 1,5 раза выше по сравнению с длительностью высокодозной терапии у пациентов с низким титром ингибитора (14,7 и 8,3 мес. соответственно). Средняя продолжительность ИИТ составляет 12,4 мес. в общей группе пациентов с

медианой достижения полной иммунологической толерантности 10,1 мес. 17 пациентов переведены на профилактическое лечение концентратами FVIII в режиме 35-40 МЕ/кг массы тела каждый второй день. У 2-х пациентов с высоким титром ингибитора (9,5%) и наличием 4-х прогностически неблагоприятных для проведения ИИТ факторов после 12 месяцев терапии лечение было прекращено ввиду неэффективности. Переносимость высокодозного лечения удовлетворительная. Ни у одного пациента во время достижения ИИТ не отмечалось нежелательных явлений и тромботических осложнений. Следует отметить, что во время лечения методом ИИТ значительно уменьшилось число спонтанных кровотечений у 75% пациентов. У 27,7% пациентов, получающих высокодозную терапию, за время лечения не отмечалось ни одного эпизода спонтанного геморрагического синдрома, что существенно улучшило качество жизни пациентов и позволило им расширить возможности повседневной жизни и быть социально активными.

Проведенные фармакоэкономические исследования демонстрируют выдающуюся долгосрочную экономическую оправданность проведения курса высокодозной терапии концентратами фактора свертывания крови VIII у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А по сравнению с пожизненной терапией препаратами шунтирующего действия: **средняя экономия на одного пациента за 10-летний период составляет 1,9 млн. евро<sup>35</sup>.**

### III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель – оценка эффективности элиминации ингибиторов у пациентов с наследственной гемофилией А при использовании высокодозной терапии концентратами FVIII для проведения индивидуализированной ИИТ.

Задачи:

1. Достижение успеха ИИТ согласно критериям.
2. Оценка экономической эффективности ИИТ.
3. Исследование безопасности применения высокодозной терапии у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.
4. Мониторинг клинического фенотипа заболевания при ИИТ в сравнении с предшествующей терапией.

#### IV. Дизайн клинической апробации

Планируется открытое проспективное постмаркетинговое неинтервенционное наблюдательное исследование. Длительность исследования не менее 3-х лет.

Планируется зарегистрировать данные о 35 пациентах, получающих терапию ИИТ (взрослые и дети). Объем выборки определен согласно руководству Европейского агентства лекарственных средств (ЕМЕА) от 21.06.2011 года (ЕМА/СНМР/ВРWP/144533/2009) по оценке применения рекомбинантных и плазматических препаратов фактора свертывания крови VIII у пациентов с гемофилией.

Дозы и режимы введения препаратов определяются исследователем. Рекомендуются пациентам с титром ингибитора  $< 5$  БЕ проводить лечение в дозе 50-100 МЕ/кг массы тела ежедневно или через день, пациентам с титром ингибитора  $\geq 5$  БЕ – в дозе 100-150 МЕ/кг массы тела каждые 12 часов до достижения критериев успеха с последующим снижением дозы в соответствии с лабораторной динамикой.

Введение препаратов в расчетных дозировках проводится пациентами самостоятельно на дому (за исключением дней визитов пациента в клинику).

Лекарственными препаратами все пациенты обеспечиваются за счет средств Федерального бюджета по программе «7 нозологий» (на визитах в клинику пациенты приносят используемый препарат с собой для в/в введения после заборов крови для исследований).

За исследуемый период планируется несколько визитов пациентов в зависимости от достижения критериев успеха (ориентировочно не менее 15 в первый год наблюдения, далее – 4 визита в год в течение 2-х лет).

Лабораторный мониторинг предусматривает определение активности FVIII, ингибитора к нему, времени восстановления и периода полужизни FVIII с частотой в соответствии с динамикой полученных изменений в ходе ИИТ (по решению исследователя).

Индивидуализированный подбор препарата планируется выполнять 1-3 раза в ходе ИИТ.

Тест генерации тромбина – однократно в течение ИИТ.

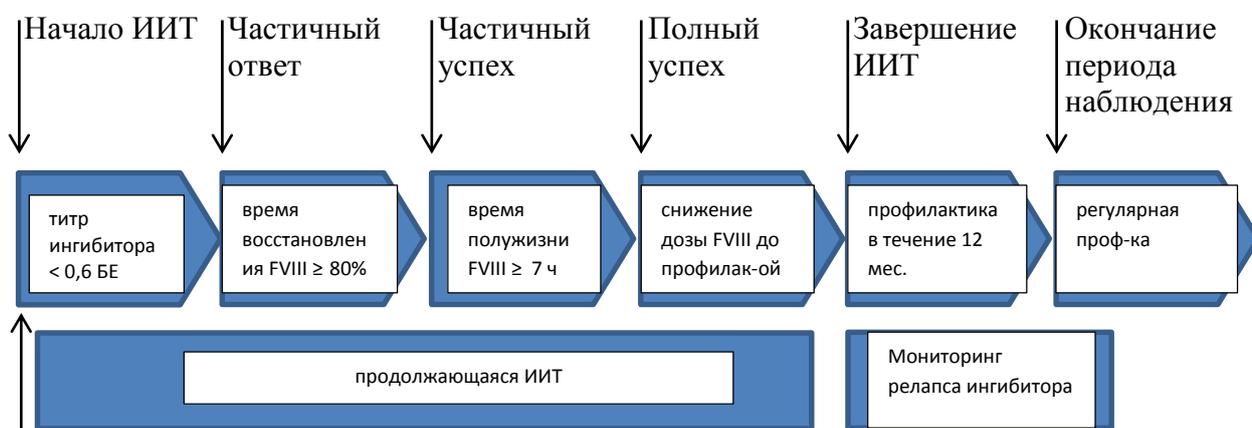
Иммуномониторинг: до начала ИИТ, через 6-12 месяцев после начала ИИТ.

Для проведения ИИТ могут применяться любые концентраты FVIII, используемые пациентами в рамках программы «7 нозологий»: фактор свертывания крови VIII, фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда, октоког альфа, мороктоког альфа.

Решение о выборе препарата принимает исследователь.

Терапия на протяжении всего метода лечения должна проводиться препаратом с одним МНН. В особых случаях пациенты могут перейти с одного препарата на другой в ходе ИИТ. Причина перехода должна быть зафиксирована документально.

### Графический дизайн метода



В ИРК (прилагается) планируется регистрация всех событий, относящихся к лечению пациента методом ИИТ, согласно дизайну исследования.

Учитывая домашнее лечение пациента, предусмотрено обязательное ведение Дневника пациента (прилагается).

### Схема рекомендуемых визитов пациента

параметр	Визит до ИИТ	ИИТ	Завершение ИИТ	Последнее наблюдение в рамках метода

		0-3 мес	3-6 мес	6-36 мес		
Демографические данные	x					
Анамнез	x					
Физикальный осмотр	x	xxx	xx	x	x	x
Индивидуализированный подбор препарата	x	x		x		
Оценка свойств сгустка	x			x		
Исследование иммунологического статуса	x			x		
Определение активности FVIII	x	xxx	xx	x	x	x
Определение ингибитора к FVIII	x	xxx	xx	x	x	x
Время восстановления			x	xx	x	
Время полужизни				x		
Оценка эффективности ИИТ		x	x	x	x	x

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

### 13. Критерии включения и пациентов.

1. Пациенты мужского пола любого возраста, страдающие легкой, умеренной или тяжелой формой гемофилии А с наличием ингибитора к FVIII или с активностью ингибитора  $< 0,6$  БЕ, но с недостаточными показателями времени восстановления и полувыведения FVIII, включая пациентов с ранее неуспешной попыткой ИИТ.

2. Подписание пациентом формы информированного согласия на участие в исследовании.

3. Желание выполнять требования протокола постмаркетингового наблюдательного исследования.

### 14. Критерии невключения пациентов.

1. Наследственная или приобретённая геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А).

2. Наличие признаков тромбозов, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС).

3. Инфицированность вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

4. Наличие в анамнезе пациента аллергических реакций на введение концентратов FVIII.
5. Нарушение функции почек, при котором уровень сывороточного креатинина более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы локальной лаборатории.
6. Тяжёлая печёночная недостаточность или болезнь печени в активной форме (в том числе вирусный гепатит В или С), на фоне которой активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 5-6 раз или больше превышает верхнюю границу нормы локальной лаборатории.
7. Тяжёлые соматические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на безопасность пациента и его способность соблюдать требования протокола.
8. Психические заболевания, тяжёлые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость.
9. Участие в другом клиническом исследовании.

#### 15. Критерии исключения пациентов:

1. Реакция гиперчувствительности, связанная с введением препаратов при ИИТ.
2. Неэффективность терапии в течение 12 месяцев со дня старта ИИТ (согласно критериям эффективности)
3. Развитие серьёзного нежелательного явления, связанного с проведением ИИТ.
4. Несоблюдение требований протокола.
5. Отказ пациента от участия в исследовании.
6. Изменение течения заболевания пациента, требующее неотложного хирургического или терапевтического вмешательства, которое, по мнению врача исследователя, должно включать запрещенную сопутствующую терапию.

За пациентами будет проводиться наблюдение до момента определения успеха терапии (см. критерии успеха). Далее пациенты в случае полного успеха будут переведены на профилактическое лечение тем же препаратом, на котором была достигнута толерантность, и в течение года будут наблюдаться на профилактическом лечении (рекомендуемые дозировки 30-40 МЕ/кг массы тела через день) с целью выявления

возможных рецидивов. В случае рецидива появления ингибитора ИИТ должна быть начата повторно. В целом рекомендуется проводить ИИТ в течение 36 месяцев.

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль оказания медицинской помощи: первичная специализированная медико-санитарная помощь. Профиль – гематология.

17. Перечень медицинских услуг (работ) согласно лицензии на медицинскую деятельность ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (ФС-77-01-007067) от 10 декабря 2012 года.

18. Названия лекарственных препаратов, их дозировки, частота приема, пути/способы введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми продуктами.

Для проведения ИИТ могут применяться любые концентраты FVIII, используемые пациентами в рамках программы «7 нозологий»: фактор свертывания крови VIII, фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда, октоког альфа, мороктоког альфа.

Рекомендуется пациентам с титром ингибитора  $< 5$  БЕ проводить лечение в дозе 50-100 МЕ/кг массы тела ежедневно или через день, пациентам с титром ингибитора  $\geq 5$  БЕ – в дозе 100-150 МЕ/кг массы тела каждые 12 часов до достижения критериев успеха с последующим снижением дозы в соответствии с лабораторной динамикой.

При достижении полного успеха – перевод на профилактическое лечение в режиме по 30-40 МЕ/кг массы тела пациента через день.

Использование специальной диеты, продуктов лечебного питания, медицинских изделий не предусмотрено.

## VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

Оценка эффективности должна проводиться в соответствии с критериями успеха (табл. 1):

Таблица 1

Критерии успеха ИИТ

Эффективность	Критерии
Полный успех	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Титр ингибитора &lt;0,6 BU (не менее чем в 2-х последовательных исследованиях).</li> <li>2. Нормализация показателя восстановления (66% и более) на протяжении более чем 2-х месяцев.</li> <li>3. Нормализация периода полувыведения (более 6 часов)</li> </ol>
Частичный успех	Присутствует 2 из 3-х критериев
Частичный ответ	Присутствует 1 из 3-х критериев
Отсутствие ответа	Нет ни одного из критериев на протяжении 12 месяцев и более

Срок наблюдения за пациентом 36 месяцев  $\pm$  1 год, в случае отсутствия успеха: 12 месяцев.

#### VIII. Статистика

22. В качестве метода анализа данных будет использоваться описательная статистика. Статистическая обработка результатов будет выполнена с помощью статистической программы SPSS, версия 17.0. Описательная статистика будет представлена для демографических показателей, исходных значений показателей и значений показателей во всех временных точках в период исследования. Демографические данные будут описаны в отношении всех включенных в исследование пациентов. В анализ безопасности будут включены все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата исследования. Анализ параметров эффективности будет выполнен у всех включенных в исследование пациентов, предоставивших исходные демографические данные, а также прошедших не менее 50% предусмотренного срока исследования без значительных отклонений от Протокола.

Описательный анализ будет дополнен оценочным анализом данных для выявления пациентов или характеристик лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на результат ИИТ. Такой оценочный анализ будет включать в себя, например, оценку времени для достижения кривых успеха (кривые Каплан-Майера).

Все зарегистрированные нежелательные явления, а также число и доля пациентов, у которых они развились, будут представлены в таблице. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) установлена на уровне 5% для всех сравнений.

#### IX. Объем финансовых затрат

24. Ориентировочные обязательные затраты на лечение 1 пациента методом ИИТ в год составляют 204 754,93 руб. и рассчитаны на основании:

1) Перечня медицинских услуг, используемых при проведении «Метода лечения, направленного на элиминацию ингибитора у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А» (Приложение 1.1);

2) Перечня изделий медицинского назначения и перевязочных средств для проведения «Метода лечения, направленного на элиминацию ингибитора у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А» (Приложение 1.2);

3) Перечня лекарственных препаратов для проведения «Метода лечения, направленного на элиминацию ингибитора у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А» (Приложение 1.3).

Примечание: лекарственными препаратами все пациенты обеспечиваются за счет средств Федерального бюджета по программе «7 нозологий» (используют самостоятельно на дому, на амбулаторных визитах в клинику приносят используемый препарат с собой для введения после заборов крови для исследований).

Таким образом, принимая во внимание, что общие **затраты на лечение 1 пациента** методом ИИТ в год составят ориентировочно 204 754,93 руб., рассчитаны суммарные затраты на лечение 35 пациентов за 3 года:

IV квартал 2015 года – 5 пациентов: 1 023 774,65 руб.

2016 год: 10 пациентов – 2 047 549,30 руб.

2017 год: 20 пациентов – 4 095 098,60 руб.

Суммарные затраты на проведение метода для 35 пациентов в течение 3-х лет составят 7 166 422,55 руб.

Приложение 1.1			
<b>Перечень медицинских услуг, используемых при проведении «Метода лечения, направленного на элиминацию ингибитора у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А»</b>			
<b>код</b>	<b>Наименование услуги по реестру</b>	<b>Частота предоставления</b>	<b>Кратность применения</b>
V01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
V01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1	10
V01.057.001	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	0,1	1
V01.057.002	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга повторный	0,05	2
V01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный	0,2	1
V01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда повторный	0,1	2
V01.064.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный	0,1	1
V01.064.002	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога повторный	0,1	2
V01.067.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-хирурга первичный	0,05	1
V01.067.002	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-хирурга повторный	0,05	2
V01.044.001	Осмотр врачом скорой медицинской помощи	0,05	1
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,05	1
V01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,025	1

V01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,1	1
V01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	0,1	2
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	2
V03.016.006	Анализ мочи общий	0,5	1
V03.005.009	Исследование крови для диагностики врожденного дефицита факторов свертывания	1	1
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	26
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	1	26
A12.05.049	Определение активности ингибиторов к фактору VIII в плазме крови	1	26
A09.05.054	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	2
A12.06.001	Исследование популяций лимфоцитов	0,25	2
A12.06.001.002	Исследование CD4 + лимфоцитов	0,25	2
A12.06.001.003	Исследование CD8 + лимфоцитов	0,25	2
A12.06.001.006	Исследование CD20 + лимфоцитов	0,25	2
A12.06.001.008	Исследование CD25 + лимфоцитов	0,25	2
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,25	2
A05.04.001	Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)	0,1	1
A04.04.001	Ультразвуковое исследование сустава	0,05	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,4	1
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,3	1
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного	0,2	1

	пространства		
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,2	1
A06.04.004	Рентгенография лучезапястного сустава	0,05	1
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,5	1
A06.04.010	Рентгенография плечевого сустава	0,1	1
A06.04.011	Рентгенография бедренного сустава	0,2	1
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,5	1
A06.04.017	Компьютерная томография сустава	0,1	1
A05.14.001	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	0,25	1
A05.01.002	Магнитно-резонансная томография мягких тканей	0,1	1
A05.30.010	Магнитно-резонансная томография головы	0,1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	26
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	0,1	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,2	3
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	1	10
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,2	5
A13.29.003	Психологическая адаптация	0,4	1
B04.069.001	Школа психологической профилактики для пациентов и родственников	0,2	1



Приложение 1.2					
Изделия медицинского назначения и перевязочные средства, обязательно используемые при проведении «Метода лечения, направленного на элиминацию ингибитора у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А»					
№ п/п	наименование медицинского изделия, инструмента (МИ)	Частота предоставления	Кратность применения	ед. измерения	кол-во
1	пробирка для забора крови Monovette Serum Z/7,5 ml	1	1	шт	2
2	пробирка для забора крови Monovette Serum Z/7,5 ml	1	2	шт	8
3	пробирка для забора крови Monovette EDTA KE/2,6 ml	1	2	шт	4
4	пробирка для забора крови Monovette Coagulation 9 NC/5 ml	1	26	шт	30
5	игла для взятия крови вакуумным способом Multifly-Set	1	26	шт	40
6	шприц инъекционный 20,0 мл	1	10	шт	100
7	Октинедерм 250,0 мл	1	26	флакон	1
8	бинт хирургический нестерильный	1	26	шт	7
9	салфетка для обработки инъекционного поля	1	26	шт	50
10	жгут для взятия венозной крови	1	26	шт	1
11	контейнер для использованных игл	1	26	шт	1
12	перчатки медицинские одноразовые	1	26	пара	50
13	бахилы	1	26	пара	30
14	игла-бабочка для в/в инфузий препарата	1	10	шт	30
15	дез. средство для обработки рабочей поверхности, 1 л	1	26	флакон	1
16	маска медицинская одноразовая	1	26	шт	26
17	шапочка медицинская	1	26	шт	26

18	катетер для катетеризации периферических вен (венфлон)	0,2	3	шт	5
19	катетер для катетеризации центральных вен	0,1	1	шт	1
20	стерильная наклейка для центральных и периферических катетеров	0,2	3	шт	5
21	контейнер для сбора мочи	0,4	1	шт	1



Номер пациента:

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА (ИРК)**  
**ИНДУКЦИЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ**

Мед. учреждение: \_\_\_\_\_ № пациента \_\_\_\_\_

ФИО: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Адрес: \_\_\_\_\_

Тел. \_\_\_\_\_

Дата визита

\_\_\_\_\_

Жалобы

\_\_\_\_\_

Объективный статус (изменения с момента предыдущего визита) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

АД: \_\_\_\_\_ Пульс: \_\_\_\_\_ ЧДД: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Вес:

\_\_\_\_\_

Наименование лекарственного препарата:

\_\_\_\_\_

Производилась ли смена торгового наименования лек. препарата (когда, причина):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Однократная доза введения

\_\_\_\_\_

Режим введения препарата

\_\_\_\_\_

Переносимость лечения

\_\_\_\_\_

Нежелательные явления с момента последнего визита

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Отмечались ли эпизоды кровотечений с момента последнего визита

\_\_\_\_\_

Номер пациента:

Если Да – смотри Дневник пациента

---

**ДАнные ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА**

№ п/п	Дата	День лечения	АЧТВ до введения/ через 30 мин, сек	Активность FVIII, % / ингибитор, БЕ						
				до инфузии	через 30 мин	через 2 часа	через 4 часа	через 8 часов	через 12 часов	через 24 часа

Комментарии \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Дата заполнения формы:

Номер пациента:

**ДНЕВНИК ПАЦИЕНТА**

**«Метод лечения, направленный на элиминацию ингибитора  
у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А»**

Номер пациента

Номер пациента:

**«Метод лечения, направленный на элиминацию ингибитора  
у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А»**

Номер пациента:

**Перед заполнением этого дневника внимательно прочтите инструкции.**

**Если Вам непонятна или Вы не уверены в отношении какой-либо части этого дневника, обратитесь к своему врачу.**

**Ответственный за проведение метода: \_\_\_\_\_**

**Номер контактного телефона: \_\_\_\_\_**

***В приведенную ниже таблицу впишите даты всех визитов в рамках исследования.***

***Приносите данный дневник с собой при каждом посещении вашего врача-исследователя.***

**Клинические визиты – время последующих посещений:**

<b>Дата начала ИИТ-терапии</b>	<b>Препарат</b>	<b>Дозировка</b>	<b>Частота приема</b>

Номер пациента:


## ИНСТРУКЦИИ ПО ЗАПОЛНЕНИЮ ДНЕВНИКА

Уважаемый пациент!

Благодарим Вас за участие в этом протоколе.

Дневник является очень важным документом исследования. Он нужен для точного описания того, что с Вами происходит во время Вашего участия в этом исследовании.

Пожалуйста, регистрируйте следующую информацию на соответствующих страницах:

- даты визитов в клинику; номер партии препарата и введенную дозу;
- каждое введение препарата;
- любое кровотечение;
- любое изменение в сопутствующей терапии;
- любые возникшие у Вас нежелательные лекарственные реакции и инфекции.

Это поможет Вашему врачу получить всю важную необходимую информацию.

Потери информации можно избежать, если Вы будете ее регистрировать сразу же после возникновения любого из событий, перечисленных выше.

Не забывайте приносить с собой этот дневник каждый раз, посещая своего врача! Врач-исследователь перенесет всю важную информацию, которую Вы зарегистрировали в этом дневнике, в индивидуальную регистрационную карту.

Ваш врач-исследователь объяснит Вам суть этого исследования и покажет Вам, как заполнять этот дневник. Если у Вас есть вопросы или сомнения,

Номер пациента:

касающиеся этого дневника или исследования, свяжитесь, пожалуйста, со своим врачом-исследователем.

**Внимательно прочтите дневник, чтобы уяснить всю необходимую**

**информацию. Благодарим за помощь!**

Номер пациента:

## ВВЕДЕНИЕ ФАКТОРА VIII

**С**

**До**

Дата введения

       /        /         
(день) (месяц) (год)

       /        /         
(день) (месяц) (год)

Препарат

Введенная доза (МЕ)

\_\_\_\_\_

Номер(а) партии

\_\_\_\_\_

Кратность введения:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ раз

в сутки

в неделю

**С**

**До**

Дата введения

       /        /         
(день) (месяц) (год)

       /        /         
(день) (месяц) (год)

Препарат

Введенная доза (МЕ)

\_\_\_\_\_

Номер(а) партии

\_\_\_\_\_

Кратность введения:

Номер пациента: \_\_\_\_\_  
| | |

\_\_\_\_\_ раз

в сутки

в неделю

---

**С**

**До**

Дата введения

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
(день) (месяц) (год)

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
(день) (месяц) (год)

Препарат

Введенная доза (МЕ)

\_\_\_\_\_

Номер(а) партии

\_\_\_\_\_

Кратность введения:

\_\_\_\_\_ раз

в сутки

в неделю





Номер пациента: |\_\_|

## ИНФЕКЦИИ/НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Отметьте все инфекции/нежелательные лекарственные реакции, возникшие у Вас.

Диагноз или симптом:	Дата начала /_ / -/ / / -/_ / / (день) (месяц) (год) Дата окончания /_ / -/ / / -/_ / / (день) (месяц) (год)
Принимали ли Вы какой-либо препарат для лечения данного состояния?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (если Да, то заполните страницу "Препарат")

Диагноз или симптом:	Дата начала /_ / -/ / / -/_ / / (день) (месяц) (год) Дата окончания /_ / -/ / / -/_ / / (день) (месяц) (год)
Принимали ли Вы какой-либо препарат для лечения данного состояния?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (если Да, то заполните страницу "Препарат")

Диагноз или симптом:	Дата начала /_ / -/ / / -/_ / / (день) (месяц) (год) Дата окончания /_ / -/ / / -/_ / / (день) (месяц) (год)
Принимали ли Вы какой-либо препарат для лечения данного состояния?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (если Да, то заполните страницу "Препарат")

Диагноз или симптом:	Дата начала /_ / -/ / / -/_ / / (день) (месяц) (год) Дата окончания /_ / -/ / / -/_ / / (день) (месяц) (год)
Принимали ли Вы какой-либо препарат для лечения данного состояния?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (если Да, то заполните страницу "Препарат")

<b>Диагноз или симптом:</b>	<b>Дата начала</b> / _ / /- / / / /- / _ / / (день) (месяц) (год) <b>Дата окончания</b> / _ / /- / / / /- / _ / / (день) (месяц) (год)
<b>Принимали ли Вы какой-либо препарат для лечения данного состояния?</b>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (если, Да, то заполните страницу "Препарат")

**Расчет стоимости 1 пациента по протоколу:  
«Метод лечения, направленный на элиминацию ингибитора у пациентов с  
ингибиторной формой гемофилии А»**

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда	93 163,49
2. Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации	70 640,45
3. Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации	
4. Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества)	40 950,99
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	14 332,85
<b>Итого:</b>	<b>204 754,93</b>

Генеральный директор, академик РАН

В.Г. Савченко

01.09.2015

