

## 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 больных хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования</b> |
| 5. Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации  | 100   |
| Руководитель: Туркина Анна Григорьевна  |   |

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 14 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 9 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  
(должность, 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 обработке персональных данных авторов

«11» августа 2015 г.

Я, Туркина Анна Григорьевна,

в дальнейшем Автор, разрешаю обработку и публикацию протокола «Метод лечения больных хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования», 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 согласия:

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

Автор

 (Туркина АГ)

Протокол клинической апробации метода профилактики, лечения, диагностики и реабилитации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата 17.08.2015

**I. Паспортная часть**

**1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод)**

Метод лечения больных хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования

**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 Гематологический научный центр Минздрава Российской Федерации

125167, г.Москва, Новый Зыковский проезд, д.4

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

Туркина Анна Григорьевна,  
доктор медицинских наук, профессор,

заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва

**II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

**4. Аннотация метода**

Стандарты терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в настоящее время предусматривают пожизненную терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), что подразумевает ежедневный прием таблетированных препаратов пациентами вне зависимости от степени и стабильности молекулярного ответа (МО). Лечение и наблюдение за больными проходит в амбулаторных условиях. До недавнего времени вопрос отмены ИТК и наблюдения больных без лечения считался невозможным.

Однако по результатам проводимых в мире исследований, а также нашего собственного опыта (A.G.Turkina et al, Blood, ASH 2014), установлена возможность наблюдения больных ХМЛ с длительным глубоким молекулярным ответом (МО) без терапии ИТК, при контролируемом уровне остаточной популяции лейкоэмических клеток методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР).

Очевидна необходимость смены терапевтических подходов. Ведение больных ХМЛ с глубоким МО без терапии, при регулярном контроле методом количественной ПЦР и своевременном возобновлении терапии при превышении порога, соответствующего большому молекулярному ответу (БМО), не допуская развития клинко-гематологического рецидива заболевания является перспективным инновационным подходом, осуществить который возможно в рамках клинической апробации.

За счет возможности наблюдения без терапии ожидается, что данный подход позволит получить значительную экономию средств, затраченных на лечение и снизить финансовую нагрузку на бюджет здравоохранения. Ожидается также улучшение качества жизни больных за счет элиминации побочных эффектов терапии ИТК, которые возникают при постоянном длительном приеме препаратов.

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

Возможность ведения больных ХМЛ в глубокой ремиссии без лечения могли бы способствовать устранению побочных эффектов длительной терапии, которые наблюдаются у значительной части пациентов, минимизировать взаимодействия между препаратами, расширить возможности медико-социальной адаптации пациентов, включая вопросы планирования семьи, ведения беременности без воздействия ИТК.

Изменение стратегии ведения больных ХМЛ от принятого в настоящее время стандарта пожизненной терапии до безопасного контролируемого прерывания-возобновления лечения по результатам мониторинга минимальной остаточной болезни даст возможность прекращения терапии у значительной (до 40%) доли пациентов, соответствующим критериям включения в данное исследование.

Важным фактором является также фармакоэкономический эффект от экономии средств, затраченных на лечение. По предварительной фармакоэкономической оценке, использование методики ведения ремиссии ХМЛ без лечения позволит снизить бюджетные расходы до 5,24 миллиардов рублей в год. Общая экономия затрат на диагностику и лечение ХМЛ в течение 2015-2020 гг. в Российской Федерации может составить около 3,7 миллиардов рублей с удовлетворительными показателями стоимости-эффективности (В.А.Шуваев и соавторы, Гематология и трансфузиология, 2015).

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

Изменение стратегии ведения больных ХМЛ от принятого в настоящее время стандарта пожизненной терапии ИТК до безопасного контролируемого прерывания-возобновления ИТК по результатам мониторинга минимальной остаточной болезни – уровня экспрессии BCR-ABL по данным количественной ПЦР.

В отличие от существующих протоколов, основанных на пожизненном приеме препаратов, планируется разработать критерии безопасной контролируемой отмены постоянной терапии ИТК и протокол ведения больных после отмены приема препарата. В ходе исследования предполагается также клинических и биологических особенностей, определяющих сохранение глубокого и большого молекулярного ответа (БМО и МО4) после прекращения приема ИТК: уровень молекулярного ответа и его стабильность, и формировании на основе этого изучения групп риска.

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

Потенциальным риском применения метода является развитие клинического рецидива заболевания при переходе от постоянного воздействия на опухолевый клон при пожизненной терапии к прерывистому воздействию. Однако во всех проведенных ранее исследованиях в период прерывания лечения не отмечено развития клинико-гематологических рецидивов, при условии тщательного контроля методом

количественной ПЦР и своевременном возобновлении лечения при молекулярном рецидиве.

В нескольких клинических исследованиях представлена информация о частоте успешной отмены терапии ИТК иматиниба у больных с длительным и стабильным глубоким молекулярным ответом (МО), определяемым как МО4 и более (Mahon et al 2010; Ross et al 2012; Goh et al 2011; Matsuki et al 2011; Rousselot et al 2011; Lee et al 2012; Rousselot et al 2012). Есть также данные об успешной отмене ИТК второго поколения (ИТК2) нилотиниба и дазатиниба: выживаемость без потери большого МО (БМО) составила 59,6% через 12 месяцев после отмены лечения и 57,4% после 24 месяцев (Rea et al ASH 2014). Во всех исследованиях отмечено, что молекулярные рецидивы происходили в основном, на первом году наблюдения после отмены терапии и были обратимы. При возобновлении лечения ИТК у пациентов отмечалось восстановление достигнутой ранее ремиссии.

Установлено, что уровень BCR-ABL 0,1% (большой молекулярный ответ) является безопасным порогом для возобновления терапии ИТК и может служить критерием молекулярного рецидива. Поскольку молекулярные рецидивы (BCR-ABL>0,1%) наблюдались у большинства пациентов в первые 6-8 месяцев после отмены ИТК, существует особая необходимость ежемесячного мониторинга остаточной популяции лейкозных клеток методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ранних сроках отмены терапии. При дальнейшем мониторинге молекулярные рецидивы развивались в единичных случаях, поэтому частота мониторинга после этого срока при отмене терапии может быть реже, но должна оставаться регулярной, так как нельзя исключить развития поздних молекулярных рецидивов.

При возникновении гематологического рецидива без предшествующего молекулярного, вопрос о возможности продолжения исследования будет решаться наблюдательным комитетом по безопасности исследования.

#### **8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор).**

Mahon F.-X. et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(11): 1029-1035. *Импакт фактор* 24,725

Rousselot P. et al Loss of Major Molecular Response As a Trigger for Restarting Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients With Chronic-Phase Chronic Myelogenous Leukemia Who Have Stopped Imatinib After Durable Undetectable Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(5): 424-430. *Импакт фактор* 18,04

Takahashi N. et al Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012; 97(6): 903-906. *Импакт фактор* 5,93

Rea D. et al, Dasatinib or Nilotinib Discontinuation in Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients (pts) with Durably Undetectable BCR-ABL Transcripts: Interim Analysis of the STOP 2G-TKI Study with a Minimum Follow-up of 12 Months – on Behalf of the French CML Group *Filmc.Blood. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9. 2014: Abstract 811. Импакт фактор* 9,06

Mahon F-X et al Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia : The EURO-SKI study. *Blood. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9.2014*: Abstract 151. *Импакт фактор 9,06*

Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы *Терапевтический Архив. 2013; (7): 4-9. Импакт фактор 0,756*

Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М. и соавт. Фармакоэкономическое моделирование таргетной терапии хронического миелолейкоза при ведении ремиссии без терапии. *Онкогематология 2014; (3): 16-24. Импакт фактор 0,348*

Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и соавт. Возможность прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных с хроническим миелолейкозом. *Гематология и трансфузиология.2014; 59(1): 70 Импакт фактор 0,295*

## **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода**

Исследование планируется проводить в соответствии с протоколом клинической апробации, подлежащей клинической практике и нормативными требованиями. Протокол исследования рассмотрен и утвержден Проблемной комиссией ФГБУ ГНЦ МЗ РФ от 18 марта 2015 г., Ученым советом от 31.03.2015 г., одобрен Локальным Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (29.04.2015 г.)

## **III. Цели и задачи клинической апробации**

### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации**

#### **Цель**

Разработать схему безопасного ведения больных ХМЛ с глубокой ремиссией без терапии и оценить вероятность сохранения глубокой молекулярной ремиссии (глубокого молекулярного ответа МО4 и МО4.5) у после прекращения терапии ИТК

#### **Задачи**

1. Оценка общей выживаемости, вероятности прогрессирования и вероятности возобновления приема ИТК без предшествующего молекулярного рецидива

2. Установление клинических и биологических особенностей, определяющих сохранение глубокого и большого молекулярного ответа (БМО и МО4) после прекращения приема ИТК: уровень молекулярного ответа и его стабильность, группа риска на момент диагноза, длительность приема ИТК

3. Оценка времени до восстановления МО4 при возобновлении лечения после молекулярного рецидива

4. Оценка динамики качества жизни после отмены ИТК

5. Оценка медико-экономических последствий: социально-экономического эффекта формирования групп пациентов с возможностью отмены пожизненного приема препаратов ИТК и эффективности протокола ведения таких больных

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Полученные в многоцентровых проспективных исследованиях данные по частоте успешной отмены терапии ИТК иматиниба до 40% у больных с длительным и стабильным глубоким МО (Mahon et al 2010; Ross et al 2012; Goh et al 2011; Matsuki et al 2011; Rousselot et al 2011; Lee et al 2012; Rousselot et al 2012) являются научно обоснованными. Данные об успешной отмене ИТК второго поколения (ИТК2) нилотиниба и дазатиниба, включающие в себя выживаемость без потери большого молекулярного ответа (БМО) 57,4% после 24 месяцев наблюдения (Rea et al ASH 2014) также подтверждают возможность отмены ИТК второго поколения.

Во всех исследованиях отмечено, что молекулярные рецидивы происходили в основном, на первом году наблюдения после отмены терапии и были обратимы. Обратимость молекулярных рецидивов (превышение уровня BCR-ABL $>0,1\%$ ) при возобновлении лечения определяет безопасный порог, при превышении которого показано возобновление лечения ИТК. При возобновлении лечения ИТК у пациентов отмечалось восстановление достигнутой ранее ремиссии.

#### 12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Основной показатель: Выживаемость без молекулярного рецидива после отмены ИТК. Молекулярным рецидивом считают утрату БМО - однократное повышение уровня транскрипта BCR-ABL1  $> 0,1\%$

Дополнительные показатели:

1. Выживаемость без прогрессии и общая выживаемость, вероятность возобновления приема ИТК без предшествующего молекулярного рецидива
2. Клиническая и лабораторная характеристика больных с сохраняющимся БМО и МО4
3. Доля больных с сохраняющимся МО4 и МО4,5
4. Анализ времени до восстановления МО4 после утраты БМО
5. Качество жизни у больных, прекративших прием ИТК
6. Сэкономленные благодаря прекращению терапии средства, с учетом необходимости регулярного молекулярного мониторинга остаточной популяции опухолевых клеток

#### 12.2. Описание дизайна клинической апробации

##### *Этапы и процедуры включения в исследование и скрининг*

Больные ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (МО4 и более), длительностью  $\geq 24$  мес, которые получали ИТК не менее 3 лет, могут быть включены в исследование, после подписания информированного согласия.

Наблюдение без терапии под контролем ПЦР возможно после подтверждения МО4 в центральной лаборатории ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (Москва) или РосНИИГТ (Санкт-Петербург).

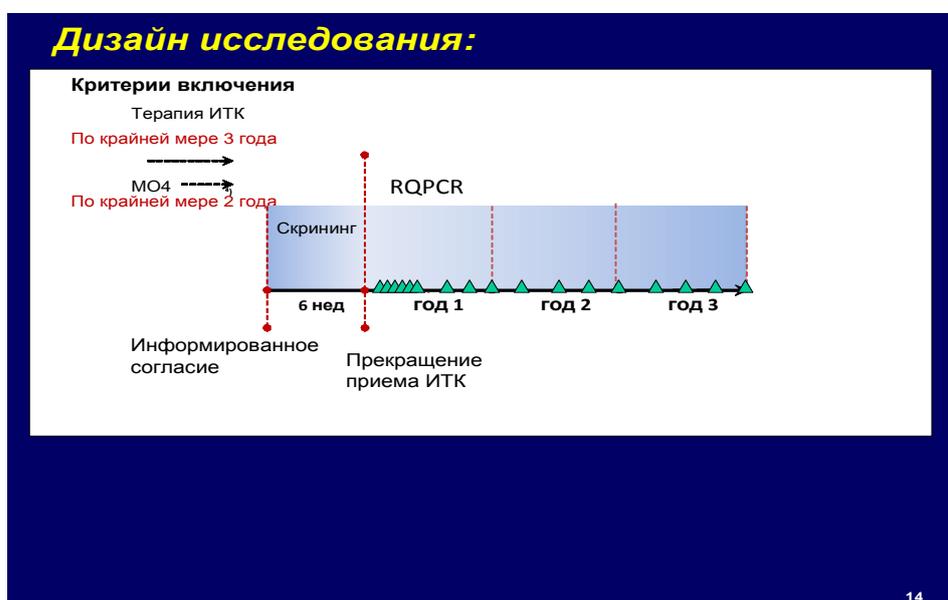
Исходное состояние больного оценивается не более, чем за 6 нед до прекращения приема ИТК и содержит следующую информацию:

- анамнез болезни: дата диагноза, пол, возраст; показатели, необходимые для расчета группы риска по шкалам ГНЦ, Sokal, EURO и EUTOS, данные первичного цитогенетического исследования и тип транскрипта BCR-ABL, лечение (длительность, препарат, доза, показания для этой дозы и изменений лечения), дата получения полного цитогенетического ответа (ПЦО), БМО и МО4
- Количественная оценка уровня транскрипта BCR-ABL в центральной лаборатории
- Общий анализ крови
- Данные физикального исследования
- Опросник качества жизни

Количественная ПЦР для определения уровня BCR-ABL выполняется в центральной лаборатории перед включением в исследование. Дата прекращения приема ИТК устанавливается при получении результатов анализа.

### **Наблюдение без терапии**

- Клиническая оценка производится каждые 3 мес и состоит из клинического обследования, регистрации происшедших событий и лечения с момента последнего визита.
- Контроль остаточной болезни (количественная оценка уровня транскрипта BCR-ABL в крови клетках) и общий анализ крови производится ежемесячно в первые 6 мес, каждые 2 месяца в месяцы 7—12 и каждые 3 мес, начиная со второго года наблюдения
- В отсутствие молекулярного рецидива исследование костного мозга и цитогенетические исследования не проводятся, за исключением решения лечащего врача в особых случаях (решение о дополнительной оценке лейкомиического клона)
- Во время планируемых визитов больные будут заполнять краткие опросники качества жизни в течение всего 1-го года наблюдения ( на 3, 6, 9 и 12 мес. наблюдения).
- Планируемая длительность наблюдения 3 года.



**Рисунок 1** Блок-схема процедур исследования при наблюдении без терапии под контролем количественной ПЦР (RQ PCR)

Данные будут фиксироваться в электронной базе данных

### 12.3. Описание апробируемого метода, инструкции по его проведению

Пациенты с длительным стабильным глубоким молекулярным ответом МО4 (уровень BCR-ABL 0,01% и менее), соответствующие критериям включения в исследование, после подписания информированного согласия будут включены в протокол.

**Глубокий молекулярный ответ** будет верифицирован в центральной лаборатории. При подтверждении МО4 пациенты будут включены в фазу наблюдения без терапии, у них будет выполняться молекулярный мониторинг методом ПЦР. При возникновении молекулярного рецидива будет возобновлена терапия прежним ИТК. В отдельных случаях, по результатам коллегиального решения, могут обсуждаться альтернативные методы терапии.

Определения *глубокого молекулярного ответа* и *большого молекулярного ответа* (БМО) представлены в таблице 1

Таблица 1. Виды молекулярного ответа при терапии хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ

Вид ответа	Определение	
Большой молекулярный ответ - БМО (МО3)	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ и $>0,01\%$ по международной шкале (IS)	
Глубокий молекулярный ответ	МО4	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,01$ и $>0,0032\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень $BCR-ABL$ при количестве $ABL \geq 1,0 \times 10^4$
	МО4,5 <sup>5</sup>	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ и $>0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень $BCR-ABL$ при количестве $ABL \geq 3,2 \times 10^4$
	МО5	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,001\%$ по

		международной шкале (IS) или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL</i> при количестве <i>ABL</i> $\geq 1,0 \times 10^5$
--	--	---

### ***Определение молекулярного рецидива***

Молекулярным рецидивом считают утрату БМО (*BCR-ABL* > 0,1% однократно). Утрата гематологического ответа либо признаки фазы акселерации или бластного криза автоматически расцениваются как рецидив и требуют немедленного возобновления приема ИТК. В этом случае следует немедленно поставить в известность основного исследователя и комиссию по безопасности исследования.

При молекулярном рецидиве после прекращения приема ИТК следует провести следующие исследования:

- Клиническое обследование
- Общий анализ крови
- Миелограмма и цитогенетическое исследование (при *BCR-ABL* > 1%)
- Поиск мутаций киназного домена *BCR-ABL* (при *BCR-ABL* > 1%)

### ***Действия в случае молекулярного рецидива***

- При молекулярном рецидиве (см. определение выше), прием ИТК возобновляют как можно раньше. Больной наблюдается до повторного достижения МО4 плюс 6 мес, после чего исключается из исследования. Собирают сведения о дате рецидива, лабораторные данные на этот момент (гематологическое, цитогенетическое и молекулярное исследования)
- Возобновляемое лечение включает прежний ИТК. Больной возобновляет прием ИТК по месту жительства (в рамках программы 7 нозологий). В случае, когда показаны другие методы терапии, решение будет приниматься коллегиально.
- Больные с молекулярными рецидивами должны наблюдаться исследователем каждые 3 мес до повторного достижения МО4 плюс 6 мес. Сведения об их лечении, его последующих изменениях, их причинах и ответе на терапию должны фиксироваться в карте пациента и в электронной базе данных.
- Молекулярные исследования должны проводиться в центральной лаборатории до окончания исследования
- Оценку качества жизни следует провести как можно ближе к моменту молекулярного рецидива

### ***Досрочное прекращение исследования***

В случае гематологического рецидива или развития фазы акселерации или бластного криза без предшествующего молекулярного рецидива включение в исследование новых больных будет приостановлено до принятия соответствующего решения. Решение о продолжении исследования будет обсуждено наблюдательным комитетом по безопасности исследования

Частота прогрессирования по данным последних исследований составляет примерно 2% в год в первые 2 года лечения, после чего снижается. Если частота прогрессирования по данным промежуточного анализа превысит 2% в год, исследование будет прекращено (Hehlmann et al. 2011; Preudhomme et al. 2010; Simonsson et al. 2011).

Согласно информированному согласию, пациенты могут принять решение о

выходе из исследования, при обязательном извещении о своем решении лечащего врача.

Исследователи могут прекратить участие в исследовании с обязательным своевременным оповещением Главного исследователя.

#### ***Сообщения о серьезных нежелательных явлениях/побочных эффектах***

О любом больном с признаками прогрессирования болезни (утрата БМО, ПЦО и гематологического ответа, либо переход в фазу акселерации или бластный криз) в ходе исследования или в период наблюдения после возобновления приема ИТК следует сообщать основному исследователю **в первые сутки** наблюдения или немедленно в случае смерти или угрозы для жизни больного по телефону, факсу или электронной почте в виде стандартной формы

**Главный исследователь:** Туркина Анна Григорьевна

Ответственный исполнитель: Чельшева Екатерина Юрьевна

ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ,

г. Москва, 125167, Новый Зыковский пр., д.4.

тел. +7-495-612-44-02, e-mail [turkianna@yandex.ru](mailto:turkianna@yandex.ru)

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

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации и период наблюдения после отмены терапии - 3 года. При молекулярном рецидиве прием ИТК возобновляют как можно раньше. Сведения о пациентах с молекулярным рецидивом будут собираться до повторного достижения МО4 плюс еще 6 месяцев.

**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 15.1 настоящего Протокола.**

Перечень данных, регистрируемых в индивидуальной регистрационной карте (ИРК), которая будет представлять собой электронную базу данных – **в Приложении 2 – ИРК**

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

#### **13. Критерии включения пациентов.**

1. ХМЛ, хроническая фаза, на терапии ИТК в качестве первой или второй линии лечения

2. Возраст более 18 лет

3. Длительность приема ИТК до включения в исследование не менее 3 лет

4. Молекулярный ответ 4 (МО4) определяемый как уровень транскрипта  $\leq 0,01\%$  IS либо как отрицательный результат - отсутствие определяемого транскрипта при  $\geq 10\ 000$  копий ABL не менее 2 лет; не менее 3 исследований с МО4 за последний

год ( $\pm 2$  месяца) перед включением в исследование и ни одного результата ПЦР с уровнем транскрипта  $> 0,01\%$  за тот же период

5. До включения в исследования МО4 должен быть подтвержден в центральной лаборатории (ЦЛ) Москвы (ФГБУ ГНЦ) или Санкт-Петербурга (РосНИИГТ)

6. Наличие данных и документации о терапии, предшествовавшей включению в исследование

7. Женщины, способные к деторождению, включаются в исследование только при условии использования эффективных методов контрацепции

8. Известный статус (включая Sokal, EURO-Score) на момент диагностики

#### **14. Критерии не включения пациентов**

1. Возраст моложе 18 лет

2. Стационарные больные, не способные дать письменное информированное согласие

3. Недееспособность или невозможность распоряжаться собой

4. Планируемая или проведенная ранее трансплантация аллогенных стволовых клеток

#### **15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода), а также процедуры, определяющие:**

а) когда и как исключать пациентов из клинической апробации;

##### *Досрочное прекращение исследования*

В случае гематологического рецидива или развития фазы акселерации или бластного криза без предшествующего молекулярного рецидива включение в исследование новых больных будет приостановлено до принятия соответствующего решения. Решение о продолжении исследования будет обсуждено наблюдательным комитетом по безопасности исследования. Если частота прогрессирования по данным промежуточного анализа превысит 2% в год, исследование будет прекращено.

Согласно информированному согласию, пациенты могут принять решение о выходе из исследования, при обязательном извещении о своем решении лечащего врача.

Исследователи могут прекратить участие в исследовании с обязательным своевременным оповещением Главного исследователя.

**б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам;**

При молекулярном рецидиве (см. определение выше), прием ИТК возобновляют как можно раньше. Больной наблюдается до повторного достижения МО4 плюс 6 мес, после чего исключается из исследования. Собирают сведения о дате рецидива, лабораторные данные на этот момент (гематологическое, цитогенетическое и молекулярное исследования)

**в) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической апробации метода.**

Больные с молекулярными рецидивами должны наблюдаться исследователем каждые 3 мес до повторного достижения МО4 плюс 6 мес. Сведения об их лечении, его последующих изменениях, их причинах и ответе на терапию должны фиксироваться в

карте пациента и в электронной базе данных.

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

### 16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Медицинская помощь, профиль – гематологический, будет оказана амбулаторно. В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ отбор пациентов с ХМЛ, соответствующих критериям включения в анализ, сбор и анализ клинической информации, мониторинг состояния пациентов при отмене терапии, забор образцов крови и костного мозга для последующего анализа будет выполняться на базе научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, научно-клинического отделения стандартизации методов лечения. Анализ экспрессии *BCR-ABL* будет выполняться в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени в лаборатории молекулярной онкологии. Анализ полученных результатов будет оцениваться совместно с информационно-аналитическим отделом ФГБУ ГНЦ МЗ РФ.

### 17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

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

Планируется наблюдение без применения лекарственных препаратов, (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб), которые больные ХМЛ получали до включения в протокол. Планируется контроль уровня *BCR-ABL* методом количественной ПЦР в периферической крови, а также данных общего клинического анализа крови, биохимических параметров крови; контроль симптомов, оценка качества жизни пациентов. При молекулярном рецидиве будет выполняться возобновление терапии прежним ИТК, за исключением случаев токсичности терапии ИТК, когда может выполняться их смена.

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности

Параметры эффективности применяемой схемы определяются в соответствии с обозначенными целями и задачами исследования включают в себя:

- 1) вероятность сохранения глубокой молекулярной ремиссии (глубокого молекулярного ответа МО4 и МО4.5) после прекращения приема ИТК
- 2) оценку общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и вероятности возобновления приема ИТК без предшествующего молекулярного рецидива
- 3) оценку времени до восстановления МО4 при возобновлении лечения после молекулярного рецидива
- 4) оценку качества жизни больных после отмены ИТК
- 5) оценку медико-экономических последствий отмены ИТК и объем сэкономленных средств

## 20. Перечень критериев дополнительной ценности

нет

## 21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности.

Регистрация и оценка параметров эффективности, в соответствии с обозначенными целями и задачами исследования, будет производиться совместно с информационно-аналитической группой ФГБУ ГНЦ МЗ РФ не реже 1 раза в год. Результаты промежуточного и окончательного анализа планируется представлять в отчетах, докладах, публикациях.

## VIII. Статистика

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

Первичными конечными точками является выживаемость без потери БМО и ПЦО через 6 месяцев после прекращения терапии иматинибом. Расчет оценок выживаемости осуществляется методом Каплана –Майера. Начальной точкой является дата прекращения терапии, в случае возобновления терапии до развития рецидива, данные цензурируются датой возобновления лечения. Вероятность рецидива будет рассчитана с использованием функции кумулятивной инцидентности, где возобновление терапии без потери БМО расценивается как конкурирующий риск. Пороговый уровень статистической значимости 0.05.

Для контроля процесса прохождения исследования, качества и полноты данных, возможных отклонений от плана проведения исследования, проведения промежуточных и окончательного статистического анализа планируется взаимодействие научно-клинической группой и информационно-аналитической групп участников исследования.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

Расчет объема выборки не менее 100 человек сделан исходя из следующих предпосылок.

Нулевая гипотеза сформулирована в терминах гарантированных верхних оценок вероятности основного неблагоприятного события - потери полного цитогенетического ответа (ПЦО). Ожидаемая вероятность неблагоприятного события за срок в 2 года принята не более 1%. Верхний гарантированный порог для оценки этой вероятности 2%. То есть нулевая гипотеза заключается в том, что вероятность неблагоприятного исхода не более 2%.

При уровне значимости, равным 0.05, мощности вывода, равной 0.8, расчетный объем выборки - не менее 82 больных.

Исходя из этого, а также с учетом необходимости получения оценок для других целевых параметров планируемый объем составит не менее 100 больных за 2 года включения в исследование.

## IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Применен метод сравнительного анализа.

Обеспечение дорогостоящими препаратами ИТК проводится в рамках Федеральной программы «7 нозологий». Лечение ингибиторами тирозинкиназ проводится амбулаторно. Стоимость амбулаторного лечения одного больного ХМЛ составляет от 50 000 до 180 000 рублей в месяц, т.е. в год для лечения 100 больных потребуется от 60 до 216 млн рублей.

При отмене лечения у 100 больных и вероятности сохранения ремиссии около 40-50 % приблизительно половина больных возобновит прием препаратов. Учитывая, что вероятность потери ответа по месяцам в первые 6 месяцев распределяется равномерно, можно считать, что еще 25% больных не будут принимать препарат в течение полугода. При этом на дополнительные затраты, контроль безопасности ведения ремиссии без лечения на 100 больных потребуются затраты на ежемесячный ПЦР анализ, консультации врача, выполнения общего анализа крови. По предварительной оценке, дополнительные исследования (цитогенетический анализ костного мозга) могут потребоваться единичным пациентам за весь срок наблюдения, при потере цитогенетического ответа (не более 1% всех больных).

По предварительной оценке, финансовые затраты на проведение запланированных по протоколу исследований для выполнения мониторинга у расчетного числа больных (100 пациентов) в течение трех лет составляют около 5 млн рублей (ежемесячный ПЦР анализ). Однако экономия затрат будет достигаться за счет отсутствия применения дорогостоящих видов терапии (ИТК), стоимость которых значительно превышает затраты на мониторинг больных без терапии. В целом экономия затрат на дорогостоящие препараты при ведении ремиссии без лечения составит от 6,5 до 23,5 млн. рублей

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Приложение 1.1. Перечень медицинских услуг, используемых при методе **"Клиническая апробация метода лечения больных хроническим миелолейкозом с глубокой ремиссией, включающего в себя наблюдение без терапии ингибиторами тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования"** у взрослых пациентов при амбулаторно-поликлинической помощи, при плановом наблюдении в течение 3 лет

код услуги	Наименование услуги по реестру	Частота предоставления	Кратность применения
В01.005.001	прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	0,99	1
В01.005.002	прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	0,99	17

A09.05.204.002	количественное исследование уровня тирозинкиназы bcr-abl (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22 хромосоме и гена тирозинкиназы Абельсона на 9 хромосоме) в крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени	0,99	18
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,99	13
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	0,99	6
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,99	18
A12.05.013	цитогенетическое исследование (кариотип)	0,01	3
A11.05.002	получение препарата костного мозга методом пункции	0,01	3

## **Индивидуальная регистрационная карта**

### **участника исследования**

## **Информационная структура базы данных по исследованию**

**Метод лечения больных хроническим миелолейкозом с  
глубокой молекулярной ремиссией без воздействия  
ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-  
генетических методов исследования**

Название поля	Тип поля	Описание	Комментарий
<b>Регистрационные данные</b>			
КОД пациента	text	ФИОДДММГГГГ	Формируется автоматически при заполнение регистрационной карты (ФИОДДММГГГГ/01-двойник)
Фамилия	text		Кириллица, первая заглавная автоматически
Имя	text		Кириллица, первая заглавная автоматически
Отчество	text		Кириллица, первая заглавная автоматически
Дата рождения	dd.mm.yyyy		
Пол	catalog	мужской, женский	
Регион	catalog	выбор из каталога	Приложение каталоги "Регион"
Город	text		
Адрес	text		
Контактная информация	text		
<b>Демография</b>			
Семейное положение	catalog	Женат/замужем, никогда не был женат/замужем, разведен, вдовец/вдова	
Раса	catalog	европеоидная, негроидная, монголоидная, австралоидная	
Курение	catalog	курит, никогда не курил, бросил	
Образование	catalog	нет, среднее, высшее	
Рост	text	см	Только числовой формат, все, кроме 0
Вес	text	кг	Только числовой формат, все, кроме 0
Число сиблингов	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
<b>Центр наблюдения</b>			
Аккаунт	catalog	выбор из каталога	Приложение каталоги "Аккаунт"

Лечебное учреждение	catalog	выбор из каталога	Приложение каталоги "Лечебное учреждение", привязано к аккаунту
№ амбулаторной карты/истории болезни	text		
Доктор	catalog	выбор из каталога	Приложение каталоги "Доктор", привязано к Лечебное учреждение
Диагноз			
Дата диагноза	dd.mm.yyyy		При первичном заполнении автоматически по первой дате любого анализа
Фаза на дату диагноза	catalog	ХФ, ФА, БК миелоидный, БК лимфоидный, БК без уточнения направленности	
Изменение фазы	catalog	нет (по умолчанию), ХФ, ФА, БК миелоидный, БК лимфоидный, БК без уточнения направленности	
Текущая фаза	catalog	ХФ, ФА, БК миелоидный, БК лимфоидный, БК без уточнения направленности	заполняется автоматически
Дата изменения фазы	dd.mm.yyyy		Активно при выборе любого параметра из графы изменение фазы
Текущий статус	catalog	Жив (по умолчанию), умер	если умер, обязательное поле для заполнения "дата смерти", "причина смерти"
дата смерти	dd.mm.yyyy		
причина смерти	catalog	прогрессия основного заболевания, другие причины (указать)	если другие причины, то обязательно для заполнения текстовое поле "указать причину"
Возраст на дату диагноза	text		высчитывается автоматически

Группа риска Sokal	catalog	1,2,3	высчитывается автоматически по алгоритму (если недостаточно данных, то индикация "недостаточно данных")
Группа риска Euro	catalog	1,2,3	высчитывается автоматически по алгоритму
Группа риска EUTOS	catalog	1,2,3	высчитывается автоматически по алгоритму
Информирование согласие			
Признак подписания информированного согласия	catalog	да, нет	
Дата подписания информированного согласия	dd.mm.yyyy		Активно при выборе "Да" признак подписания ИС
Соответствие критериям включения			
ХМЛ, хроническая фаза, на терапии ИТК в качестве первой или второй линии лечения	text	да, нет	
Возраст более 18 лет	text	да, нет	высчитывается автоматически
Длительность приема ИТК до включения в исследование не менее 3 лет	text	да, нет	высчитывается автоматически
Стабильный глубокий молекулярный ответ не менее 2 лет, подтвержденный трижды в течение последнего года наблюдения	text	да, нет	высчитывается автоматически
Верификация глубокого ответа стандартизированной лабораторией	text	да, нет	
Наличие подтверждающей историю заболевания медицинской документации (в том числе данных о группах риска в дебюте заболевания)	text	да, нет	

Согласие с использованием эффективных средств контрацепции	text	да, нет	
Отчет по исследованию			
Дата прекращения терапии	dd.mm.yyyy		
Возобновление терапии	text	да, нет	
Дата возобновления терапии	dd.mm.yyyy		активна в случае "да"
Причина возобновления терапии	text	1-молекулярный рецидив, 2-другая причина	
Дата потери молекулярного ответа	dd.mm.yyyy		активна в случае "1"
Срок до потери молекулярного ответа	text		в днях
Срок до возобновления терапии	text		в днях
Проводился ли цитогенетический мониторинг?	text	да, нет	
Дата цитогенетического исследования	dd.mm.yyyy		активна в случае "да"
Потеря цитогенетического ответа	text	да, нет	
Восстановление молекулярного ответа после возобновления терапии	text	да, нет	активно в случае возобновления терапии после молекулярного рецидива
Дата восстановления молекулярного ответа	dd.mm.yyyy		
Нежелательные явления после прекращения терапии	text	да, нет	
Тип нежелательного явления	text	catalog	активно если "да", заполняется в ленте НЯ
Степень НЯ	text	catalog	заполняется в ленте НЯ
Лента лабораторных исследований и клинического статуса			
Клинический статус			
Дата анализа	dd.mm.yyyy		
Наличие клинических симптомов	catalog	да,нет	
Экстрамедуллярное поражение	catalog	да,нет	
Размер селезёнки ниже уровня реберной дуги, см	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0

Размер (длинник) селезенки по результатам УЗИ, см	text		Только числовой формат, все, кроме 0
Размер печени ниже уровня реберной дуги, см	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Сопутствующие заболевания	catalog		Выбор из каталога "МКБ10", не более 5
Сопутствующая терапия (химич. название лекарства только для хронических состояний, только если есть изменения)	text		Кириллица
Статус активности ECOG	catalog	0,1,2,3,4	
Вес, кг	text		Только числовой формат, все, кроме 0
<b>Кровь</b>			
Дата анализа	dd.mm.yyyy		
Гемоглобин, г/л	text		Только числовой формат, все, кроме 0
Гематокрит, %	text		Только числовой формат, все, кроме 0
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	text		Только числовой формат, все, кроме 0
Ретикулоциты, %	text		Только числовой формат, все, кроме 0
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	text		Только числовой формат, все, кроме 0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	text		Только числовой формат, все, кроме 0
Бласты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Промиелоциты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Миелоциты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Метамиелоциты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Палочкоядерные, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Сегментоядерные, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Базофилы, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Эозинофилы, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Моноциты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Лимфоциты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
<b>Костный мозг</b>			

Дата анализа	dd.mm.yyyy		
Бласты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Промиелоциты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Базофилы, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Эозинофилы, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Моноциты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Лимфоциты, %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Клеточность	catalog	норма, снижена, повышена	
Цитогенетическое исследование			
Дата анализа	dd.mm.yyyy		
Проводилось ли стандартное цитогенетическое исследование	catalog	да,нет, нет митозов, не результативно	
Число проанализированных метафаз	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
% Ph-позитивных метафаз	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Проводилось ли FISH исследование?	catalog	да,нет	
Число проанализированных ядер	text		
% bcr/abl+ ядер	text		
Наличие аномального распределения сигнала	catalog	да,нет	
Наличие дополнительных хромосомных aberrаций в Ph+ клетках	catalog	да,нет	
Наличие дополнительных хромосомных aberrаций в Ph- клетках	catalog	да,нет	
Кариотип	text		
Молекулярное исследование			
Дата анализа	dd.mm.yyyy		
Выполнялся ли количественный анализ ПЦР	catalog	да,нет	
Тип контрольного гена	catalog	ABL, Beta2micro, Gus, BCR	
Число копий BCR-ABL	text		Только числовой

			формат, все, в т.ч. и 0
Уровень экспрессии BCR-ABL (IS), %	text		Только числовой формат, все, в т.ч. и 0
Выполнялся ли качественный анализ ПЦР	catalog	да,нет	
Тип транскрипта	catalog	P210 "b2a2", P210 "b3a2", p190, p230	
Результат	catalog	положительный, отрицательный	
Выполнялся ли анализ на мутации гена BCRABL	catalog	да,нет	
Найдены мутации в гене BCRABL	catalog	да,нет	
Результат (какая мутация)	catalog		Выбор из каталога "мутации"
Комментарии	text		
<b>Лента терапии</b>			
Дата начала терапии	dd.mm.yyyy		
Дата окончания терапии	dd.mm.yyyy		
Международное название препарата	catalog		Выбор из каталога "терапия ХМЛ"
Торговое название препарата	catalog		каталог "Торговое название" привязан к каталогу "терапия ХМЛ"
Дозировка препарата	catalog		каталог "Дозировка" привязан к каталогу "терапия ХМЛ"
Перерыв в приеме препарата	catalog	да, нет	
Дата начала перерыва	dd.mm.yyyy	перерыв автоматически разбивает лечение	
Дата окончания перерыва	dd.mm.yyyy	перерыв автоматически разбивает лечение	
Суммарная длительность терапии	в месяцах	по каждому препарату с учетом перерывов	высчитывается автоматически
Комментарии	text		
<b>Лента нежелательных явлений</b>			
Дата начала НЯ	dd.mm.yyyy		
Дата окончания НЯ	dd.mm.yyyy		
Нежелательное явление	catalog		Выбор из каталога "нежелательные явления"
Серьезное НЯ	catalog	да, нет	

Степень тяжести по СТС	catalog	1 , 2, 3, 4 степени	
Исход	catalog		Выбор из каталога "Исход НЯ"
Связь с ИТК	catalog	да, нет	
комментарии	text		

**Расчет стоимости 1 пациента по протоколу:  
«Метод лечения больных хроническим миелолейкозом с глубокой  
молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ  
под контролем молекулярно-генетических методов исследования»**

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	46 046,64
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи	34 914,48
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	20 240,28
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	7 084,10
<b>Итого:</b>	<b>101 201,40</b>

Генеральный директор, академик РАН



В.Г. Савченко

01.09.2015