

2018-30-14

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел +7 (495) 612-21-23 факс +7 (495) 612-42-52 E-mail: director@blood.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Повышение эффективности индукционной терапии для пациентов с Макроглобулинемией Вальденстрема - применение ингибитора тирозинкиназы Брутона в комбинации с иммунохимиотерапией»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 15 пациентов, в том числе: в 2018 г. – 3 пациента, в 2019 – 6 пациентов, в 2020 – 6 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 18 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 В. Г.

Должность, ф.и.о., подпись

2018-30-14

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

**«Повышение эффективности индукционной терапии для пациентов с
Макроглобулинемией Вальденстрема - применение ингибитора
тирозинкиназы Брутона в комбинации с иммунохимиотерапией»**

Идентификационный № _____

Дата « 20 » февраля 2018 г.

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). «Повышение эффективности индукционной терапии для пациентов с Макроглобулинемией Вальденстрема - применение ингибитора тирозинкиназы Брутона в комбинации с иммунохимиотерапией»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации). Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4

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

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

2. Звонков Евгений Евгеньевич, заведующий отделением интенсивной и высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром.

3. Грачёв Александр Евгеньевич, врач – гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационаром.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – индолентное лимфопролиферативное заболевание, которое имеет рецидивирующее течение и в настоящее время признано неизлечимым. (МВ) – лимфома характеризующаяся лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга и секрецией моноклонального IgM.

Основные классы лекарственных препаратов используемых при МВ включают моноклональные антитела, алкилирующие агенты, аналоги пуринов, ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы.

При использовании максимально эффективных схем терапии общий ответ на лечение составляет от 70% до 96%, однако частота достижения полного ответа (ПО) или очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) крайне мала – всего 5-13%. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости оценивались в среднем на протяжении 2 лет и составляли 60% и 75% соответственно, по данным различных исследовательских групп [1]. Прогрессия заболевания, а значит и продолжение ПХТ неизбежны.

Малое число полных ответов на стандартную терапию и рецидивирующее течение, диктовали необходимость продолжения поиска новых эффективных препаратов для лечения МВ.

В 2012 году при помощи полногеномного секвенирования по Сенгеру у 90% пациентов с WM в опухолевых клетках была выявлена специфическая мутация в гене кодирующем синтез белка MYD88 – мутация MYD88-L265P [2].

Белок MYD88 является адаптерной молекулой для Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецептора интерлейкина-1- (IL-1R). В опухолевых клетках MYD88^{L265P} запускает активацию ядерного фактора κB (NF-κB) двумя дивергентными путями, через тирозинкиназу Брутона (БТК) и интерлейкин-1-киназы (IRAK1 и IRAK4).

В ряде исследований выявлено, что избыточная экспрессия MYD88^{L265P} обеспечивает более высокую активность БТК, а ингибирование активности БТК эффективно подавляет пролиферацию клеток МВ [3].

Ибрутиниб является ингибитором БТК, который вызывает апоптоз клеток макроглобулинемии Вальденстрема с мутацией MYD88^{L265P}. Доказана клиническая эффективность монотерапии ибрутинибом у пациентов с резистентным течением МВ, которые получили множество различных линий полихимиотерапии (ПХТ) [4] и у пациентов ранее не получавших лечения.

Однако, прогрессия заболевания все же происходит и на фоне терапии ибрутинибом. Это связывают с появлением мутаций в генах кодирующих БТК [5], также наличие WM подобной мутации CXCR4-S338X, обнаруживаемой у 30% пациентов с МВ в момент диагностики способствует резистентности к ибрутинибу [6].

Необходимо отметить, что монотерапия ибрутинибом длительная и в случае вынужденной отмены препарата, например, при возникновении нежелательных явлений болезнь всегда прогрессирует.

Интенсивная полихимиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) рекомендована в настоящее время международной рабочей группой по изучению WM как метод терапии для пациентов моложе 65 лет с непрерывно рецидивирующим или первично резистентным течением МВ. Однако, результаты крупного исследования включавшего 155 пациентов, которые получили ауто-ТГСК демонстрируют 22% полных ремиссий и 50% очень хороших частичных ответов.

5. Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, Chen JG, Liu X, Demos M, Kofides A, Patterson CJ, Meid K, Gustine J, Dubeau T, Palomba ML, Advani R, Castillo JJ, Furman RR, Hunter ZR, Treon SP. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2017;129:2519-25. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761726> PMID:28235842

Импакт фактор: 13.164

6. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, Xu L, Yang G, Chen J, Patterson CJ, Tsakmaklis N, Kanan S, Rodig S, Castillo JJ, Treon SP. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015;29:169-76. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.187> PMID:24912431

Импакт фактор: 13.164

7. Kyriakou CI, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, Kolbe K, Gorin NC, Thomson K, Milpied N, Niederwieser D, Indrák K, Corradini P, Sureda A, Schmitz N. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2227-32. doi: 10.1200/JCO.2009.24.4905. Epub 2010 Apr 5.

Импакт фактор: 18.372

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет. Все сведения представлены выше.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель - улучшить результаты индукционной терапии МВ у пациентов моложе 65 лет ранее не получавших лечения с помощью метода включающего программы иммунохимиотерапии R-ЕРОСН и R-ВАС в комбинации с ингибитором тирозинкиназы Брутона.

Задачи:

- 1) Оценить эффективность индукционной терапии основанной на комбинации ингибитора тирозинкиназы Брутона с программами иммунохимиотерапии R-ЕРОСН и R-ВАС у больных с МВ ранее не получавших лечения.
- 2) Оценить гематологическую и негематологическую токсичность программы у пациентов с МВ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Программы иммунохимиотерапии R-EPOCH и R-BAC общеприняты и их эффективность и безопасность доказаны при лечении многих лимфопролиферативных заболеваний. Препараты включенные в эти программы рекомендованы и для лечения МВ.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России у трех пациентов с МВ проведена индукционная терапия R-EPOCH и R-BAC. После 4-х курсов терапии у всех трех пациентов был достигнут частичный ответ и далее произведена мобилизация СКК с последующей высокодозной химиотерапией с поддержкой Ауто СКК. Переносимость и безопасность программ R-EPOCH и R-BAC у наблюдаемых нами пациентов были хорошими. С целью углубления ответа мы предлагаем метод повышения эффективности индукционной терапии для пациентов с Макроглобулинемией Вальденстрема - применение ингибитора тирозинкиназы Брутона в комбинации с программами R-EPOCH и R-BAC.

Необходимо отметить, что эффективность и безопасность комбинации ибрутиниба с иммунохимиотерапией уже оценены при лечении некоторых лимфопролиферативных заболеваний, в частности программы iRV и iFCR –при лечении В - хронического лимфолейкоза, а также программа iR-EPOCH при ДБККЛ.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

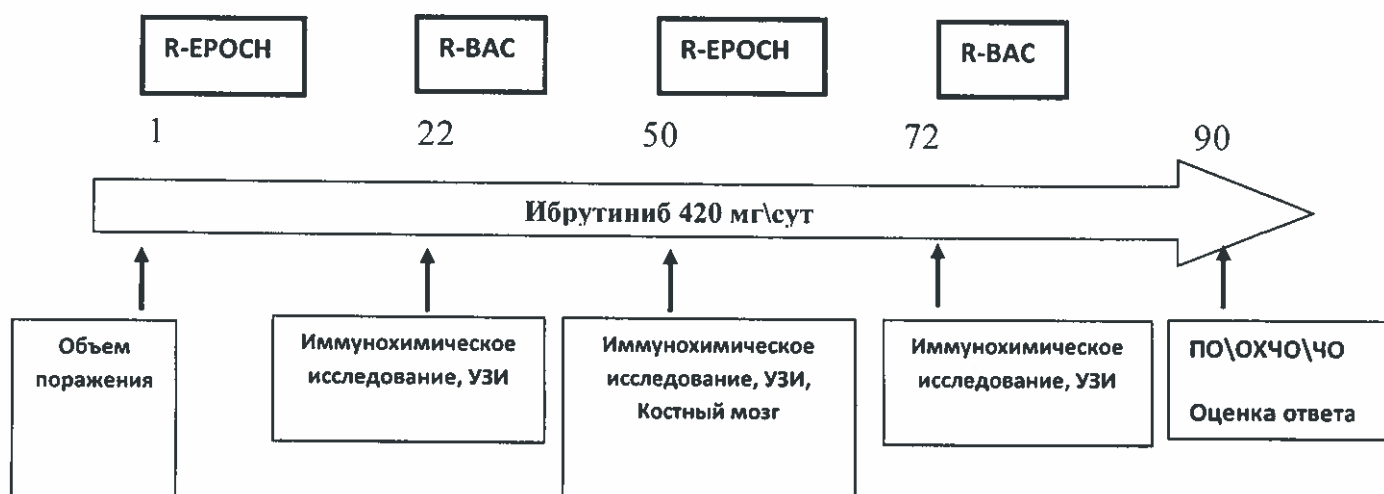
Основные исследуемые параметры:

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

Дополнительные исследуемые параметры:

1) Анализ переносимости терапии и возможных осложнений

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



После полного обследования по протоколу обследования больных МВ принятыми международной рабочей группой по изучению МВ проводятся четыре курса иммунохимиотерапии в комбинации с ибрутинибом. Особенностью метода является чередование программ R-ЕРОСН и R-ВАС.

Приём ибрутиниба по 420 мг\сут на протяжении всего периода наблюдения, который предположительно составит 90 дней. Возможны краткосрочные периоды отмены ибрутиниба в периоды цитопении после курсов ПХТ у некоторых пациентов, или снижение дозы препарата в случае появления признаков его токсичности.

В дни 22-й, 50-й, 72-й – проводятся контрольные иммунохимические исследования белков сыворотки крови и мочи, УЗИ исследования с целью оценки ответа на терапию.

В 90-й день проводится контрольное обследование с целью оценки ответа: клинический и биохимический анализы крови, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, исследования костного мозга (цитологическое исследование, иммунофенотипирование, определение В клеточной клональности и мутации MYD88^{L265P}, гистологическое исследование трепанобиоптата)

В сопроводительную терапию входят аллопуринол, омепразол, надропарин кальция, сульфаметоксазол\траметоприм. В зависимости от выраженности и длительности гранулоцитопении в некоторых случаях допускается введение гранулоцитарного колониостимулирующего фактора.

Заместительная трансфузионная терапия компонентами крови в случае развития глубокой анемии и\или тромбоцитопении или геморрагических осложнений на фоне терапии.

В случае высокого уровня PIgM (более 45 г\л) перед первым курсом терапии возможно проведение 1-2 сеансов плазмафереза.

Терапия осложнений проводится в соответствии с принятыми в клинике стандартами.

Главной задачей метода является достижение максимально глубокого ответа.

12.3 Описание метода, инструкции к его проведению. Схемы индукционной терапии R-EPOCH схемы R-BAC

Индукционный курс R-EPOCH				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Ритуксимаб	1500 мг	375 мг/м ²	1 день курса (2 курса)	Инфузия за 6,5 часов
Этопозид	800 мг	50 мг/м ²	1,2,3,4 дни курса (2 курса)	Непрерывная 96 часовая инфузия
Доксорубин	160 мг	10 мг/м ²	1,2,3,4 дни курса (2 курса)	Непрерывная 96 часовая инфузия
Винкрестин	6,4 мг	0,4 мг/м ²	1,2,3,4 дни курса (2 курса)	Непрерывная 96 часовая инфузия
Циклофосфамид	3000 мг	750 мг/м ²	5-й день курса (2 курса)	В/в инфузия
Преднизолон	1200 мг	60 мг/м ²	1,2,3,4,5 дни курса (2 курса)	Перорально или в\в инфузия.
Ибрутиниб	16800 мг	420 мг\сут		
Индукционный курс R-BAC				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Ритуксимаб	1500 мг	375 мг/м ²	1 день курса (2 курса)	Инфузия за 6,5 часов

Бендамустин	600 мг	70 мг/м ²	2,3 дни курса (2 курса)	в\в инфузия за 1 час
Цитозинарабинозид	9600 мг/м ²	800 мг/м ²	2,3,4 дни курса (2 курса)	в\в инфузия за 2 часа
Ибрутиниб	16800 мг	420 мг\сут		

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

Продолжительность участия в протоколе апробации составляет 90 дней и далее – в зависимости от клинической картины.

Продолжительность наблюдения пациентов, получивших терапию в рамках клинической апробации, составляет 2 и более лет от окончания программы предусмотренной данным протоколом

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1. настоящего протокола клинической апробации.

1. Регистрация состояния пациента и лабораторных данных (статус по шкале ECOG, уровень секреции IgM, уровни бетта-2 микроглобулина, общего белка, лактатдегидрогеназы, наличие спленомегалии, гепатомегалии, лимфаденопатии, число тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, MYD88\CXCR4 мутационный статус) до начала первого курса клинической апробации.

2. Развитие нежелательных явлений и токсичности терапии.

3. Оценка противоопухолевого эффекта терапии согласно критериям Международной рабочей группы по изучению МВ (IWMWG).

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

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

13. Критерии включения пациентов.

В исследование включаются пациенты с медицинскими показаниями к терапии.

1. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя
2. Наличие подтвержденного диагноза МВ
3. Наличие факторов неблагоприятного прогноза: Нв – менее 115 г\л, Тг – менее 150 тыс\мкл, бетта-2-микроглобулин более 3,0 мг\л, РІgМ в сыворотке крови более 60 г\л, повышенный уровень ЛДГ, наличие лимфаденопатии, спленомегалии, гепатомегалии.
4. Возраст 18- 65 лет.
5. Фракция сердечного выброса > 50%.
6. Отрицательный тест на ВИЧ – инфекцию
7. Клиренс по эндогенному креатинину > 40 мл/минуту.

14. Критерии не включения пациентов.

Предшествующая химиотерапия

Наличие других злокачественных новообразований

Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.

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

Пациент исключается из исследования:

- 1) Отказ от продолжения терапии
- 2) Резистентное/прогрессирующее течение заболевания
- 3) Решение врача

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

Наблюдение за пациентами, исключенными из исследования, не ограничено.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Оказывается в условиях: стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение), амбулаторно.

Форма оказания помощи: плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Общий (клинический) анализ крови (ОАК)	8,000
Короткий анализ крови (короткий ан. крови)	16,000
Короткий анализ крови (короткий ан. крови)	4,000
Общий (клинический) анализ крови + ретикулоциты (ОАК+ рет.)	4,000
Общий анализ мочи (ОАМ)	4,000
Цитологическое исследование пунктата костного мозга (отпечатков трепанобиоптата)	2,000
Иммунофенотипическое исследование при лимфопролиферативных заболеваниях	1,000
Глюкоза венозной крови	4,000
Общий белок сыворотки крови	14,000
Альбумин сыворотки крови	14,000
Глобулин сыворотки крови	14,000
Мочевая кислота сыворотки крови	14,000
Мочевина сыворотки крови	14,000
Креатинин сыворотки крови	14,000
Калий сыворотки крови	17,000
Натрий сыворотки крови	17,000
Кальций общий сыворотки крови	14,000
Билирубин общий сыворотки крови	14,000
Аспаратаминотрансфераза (АСТ) сыворотки крови	8,000
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови	8,000
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки крови	8,000
Щелочная фосфатаза сыворотки крови	8,000
Кальций ионизированный	3,000
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	4,000
Протромбиновый индекс по Квику, МНО	4,000
Тромбиновое время	4,000
Концентрация фибриногена	4,000
Антитромбин III	4,000
XIIa-зависимый фибринолиз	4,000
Агрегация тромбоцитов с АДФ	1,000
Железо общее сыворотки крови	1,000
Трансферрин сыворотки крови	1,000
Ферритин сыворотки крови	1,000
Фолат сыворотки крови	1,000
Витамин В 12 сыворотки крови	1,000
Насыщение трансферрина железом (НТЖ) сыворотки крови	1,000
ОЖСС (общая железосвязывающая способность) сыворотки крови	1,000
Эритропоэтин сыворотки крови	1,000
Определение В-клеточной клональности (методом фрагментного анализа по реарранжировкам генов иммуноглобулинов) (7-10 дней)	1,000
Определение точечной мутации p.L625P в гене MYD88 методом ПЦР	1,000
Цитогенетическое исследование крови, клеток костного мозга методом дифференциальной окраски хромосом	1,000
Вирус гепатита В, определение HBs-антигена (HBsAg)	1,000
Вирус гепатита С, определение суммарных антител	1,000
Серологическая диагностика сифилиса (метод РМП)	1,000

Вирус иммунодефицита человека, определение антигена/антител комбинированным тестом	1,000
Вирус простого герпеса I и II типов (HSV I,II), качественное определение антител класса IgM (IgM-HSV I,II)	2,000
Вирус простого герпеса I и II типов (HSV I,II), количественное определение концентрации антител класса IgG (IgG-HSV I,II)	2,000
Вирус Эпштейна-Барр (EBV), качественное определение антител класса IgG к раннему вирусному антигену (IgG-EA-EBV)	2,000
Вирус Эпштейна-Барр (EBV), качественное определение антител класса IgM к вирусному капсидному антигену (IgM-VCA-EBV)	2,000
Вирус Эпштейна-Барр (EBV), количественное определение антител класса IgG к ядерному антигену (IgG-EBNA-1-EBV)	2,000
Цитомегаловирус (CMV), качественное определение антител класса IgM (IgM-CMV)	2,000
Цитомегаловирус (CMV), количественное определение концентрации антител класса IgG (IgG-CMV)	2,000
Цитомегаловирус (CMV), количественное определение концентрации ДНК в биологическом материале (DNA-CMV кол.) Вирус Эпштейна-Барр (EBV), количественное определение концентрации ДНК в биологическом материале (DNA-EBV кол.) Вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6), количественное определение концентрации ДНК	2,000
Вирус простого герпеса I и II типов (HSV I, II), качественное определение ДНК в биологическом материале (DNA-HSV I,II)	2,000
Посев кала, мазка со слизистой оболочки кишечника на условно патогенную флору. Идентификация условно патогенных микроорганизмов, дрожжевых грибов до вида (MALDI-TOF MS) определение чувствительности	4,000
Определение токсина A/B Cl. difficile в кале иммуноферментным методом (R Biopharm, Германия)	2,000
Посев крови и других стерильных жидкостей на аэробную и анаэробную микрофлору, грибы с последующей идентификацией и определением чувствительности к антибиотикам (исследование проводят на автоматических анализаторах: («Bactec», BD (США); MALDI-TOF MS (Германия); VITEC 2 (Франция)	2,000
Посев из зева на бактерии и грибы (идентификация бактерий до вида - MALDI-TOF MS, определение чувствительности - VITEC 2)	4,000
Определение антител к Chlamydia pneumoniae в крови (иммуноферментный метод, MEDAC, Германия)- Ig G	1,000
Определение антител к Chlamydia pneumoniae в крови (иммуноферментный метод, MEDAC, Германия)- Ig M	1,000
Определение антител к Mycoplasma pneumoniae в крови (иммуноферментный метод, MEDAC, Германия) - Ig G	1,000
Определение антител к Mycoplasma pneumoniae в крови (иммуноферментный метод, MEDAC, Германия) - Ig M	1,000
Посев кала, мазка со слизистой оболочки кишечника на условно патогенную флору. Идентификация условно патогенных микроорганизмов, дрожжевых грибов до вида (MALDI-TOF MS) определение чувствительности	4,000
Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (полный комплекс)	1,000
Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (сокращенный комплекс)	3,000
Компьютерная томография органов грудной клетки	2,000
Компьютерная томография околоносовых пазух	0,500
Компьютерная томография брюшной полости и малого таза	1,000
Эхокардиография	2,000

Комплексное УЗИ брюшной полости (в т.ч. печень, селезенка, лимфатические узлы брюшной полости)	2,000
УЗИ периферических лимфоузлов (все зоны)	1,000
УЗ-доплерография вен нижней конечности	2,000
УЗ-доплерография вен верхней конечности	1,000
ЭКГ (в кабинете)	4,000
Трепанобиоптат костного мозга	1,000
Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) диагностическая	1,000
Трепанобиопсия	1,000
Диагностическая пункция спинного мозга	2,000
Катетеризация центральной вены (без стоимости катетера)	2,000
Трансфузия эритроцитной взвеси лейкоредуцированной, рентгеноблученной, 1 доза	2,500
Трансфузия тромбоцитов, полученных методом афереза, 1 тер.доза	10,000

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	МНН, способ введения, дозировка	Частота приема	Продолжительность приема	Суммарная доза
Алкилирующие средства	Циклофосфамид 200 мг\фл	1 р	2 дня	3000 мг
Алкилирующие средства	Бендамустин 100 мг\мл	1 р	4 дня	600 мг/ (300 мг на 1 курс) x 2 курса
Глюкокортикостероидные гормоны	Преднизолон	1 р	10 дней	1200 мг
Противоопухолевые средства – ингибиторы топоизомеразы II	Этопозид	1р	8 дней	800 мг
Противоопухолевые средства – антрациклиновые антибиотики	Доксорубицин	1р	8 дней	160 мг
Противоопухолевые - алкалоиды	Винкристин	1 р	8 дней	6,4 мг
Антиметаболиты	Цитозинарабинозид	1 р	6 дней	9600 мг
Моноклональные антитела	Ритуксимаб	1 р	4 дня	3000 мг (750 мг на 1 курс) x 2 курса
Ингибиторы тирозинкиназ	Ибрутиниб	1 р	80 дней	33600 мг – 420 мг\сут x 80 суток

Гипоурекемическое средство	Аллопуринол Перорально	3 р/сутки	20 дней	20000 мг
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол Перорально	2 р/сутки	15 дней	600 мг
Наркотический анальгетик	Тримеперидин в/в капельно	1 р	1 день	1мл – 2%
Антикоагулянты	Надропарин кальция	1р	28 дней	28 шприцев по 0,3 мл
Противогрибковый препарат	Флуконазол перорально	1 р/сутки	10 дней	4000 мг
Противовирусный препарат	Валацикловир перорально	2 р/сутки	5 дней	5000 мг
Фторхинолоны (а/б препарат)	Моксифлоксацин	1 р/сутки	5 дней	2000 мг
Противомикробное средство	Метронидазол в/в капельно	3 р/сутки	5 дней	7500 мг
Цефалоспорины	Сульбактам/ цефоперазон в/в капельно	2 р/сутки	10 дней	80 г
Карбапенемы	Имипенем/циластатин в/в капельно	4 р/сутки	10 дней	20 г
Аминогликозиды	Амикацин в/в струйно	1 р/сутки	10 дней	10 г
Гликопептиды	Ванкомицин в/в капельно	2 р/сутки	5 дней	10 г
Г-КСФ	Филграстим подкожно	1 р/сутки	9 дней	4320 мкг
	Калия хлорид 4% в/в капельно	В течение 24 часов	3 дня	300 мл
Петлевой диуретик	Фуросемид в/в струйно	1 р/сутки	10 дней	200 мг
	Сульфаметоксазол/тримето прим внутри	1 р/сутки	10 дней	4800 мг
Компоненты крови	Эритроцитарная взвесь		5 дней	
	Тромбоконцентрат		7 дней	

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

1. Уровень ответа на терапию согласно критериям IWMWG.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Не заявляются.

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

Оценка эффективности методики проводится на основании следующих параметров:

1. Анализ терапевтического ответа будет осуществляться после четвертого курса терапии. Результат ответа на терапию будет оцениваться согласно критериям IWMWG. (срок оценки: через 1 месяц после окончания запланированной программы терапии).

VIII. Статистика

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

Оценка вероятности ответа по методу Каплана-Мейера. Достоверным результатом принимается различия между группами сравнения при $p < 0,05$.

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

В протокол планируется включить 15 пациентов. В *2018 году* – 3 пациентов, в *2019 г.* – 6 пациентов, в *2020 г.* – 6 пациентов.

Расчет числа пациентов основан на данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за истекшие годы, а также пропускной способности клиники. Группу сравнения представят пациенты, которым проводилась стандартная терапия без включения ибрутиниба.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат. Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента. Расчет дан в среднем на одного пациента.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания: иное.

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

Расчет стоимости 1 пациента по протоколу
клинической апробации метода
"Повышение эффективности инд.терапии "

Наименование расходов/Составляющая затрат	ВСЕГО
	Сумма (руб.)
1	2
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	262 400,00

2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	2 519 900,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	151 060,00
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	90 640,00
Итого по составляющей затрат:	2 933 360,00

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 15 пациентов составляет **44 000 400,00 рублей.**

В том числе:

2018 г. (3 пациента) – **8 800 080,00 рублей;**

2019 г. (6 пациентов) – **17 600 160,00 рублей;**

2020 г. (6 пациентов) – **17 600 160,00 рублей.**

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
Академик РАН



В.Г.Савченко

« » февраля 2018 г.

М.П.

Индивидуальная регистрационная карта

Процедуры	Скрининг	Визит 1 1-й день	Визит 2 22-й день	Визит 3 50-й день	Визит 4 72 день	Визит 5 90 -й день
Подписание информированного согласия	X					
Статус по шкале ECOG	X					
Оценка критериев включения/исключения	X	X	X	X	X	
Демографические данные	X					
Анамнез заболевания	X					
Факторы неблагоприятного прогноза	X					
Основные физиологические показатели	X	X	X	X	X	X
Клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма		X	X	X	X	X
ЭКГ		X	X	X	X	
Иммунохимическое исследование		X	X	X	X	X
Пункция костного мозга				X		X

Трепанобиопсия костного мозга							X		X
Гистологическое исследование трепанобиоптата							X		X
Цитологическое исследование костного мозга							X		X
Иммунофенотипирование клеток костного мозга							X		X
Определение B – клеточной клональности									X
Определение точечной мутации L265P в гене MYD88 методом ПЦР									X
Компьютерная томография органов грудной клетки							*		X
УЗИ органов брюшной полости							X		X
УЗИ периферических лимфатических узлов							X		X
Оценка побочных эффектов терапии			X	X			X	X	X

*Выполнение исследования по показаниям

2018-30-14

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода лечения под названием «Повышение эффективности индукционной терапии для пациентов с Макроглобулинемией Вальденстрема - применение ингибитора тирозинкиназы Брутона в комбинации с иммунохимиотерапией», представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
Академик РАН



В.Г. Савченко