

2018-30-10

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной и 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, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д.4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Телефон (495)612-61-12, факс (495) 612-62-12, director@blood.ru
4.	Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Диагностика минимальной остаточной болезни у больных острыми лимфобластными лейкозами с целью минимизации потребности в трансплантациях аллогенного костного мозга.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 120 пациентов. В 2018г. – 20 пациентов, в 2019г. – 50 пациентов, в 2020г. – 50 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 12 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на сайте Министерства в сети «Интернет» на 1л.

Руководитель организации

Генеральный директор Савченко В.Г.
(должность, ф.и.о., подпись)



» февраля 2018г.

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

«Диагностика минимальной остаточной болезни у больных острыми лимфобластными лейкозами с целью минимизации потребности в трансплантациях аллогенного костного мозга»

Идентификационный № _____
Дата « 8 » февраля 2018 г.

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). *Диагностика минимальной остаточной болезни у больных острыми лимфобластными лейкозами с целью минимизации потребности в трансплантациях аллогенного костного мозга*

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. Паровичникова Е.Н. – руководитель отдела интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга отдела
- 3. Гаврилина О.А. – научный сотрудник отделения интенсивной химиотерапии и депрессий кроветворения

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Эффективность химиотерапии острых лимфобластных лейкозов напрямую зависит от точности молекулярно-генетической диагностики и химочувствительности опухолевых клеток [1]. Лечение взрослых больных ОЛЛ по российскому протоколу ОЛЛ-2009/2016, основанному на постоянном

низкодозном воздействии, позволяет 55% больных пережить семилетний рубеж без рецидива заболевания, варьируя от 10 до 90% в зависимости от факторов риска [2]. Конечно, необходимо продолжить поиск и интегрировать в существующий, достаточно эффективный протокол, те методы и подходы, которые увеличат долю излечиваемых пациентов. Например, грамотная селекция пациентов для оптимального применения трансплантации аллогенного костного мозга могла бы увеличить общую эффективность лечения. Также выделение с помощью диагностики минимальной остаточной болезни (МОБ) тех больных, у кого существует высокая химиочувствительность просто к стандартному воздействию, позволит более рационально прибегать к этому высокотехнологичному методу лечения и не подвергать больных рискам этой процедуры.

На сегодняшний день исследование МОБ – это суррогатный маркер для быстрой оценки химиочувствительности, и, соответственно, эффективности химиотерапии. В современных исследованиях МОБ считают «первичной» конечной точкой для оценки эффективности протокола и отбора пациентов на высокорискованные интенсивные программы терапии. Во всех современных исследованиях наличие МОБ является тем фактором риска, который превышает по своей значимости молекулярно-генетические и цитогенетические маркеры [3,4]. У пациентов с ОЛЛ и МОБ-позитивным статусом на различных этапах лечения крайне высока вероятность наступления рецидива заболевания (фактически 90%), поэтому раннее решение о выполнении алло-ТГСК для этих больных – это жизнеспасаящая диагностика. В немецком исследовании GMALL при обнаружении МОБ на 16 неделе терапии у больных из стандартной (даже не высокой по исходным параметрам) группы риска только выполнение аллогенной ТГСК позволяет в два раза увеличить выживаемость [5]. Во французском исследовании GRAALL у больных В-клеточным и Т-клеточным лейкозами обнаружение МОБ после первой консолидации является крайне неблагоприятным фактором прогноза, и именно этих больных направляют на алло-ТГСК [6]. Испанское исследование PETHEMA показало, что у больных с негативными показателями МОБ после консолидации можно деэскалировать терапию без ущерба общей эффективности лечения [7].

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

Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: у 45-50% больных ОЛЛ развиваются рецидивы. Предлагаемый мониторинг минимальной остаточной болезни у больных ОЛЛ поможет выделить две основные группы больных – тех, кому можно продолжить химиотерапию с 70-75% вероятностью безрецидивной выживаемости, и тех, кому показано выполнение трансплантации аллогенного костного мозга. Указанный подход только за счет динамической диагностики должен значимо улучшить общую выживаемость взрослых больных ОЛЛ.

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

Радикальные отличия метода:

- Малоинвазивная динамическая оценка остаточной популяции опухолевых клеток у больных, находящихся на лечении, как в Федеральных, так и региональных гематологических центрах.
- Централизованная диагностика МОБ увеличивает достоверность получаемых результатов.

Методы сравнения:

- определение групп риска только на основании исходных характеристик опухолевого клона.

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

При использовании многоцветной проточной цитофлюорометрии могут быть получены ложноотрицательные результаты при низкой клеточности анализируемого образца костного мозга.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

- 1 Marks DI, Moorman A V, Chilton L, Paietta E, Enshaie A, DeWald G *et al.* The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. *Haematologica* 2013; 98: 945–52.

Импакт-фактор 7,702

- 2 Е. Н. Паровичникова, А. Н. Соколов, В. В. Троицкая, Г. А. Клясова, М. А. Русинов, З. Х. Ахмерзаева, Л. А. Кузьмина, С. Н. Бондаренко, О. Ю. Баранова, Т. С. Капорская, Е. Н. Зотина, Е. Е. Зинина, О. С. Самойлова, Л. В. Гаврилова, К. Д. Капланов, Т. С. Конс ВГС. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив* 2016; 7: 15–24.

Импакт-фактор 0,743

3. Beldjord K. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. // Blood. 2014. Vol. 123, № 24. P. 3739–3749.

Импакт-фактор 13,164

4. Brüggemann M., Raff T., Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? // Blood. 2012. Vol. 120, № 23. P. 4470–4481.

Импакт-фактор 13,164

5. Gökbuget N. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. // Blood. 2012. Vol. 120, № 9. P. 1868–1876.

Импакт-фактор 13,164

6. Nathalie Dhedin , Anne Huynh , Sébastien Maury , Reza Tabrizi , Kheira Beldjord , Vahid Asnafi , Xavier Thomas , Patrice Chevallier , Stéphanie Nguyen, Valérie Coiteux, Jean-Henri Bourhis , Yosr Hichri , Martine Escoffre-Barbe, Oumedaly Reman , Carlos Graux , Yves Chalandon , Didier Blaise , Urs Schanz, Veronique Lheritier, Jean-Yves Cahn , Hervé Dombret and Norbert Ifrah/ Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood First Edition Paper, prepublished online January 13, 2015; DOI 10.1182/blood-2014-09-599894

Импакт-фактор 13,164

7. Ribera J.-M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32, № 15. P. 1595–1604.

Импакт-фактор 24.008

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России осуществляют координирующую деятельность по лечению острых лимфобластных лейкозов, объединяя в рамках одного протокола 10 гематологических центров – как Федеральных, так и региональных. Осуществляется централизованная диагностика и сбор данных по всем этапам лечения больных ОЛЛ.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель – оптимизировать отбор больных на высокотехнологичный метод лечения – трансплантацию аллогенного костного мозга.

Задачи:

1) оценить снижение показателей МОБ у больных ОЛЛ, включенных в клиническую апробацию, после этапа индукции (+70 день протокола) и консолидации (+133, +190 дни протокола).

2) показать высокую эффективность анализа МОБ для отбора больных на алло-ТГСК.

3) разработать алгоритмы централизованной диагностики МОБ для крупных гематологических региональных центров под руководством ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Имеющиеся в распоряжении авторов клинической апробации опубликованные результаты клинических исследований, публичные доклады по результатам уже выполненных исследований позволяют сделать заключение не только о целесообразности, но и о необходимости использования мониторинга МОБ у больных острыми лимфобластными лейкозами.

Опубликованные результаты всех клинических исследований показали увеличение показателей общей выживаемости больных ОЛЛ при грамотной и последовательной оценке МОБ и применении по назначению высокотехнологичного метода – алло-ТГСК.

12. Описание дизайна клинической апробации включает в себя:

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

Основные исследуемые параметры:

1) достижение негативных показателей МОБ после индукционного этапа (+70 день протокола)

2) достижение негативных показателей МОБ после консолидационных этапов (+133 день, + 190 день протокола)

3) оценка вероятности развития рецидива через 1 и 3 года в зависимости от показателей МОБ на разных этапах лечения

4) оценка доли больных, нуждающихся в интенсификации лечения в виде алло-ТГСК.

Дополнительные исследуемые параметры:

1. динамика показателей МОБ в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток
2. динамика показателей МОБ в зависимости от молекулярно-генетических характеристик бластных клеток

12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное). Диагностическое исследование включает 4 этапа:

1. оценка исходного иммунофенотипа (до лечения, день 0 протокола) методом многоцветной проточной цитофлюорометрии
2. оценка МОБ на +70 день протокола
3. оценка МОБ на +133 день протокола
4. оценка МОБ на +190 день протокола

12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.

В 1 день клинической апробации пациенту выполняют пункцию костного мозга, образец в пробирке с ЭДТА отправляют в лабораторию иммунофенотипирования «НМИЦ гематологии».

Рисунок 2: Схема клинической апробации по диагностики МОБ



Схема курса

Дни диагностики	Объем пробы костного мозга	Манипуляции
1. до лечения	1-2 мл	Пункция костного мозга
2. 70 день лечения	1-2 мл	Пункция костного мозга
3. 133 день лечения	1-2 мл	Пункция костного мозга
4. 190 день лечения	1-2мл	Пункция костного мозга

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

Продолжительность наблюдения пациентов в рамках клинической апробации не ограничена и составляет не менее 3 лет от момента начала химиотерапии. Продолжительность участия в протоколе апробации по диагностике составляет минимум 70 дней и далее – в зависимости от полученного эффекта – до 190 дня.

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 (иммунофенотип и молекулярно-генетические характеристики острого лейкоза) до начала первого курса клинической апробации
2. Регистрация полученных показателей МОБ (до лечения, +70,+133,+190 дни протокола)
3. Регистрация событий (полная ремиссия, осложнения, рецидивы, и т.д.).

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

13. Критерии включения пациентов. В исследование включаются пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

1. Диагноз: острый лимфобластный лейкоз
2. Возраст пациента – 18-55 лет
3. В протокол включаются все пациенты, включенные в протокол ОЛЛ-2016.

14. Критерии невключения пациентов.

1. Пациенты с острыми лейкозами с t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 в связи с использованием ИТК
2. Пациенты, которым проводят лечение по другим протоколам
3. Отсутствие добровольного информированного согласия

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

1. При отзыве добровольного информированного согласия.
2. При отсутствии полной ремиссии к 70 дню терапии
3. При летальном исходе у больного в период от +1 до + 190 дня
4. 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: амбулаторно, в дневном стационаре.

Форма оказания помощи: плановая.

В клиническую апробацию будут включены пациенты острыми лимфобластными лейкозами, удовлетворяющие критериям включения.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Пункция костного мозга

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.

Местные анестетики (раствор лидокаина 2% 1-2 мл, раствор новокаина 0,5% 1-2 мл, способ введения подкожно, однократно).

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

1. Достижение МОБ - негативного статуса
2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от показателей МОБ (1 год и 3 года)
3. оценка качества анализируемых образцов костного мозга

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Доля больных с исходными факторами риска, у которых диагностика МОБ позволила отказаться от алло-ТГСК

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

Оценка эффективности методики проводится на основании следующих параметров:

1. Кумулятивный риск развития рецидива в зависимости от показателей МОБ.
2. Сравнение показателей безрецидивной выживаемости больных с МОБ-позитивным статусом, кому выполнили или не выполнили алло-ТГСК

Оценка всех параметров эффективности производится на основании расчета методом конкурирующих рисков. В качестве конкурирующих событий принимают рецидив основного заболевания, смерть от причины, не связанной с процедурой трансплантации.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов. Общая и безрецидивная выживаемость будут рассчитаны по методу Каплан-Мейер, кумулятивная вероятность по методу конкурирующих рисков. 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 120 пациентов с острыми лимфобластными лейкозами. В 2018 году – 20 пациентов, в 2019 г. – 50 пациентов, в 2020 г. – 50 пациентов.

Расчет числа пациентов основан на данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за истекшие годы, а также пропускной способности лаборатории.

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 на одного пациента при проведении полной диагностики МОБ на 4 точках апробации.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых

биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания: иное.

Наименование медицинских услуг (расчет на 1 человека)

№ п/п	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
1	Пункция костного мозга	4
2	Цитологическое исследование пунктата костного мозга (отпечатков трепанобиоптата)	4
3	Общий (клинический) анализ крови (+ретикулоциты)	2
4	Цитогенетическое исследование крови, клеток костного мозга методом дифференциальной окраски хромосом	1
5	Определение мутаций в генах методом фрагментарного анализа	1
6	FISH - анализ одного образца клеток крови (с выделением мононуклеаров) с использованием одного ДНК - зонда	1
7	Иммунофенотипическое исследования бластных клеток (костный мозг/периферическая кровь/ликвор/другие выпотные жидкости за каждое)	1
8	Мониторинг минимальной остаточной болезни методом проточной цитофлюориметрии	3

Пребывание пациента в стационаре

№ п/п	Наименование	Продолжительность, дни
1	Длительность пребывания в отделение химиотерапии/дневном стационаре	1

Применение лекарственных препаратов:

№ п.п	Наименование препарата	Средняя суточная доза	Суммарная доза	Единица измерения
1	Лидокаин 1%	2	2	мл

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

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	45,654
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	34,530
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)	20,05

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	12,030
ИТОГО:		100,234

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на диагностику 120 пациентов составляет **12 028,080** рублей.

В том числе:

2018 г. (20 пациентов) – **2 004,680** тысяч рублей;

2019 г. (50 пациентов) – **5 011,700** тысяч рублей;

2020 г. (50 пациентов) – **5 011,700** тысяч рублей;

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России



В.Г. Савченко

«*S*» февраля 2018 г.
М.П.

Индивидуальная регистрационная карта пациента

Название протокола

Диагностика минимальной остаточной болезни у больных острыми лимфобластными лейкозами с целью минимизации потребности в трансплантациях аллогенного костного мозга

Персональные данные

ID МИС

Фамилия

Имя

Отчество

Дата рождения

Пол

Диагноз

Дата диагноза

День 0

ИФТ

цитогенетика

молекулярный маркер

День 70-й

День 133-й

МРБ

МРБ

цитогенетика

цитогенетика

День 190-й

МРБ

цитогенетика

МРБ-отрицательный статус

Да

Нет

Дата

Смерть

Да

Нет

Дата

Дата последнего контакта

Дата

2018-30-10

СОГЛАСИЕ

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

« 8 » февраля 2018 г.

Авторы протокола клинической апробации метода «Диагностика минимальной остаточной болезни у больных острыми лимфобластными лейкозами с целью минимизации потребности в трансплантациях аллогенного костного мозга» представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России согласны на размещение протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет.

Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
Академик РАН, профессор, д.м.н.
Савченко В.Г

