**ПОВЕСТКА И ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ЛЭК № 5/2020**

Дата: «\_3\_» \_декабря\_ 2020

Время: 15.00

**Повестка дня**:

**1.** Рассмотрение этических вопросов на выполнение научно-исследовательской работы на тему: «Проспективное неинтервенционное многоцентровое исследование для оценки частоты кровотечений и медицинских аспектов качества жизни у пациентов, страдающих гемофилией A с ингибиторами или без них, которые получают эмицизумаб и другие препараты для лечения гемофилии в условиях реальной практики», Номер протокола МО4100».

Главный исследователь: Манжуова Лязат Нурбапаевна

Соисполнители: Киялбекова Жанар Анарбековна; Исманбекова Әсел Даурқызы

Сроки проведения клинического исследования: Декабрь 2020г. – II квартал 2024 г. (4 года)

Докладчик: Киялбекова Жанар Анарбековна

Цель клинического исследования: Проанализировать число всех кровотечений, по поводу которых проведена терапия, у пациентов с гемофилией A в двух группах (Когорта A: пациенты без ингибиторов FVIII, Когорта B: пациенты с ингибиторами FVIII) в обычной клинической практике и рассчитать число кровотечений за интервал времени

Задачи проекта:

1. Проанализировать число всех кровотечений, по поводу которых проведена терапия, на основании среднегодовой частоты кровотечений (ABR) у пациентов с гемофилией A в зависимости от типа лечения в двух группах (Когорта A: пациенты без

ингибиторов FVIII, Когорта B: пациенты с ингибиторами FVIII) в обычной клинической практике

2. Проанализировать разницу в числе всех кровотечений, по поводу которых проводилась терапия, у пациентов с гемофилией A до и после получения эмицизумаба (внутрисубъектный

анализ). Этот анализ будет применяться только к пациентам, перешедшим на эмицизумаб по крайней мере через 6 месяцев после включения в исследование

3. Проанализировать число всех кровотечений (по поводу которых проводилась или не проводилась терапия), включая суставные, значимые кровотечения, травматические и

спонтанные кровотечения, у пациентов с гемофилией A в двух группах (Когорта A: пациенты без ингибиторов FVIII, Когорта B: пациенты с ингибиторами FVIII) в обычной клинической практике

4. Проанализировать процент пациентов без кровотечений

Научная новизна: Оценить общее количество кровотечений, по поводу которых проводилось лечение, с течением времени. Анализ количества с течением времени будет проведен с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии, в которой будут учитываться различные сроки наблюдения. В модель будет включено количество кровотечений, имевшихся у конкретного пациента (<6 либо ≥6) за предшествующие 26 недель до включения в исследование. Кроме того, в качестве переменного смещения в эту модель будет включена длительность участия каждого пациента в исследовании.

Будет проводиться анализ только времени с включения до перехода на другую схему

терапии.

Расчёт частоты кровотечений будет проводиться для всех когорт и всех терапевтических групп, с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Общее число кровотечений (по поводу которых проводилось или не проводилось лечение), число спонтанных кровотечений, суставных кровотечений, значимых и травматических кровотечений, наряду с числом других кровотечений будет оценено с помощью регрессионной модели NB, как описано для первичной конечной точки эффективности.

Для расчета ABR будут использовать только время наблюдения и число кровотечений за период соответствующей терапии.

Значения ABR будут вычислять на основании данных по всем пациентам, получавшим один из этих вариантов терапии (то есть пациенты могут быть включены в несколько расчетов ABR в случае смены терапии во время исследования).

Кроме того, в каждой когорте значения ABR для пациентов, перешедших на другой вариант лечения в ходе исследования, будут оценивать отдельно по лекарственным препаратам.

Период эффективности профилактического применения FVIII или BPA в контрольной группе 2 определяется как интервал от первого внесения данных с электронного портативного устройства или из центра в базу данных до дня перехода пациента на терапию эмицизумабом.

Количество субъектов исследования:

Число участников: В исследование будет включено примерно 705 пациентов (609 пациентов без ингибиторов FVIII, 104 пациентов с ингибиторами); в Казахстане планируется включить 24 пациента (конкурентный набор).

Анализ и мониторинг данных: В анализ будут включены все пациенты, отвечающие критериям отбора и включённые в исследование. Поскольку данное исследование является неинтервенционным, все анализы будут

проводиться в «основных анализируемых популяциях» (Core Analysis Populations, CAP). Популяция CAP включает всех пациентов, соответствующих критериям отбора и набранных для участия в исследовании, которые получили по крайней мере одну дозу изучаемого лекарственного средства, описываемого в

протоколе. Для каждой когорты (с ингибиторами и без ингибиторов) анализ и отчёт по нему будут раздельными, с группировкой в зависимости от фактически полученного лечения.

Последовательность участия пациентов в этом исследовании будет изображена в диаграмме «CONSORT». Будут чётко изображены сведения обо всех пациентах, включённых в исследование, и завершивших каждую из его фаз. Кроме того, будут описаны причины досрочной отмены исследуемой терапии и причины выхода из исследования (например, во время наблюдения).

Вопрос: Ахпаров Н.Н. Методология исследования? Научная новизна?

Ответ: Международное неинтервенционное исследование будет проводиться у пациентов с тяжелой гемофилией A.

Популяция исследования будет разделена на 2 когорты: пациенты без ингибиторов FVIII (Когорта A) и пациенты с ингибиторами (Когорта B). Пациенты в Когортах A и B будут продолжать терапию «по требованию», например, FVIII (пациенты без ингибиторов или препараты шунтирующего действия (пациенты с ингибиторами).

Контрольная группа 1, либо профилактическую терапию FVIII (пациенты без ингибиторов) или препаратами шунтирующего действия (пациенты с ингибиторами)

Контрольная группа 2, либо профилактическую терапию эмицизумабом (Гемлибра)

— Группа терапии 1. Решение о назначении изучаемых лекарственных средств пациентам (эмицизумаба, FVIII, препаратов шунтирующего действия) и/или об изменениях изучаемых лекарственных средств или схем терапии (профилактика/терапия по требованию) остается в ответственности лечащего врача; это решение должно наилучшим образом соответствовать интересам пациентов и не регулируется данным протоколом.

Наблюдение за всеми пациентами будет продолжаться в течение одного года (52 недели) с начала сбора данных. Если пациент поменяет режим лечения в течение первых 52 недель наблюдения, будет добавлен дополнительный год (52 недели) наблюдения.

Пациенты будут получать эмицизумаб (препарат Гемлибра) в соответствии с зарегистрированными Инструкциями по медицинскому применению.

Препараты Фактора VIII и препараты шунтирующего действия (aPCC и rFVIIa), которые будут использоваться в исследовании, должны применяться в соответствии с местными Инструкциями по медицинскому применению этих препаратов.

Выбор дозы и терапии для пациента должен делаться медицинским работником в соответствии со стандартной местной клинической практикой, местными Инструкциями по медицинскому применению и интересами пациента.

Оценить общее количество кровотечений, по поводу которых проводилось лечение, с течением времени. Анализ количества с течением времени будет проведен с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии, в которой будут учитываться различные сроки наблюдения. В модель будет включено количество кровотечений, имевшихся у конкретного пациента (<6 либо ≥6) за предшествующие 26 недель до включения в исследование. Кроме того, в качестве переменного смещения в эту модель будет включена длительность участия каждого пациента в исследовании.

Будет проводиться анализ только времени с включения до перехода на другую схему

терапии.

Расчёт частоты кровотечений будет проводиться для всех когорт и всех терапевтических групп, с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Общее число кровотечений (по поводу которых проводилось или не проводилось лечение), число спонтанных кровотечений, суставных кровотечений, значимых и травматических кровотечений, наряду с числом других кровотечений будет оценено с помощью регрессионной модели NB, как описано для первичной конечной точки эффективности.

Для расчета ABR будут использовать только время наблюдения и число кровотечений за период соответствующей терапии. Значения ABR будут вычислять на основании данных по всем пациентам, получавшим один из этих вариантов терапии (то есть пациенты могут быть включены в несколько расчетов ABR в случае смены терапии во время исследования).

Кроме того, в каждой когорте значения ABR для пациентов, перешедших на другой вариант лечения в ходе исследования, будут оценивать отдельно по лекарственным препаратам.

Период эффективности профилактического применения FVIII или BPA в контрольной группе 2 определяется как интервал от первого внесения данных с электронного портативного устройства или из центра в базу данных до дня перехода пациента на терапию эмицизумабом.

Вопрос. Назарова А.З. Каким образом планируется проведение анализа и мониторинга данных?

Ответ: В анализ будут включены все пациенты, отвечающие критериям отбора и включённые в исследование. Поскольку данное исследование является неинтервенционным, все анализы будут

проводиться в «основных анализируемых популяциях» (Core Analysis Populations, CAP). Популяция CAP включает всех пациентов, соответствующих критериям отбора и набранных для участия в исследовании, которые получили по крайней мере одну дозу изучаемого лекарственного средства, описываемого в

протоколе. Для каждой когорты (с ингибиторами и без ингибиторов) анализ и отчёт по нему будут раздельными, с группировкой в зависимости от фактически полученного лечения.

Последовательность участия пациентов в этом исследовании будет изображена в диаграмме «CONSORT». Будут чётко изображены сведения обо всех пациентах, включённых в исследование, и завершивших каждую из его фаз. Кроме того, будут описаны причины досрочной отмены исследуемой терапии и причины выхода из исследования (например, во время наблюдения).

Вопрос. Мухаметжанова А.К.: Степень риска? Потенциальный риск?

Ответ: Популяция оценки безопасности: все включённые пациенты, получившие по крайней мере одну дозу изучаемого лекарственного средства, описываемого в протоколе.

Анализ исходов / параметров, относящихся к безопасности, основан на частоте и тяжести всех нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений согласно критериям NCI CTCAE в версии 5.0.

Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений будет обобщена по классам систем органов, а также в пределах каждого класса систем органов, по предпочтительным терминам согласно MedDRA. Время до развития первого эпизода нежелательного явления будет обобщено по методу КапланаМейера, с графическим отображением результатов.

Для каждого изучаемого режима лечения будет представлена частота событий на 100

человеко-лет (проведения лечения), с определением соответствующих 95% доверительных интервалов.

В случае необходимости сравнить безопасность различных режимов лечения, могут быть использованы методы количественной оценки вероятности, чтобы определить субпопуляцию сравнимых пациентов (в пределах каждого режима лечения).

В случае расхождений значимых демографических параметров (т.е. потенциально ограничивающих интерпретацию), будет проведена коррекция по этим различиям с помощью процедуры сопоставления или весовых коэффициентов. Параметрами, ограничивающими интерпретацию, предположительно являются (не ограничиваясь этими примерами) возраст, этническая принадлежность, страна, а также количество кровотечений за 24 недели, предшествующие участию в исследовании.

Кроме того, будет проведен анализ каждой первичной и вторичной конечной точки в

субпопуляции, соблюдающей режим лечения согласно Краткой Характеристике Препарата. При наличии различий между регионами будет проведен отдельный анализ приверженности режиму и соответствия Краткой Характеристике Препарата, чтобы принять во внимание эти региональные особенности.

Вопрос. Жумадуллаев Б.М. Потенциальная польза для участника?

Польза для пациентов проанализировать число всех кровотечений, по поводу которых проведена терапия, на основании среднегодовой частоты кровотечений (ABR) у пациентов с гемофилией A в зависимости от типа лечения

Вопрос. Бишманов Р.К. Информационное согласие на участие в исследовании?

Ответ: Формы согласий должны подписываться и датироваться пациентом или законным представителем пациента до начала регистрации данных пациента в эИРК. В истории болезни или клинических записях каждого пациента должен быть задокументирован процесс информированного согласия и должно быть указано, что письменное информированное согласие было получено до первого внесения данных этого пациента в эИРК.

Подписывая форму, пациенты подтверждают, что они проинформированы об исследовании и согласны на анонимизированный сбор данных, объединение данных со схожими научными данными (если применимо), а также на возможность мониторных действий. Врач обязан получить письменное информированное согласие каждого пациента, участвующего в исследовании.

Копия каждой подписанной Формы согласия должна быть предоставлена пациенту или его законному представителю. Все подписанные и датированные Формы согласий должны храниться в файле каждого пациента или в файле исследовательского центра и должны быть доступны для верификации представителю по операциям в исследовательском центре в любой момент

Манжуова Л.Н. Дополнение: Зарегистрированы в Центральной Комиссии по биоэтике: выписка из протокола № 13 от 23 октября 2020 г. (вх.№761 от 18.09.2020 г.)

Получено одобрение на проведение клинического исследования «Проспективное неинтервенционное многоцентровое исследование для оценки частоты кровотечений

и качества жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с гемофилией A с ингибиторами или без них, которые получают Эмицизумаб и другие препараты для лечения гемофилии в условиях реальной практики» с учетом рекомендации:

- Форму сокращенного согласия для детей нужно привести в соответствие с

законодательством РК (отсутствует понятие сокращенного согласия);

- дать разъяснения по процедуре его получения у ребенка при участии врача и родителей

при Министерстве здравоохранения Республики Казахстан.

Заключение комиссии: Процедуры, проводимые в исследованиях с участием детей – участников, соответствуют принципам гуманизма и этическим стандартам институционального исследовательского комитета, а также Хельсинской декларации, определенными международными и национальными нормативными и правовыми актами, руководствами для исследований с участием человека в качестве испытуемого.

Решение: одобрено, единогласно

Присутствующие члены ЛЭК и приглашенные:

Сулейманова С.Б

Бишманов Р.К

Мусабалина А.К

Ахпаров Н.Н.

Назарова А.З.

Мухаметжанова А.К.

Мажен Е.К.

Мынжасар Д.

Председатель заседания: Сулейманова С.Б.