

**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: <a href="mailto:director@blood.ru">director@blood.ru</a>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 16 пациентов, в том числе: в 2023 г. – 2 пациента; в 2024 – 7 пациентов; в 2025 – 7 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 38 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор

  
(подпись)

Паровичникова Е.Н.  
(Ф.И.О.)

«\_\_\_» февраля 2023 г.

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

**«Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016».**

---

название протокола клинической апробации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

«Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016»

---

название метода клинической апробации

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – Протокол КА).

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. Паровичникова Елена Николаевна – Генеральный директор, доктор медицинских наук
  2. Звонков Евгений Евгеньевич – заведующий отделом лимфопролиферативных заболеваний, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, доктор медицинских наук
  3. Королева Дарья Александровна – врач гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, кандидат медицинских наук
-

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Увеличение частоты полных ремиссий у больных из группы неблагоприятного прогноза с помощью применения индукционной программы IVen
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Класс С81-С96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворных и родственных им тканей Блок С85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы Код С85.7 Другие уточненные типы неходжкинской лимфомы
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Обнаружение факторов неблагоприятного прогноза (ФНП) у больных лимфомой из клеток мантии (ЛКМ, другие уточненные типы НХЛ) четко коррелирует с крайне агрессивным течением заболевания, часто с развитием резистентности к стандартным схемам химиотерапии (ХТ) или раннего, обычно фатального, рецидива. Среди основных ФНП выделяют бластоидный морфологический вариант/комплексный кариотип (КК) и мутации в гене <i>TP53</i> . Проведение интенсивной ХТ и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволяют добиться полной ремиссии (ПР) в группе больных с бластоидным вариантом и КК, однако, рецидив, как правило, неизбежен. В связи с чем необходим поиск наиболее эффективного воздействия, которое может быть достигнуто с помощью интеграции

таргетных препаратов в первую линию терапии.

Еще более сложная ситуация обстоит с группой больных с мутациями в гене *TP53*. Попытки проведения первичной интенсификации и высокодозной консолидации не привели к успеху у этой группы пациентов. Единственным методом, позволяющим добиться излечения в данной группе пациентов, является применение клеточной терапии: трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) или CAR-T клеточной терапии. Однако, использование CAR-T клеточной терапии в настоящее время не доступно на территории РФ. Выполнение алло-ТГСК эффективно, однако, в условиях множества предшествующих курсов ХТ и, как правило, резистентного к стандартным схемам лечения течения ЛКМ, сопряжено с рисками прогрессирования опухоли до реализации эффекта трансплантата против лимфомы и развитием тяжелых инфекционных осложнений.

Достижение ПР в группе больных с мутациями в гене *TP53* даст возможность значительно снизить риски проведения алло-ТГСК и повысить ее эффективность. Кроме того, необходимо снизить токсичность индукционной терапии для сохранения «биологического резерва» для дальнейшей алло-ТГСК, особенно с учетом медианы возраста больных ЛКМ (55-60 лет). В связи с неэффективностью «классической» ХТ с включением ДНК-токсичных цитостатических препаратов у больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53*, достичь ПР возможно только с применением таргетной терапии.

	<p>Таким образом, основной целью предлагаемого протокола является разработка эффективной индукционной терапии, направленной на увеличение частоты ПР и бессобытийной выживаемости (БСВ). В связи с неэффективностью применения стандартных программ ХТ с включением ДНК-токсичных цитостатических препаратов, особенно у больных с мутациями в гене <i>TP53</i>, эта цель может быть достигнута только с помощью использования таргетной терапии.</p> <p>Инициированные исследования по применению комбинаций таргетных препаратов на сегодняшний день в основном направлены на терапию рецидивов уже после множества линий терапии (медиана 1-5). Интеграция мультитаргетной терапии в первую линию имеет ряд преимуществ: увеличение глубины молекулярного ответа и процента ПР за счет короткого, но интенсивного воздействия; сохранение «биологического резерва» за счет минимальной гематологической и негематологической токсичности; предотвращение развития прогрессирования и резистентности опухоли.</p>
<p>Форма оказания медицинской помощи с применением метода</p>	<p>Плановая</p>
<p>Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода</p>	<p>Специализированная, в том числе, высокотехнологичная медицинская помощь</p>
<p>Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода</p>	<p>Исследование может быть выполнено в круглосуточном стационаре</p>
<p>Название метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>«ЛКМ – 2016» (ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 2016 – 2022 гг)</p>
<p>Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>От 18 до 65 лет вне зависимости от половой принадлежности</p>
<p>Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания</p>	<p>В 2016 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ было инициировано исследование «ЛКМ-</p>

<p>медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом клинической апробации (далее – КА)</p>	<p>2016», на основании которого, было выделено 2 прогностически неблагоприятные группы больных (31) (1 – с комплексным кариотипом, бластоидной морфологией (16); 2 – с мутациями в гене <i>TP53</i> (15)). В качестве терапии индукции была применена ротирующая схема по программе R-BAC/R-NA. Из 31 больных в 17 случаях было констатировано первично-резистентное течение заболевания и у 4 - ранние рецидивы. У больных с мутациями в гене <i>TP53</i> ни в одном случае вообще не удалось достичь ПР заболевания. Из 31 больных 11 была выполнена алло-ТГСК и 1 – терапия Т-клетками с антигенным химерным рецептором (CAR-T). В настоящее время из 11 больных после алло-ТГСК живы только 4 пациентов при сроках наблюдения от 24 до 80 месяцев. Вероятность развития рецидива заболевания составила 41,5%. Смертность, не связанная с рецидивом, составила 41,6%. Показатели 2-летней БСВ выживаемости в 2 группах больных составили 48%.</p>
--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	8-9 человек на 100 тыс.	
Первичная заболеваемость в РФ заболеванием/состоянием (на 100 тыс.	3 случая на 100 тыс.	

населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод		
Смертность в РФ от заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных	
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию (на 10 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных	
<p>Иные социально-значимые сведения о заболевании/состоянии, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>Учитывая высокий процент резистентности к стандартным схемам ХТ у больных ЛКМ с факторами неблагоприятного прогноза в последующем пациентам требуется проведение дорогостоящего противорецидивного лечения, что в большинстве случаев не приводит к выздоровлению больных. Это приводит к гибели трудоспособного населения, несет тяжелые финансовые потери и повышает нагрузку на стационары и амбулаторную службу, увеличивая частоту повторных госпитализаций.</p>	
<p>Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому), входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)</p>	<p>Существующие методы терапии (согласно Российским клиническим рекомендациям): применение интенсивной индукционной терапии по протоколам: R-(Maxi) CHOP/R-HD-Ara-C; R-Hyper-CVAD/R-HMA; R-</p>	

	<p>СНОР/R-DHAP с последующей консолидацией ауто-ТГСК и поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2-3 лет. В качестве метода сравнения предлагается протокол терапии «ЛКМ-2016», инициированный в 2016 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.</p>	
<p>Описание проблем текущей практики оказания медицинской помощи при заболеваниях/состояниях, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которых направлен метод, с целью подтверждения необходимости проведения клинической апробации</p>	<p>В настоящее время во всех существующих протоколах лечения ЛКМ нет учета молекулярно-генетических факторов неблагоприятного прогноза. Выбор тактики терапии основан только на клинических данных (индолентные/агрессивные формы) и возрасте пациента (до и после 65 лет). Однако, применяемые методы терапии согласно данным мировой литературы не эффективны в прогностически неблагоприятной группе ЛКМ (медиана БПВ 0,8 месяцев).</p>	
<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода (в том числе организационные, клинические, экономические аспекты)</p>	<p>Разработка нового протокола терапии больных ЛКМ из прогностически неблагоприятной группы позволит увеличить показатели бессобытийной выживаемости, минимизировать частоту осложнений, что существенно снизит срок</p>	



	<p>пребывания пациента в условиях стационара и средства, затраченные на лечение. Высокая стоимость предполагаемого мультитаргетного лечения в дальнейшем компенсируется возможностью полного прекращения терапии, в отличие от длительного, дорогостоящего и, наиболее часто, бесперспективного лечения, применяемого в обычной практике.</p>	
--	---	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	«Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016»	
Страна-разработчик метода	РФ	
История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации	В опухолевой В-клетке с мутацией в гене TP53 применение ДНК-токсичных цитостатических препаратов приводит к	

	<p>ее дальнейшей опухолевой прогрессии, а не к гибели. Достижение апоптоза в опухолевых клетках в таких случаях возможно только в обход <i>TP53</i>-зависимых сигнальных путей [1–4]. В настоящее время разработано несколько препаратов способных решить эту задачу. <i>TP53</i>-независимая индукция апоптоза отмечена у моноклональных антител (ритуксимаб), ингибиторов ВТК (ибрутиниб) и BCL2. Основные исследования по таргетной терапии в основном проводились у больных с рецидивом заболевания и с рефрактерными формами ЛКМ (Р/Р) [5–9]</p> <p>Убедительно показано, что наиболее эффективным подходом было применение не монотаргетной терапии (леналидомид 8% ПР [10], ибрутиниб 21% ПР [5], венетоклакс 21% ПР [11]), а битаргетного воздействия при Р/Р ЛКМ (леналидомид + ибрутиниб – 56% [12], ибрутиниб + венетоклакс – 63% [13]). Кроме того, при комбинированном применении битаргетной терапии возможно даже нивелировать такой негативный фактор, как мутация в гене <i>TP53</i> почти у 25% больных. В последнее время были</p>	<p>1-4</p> <p>5-9</p> <p>10</p> <p>5</p> <p>11</p> <p>12</p> <p>13</p>
--	---	--

	<p>инициированы исследования по использованию битаргетной терапии при ЛКМ в первой линии (комбинация ибрутиниба и ритуксимаба [14], ибрутиниба и венетоклакса [15]). По данным литературы у этих препаратов отмечена потенцирующая активность сочетанного применения – «синтетическая летальность» [16].</p>	<p>14 15 16</p>
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>В настоящее время в мире активно изучаются и применяются методы таргетной терапии в прогностически неблагоприятной группе больных ЛКМ [15]</p>	<p>15</p>
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>Индивидуальный подход к терапии больных ЛКМ, основанный на строгой стратификации больных в зависимости от молекулярно-генетических факторов неблагоприятного прогноза, позволяющий существенно снизить частоту рецидивов и увеличить частоту полных ремиссий, показатели бессобытийной и общей выживаемости, при минимальной токсичности с возможностью сохранения биологического резерва в случае необходимости применения клеточной терапии (алло-ТГСК, CAR-T)</p>	

Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Нет	
---	-----	--

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Кардиальные осложнения	1-4 степени	Фибрилляция предсердий	11%	На любом этапе приема	Антиаритмическая терапия, контроль ЭКГ, ХМ-ЭКГ
Геморрагические осложнения	3-4 степени	Петехии, гематомы, кровотечения любых локализаций	5%	На любом этапе приема	Заместительные трансфузии компонентов крови, контроль коагулограммы (агрегация тромбоцитов), контроль клинического анализа крови (количество тромбоцитов)
Гематологическая токсичность	1-4 степени	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия	5-17%	На любом этапе приема	Заместительные трансфузии компонентов крови, Г-КСФ
Инфекционные осложнения	1-4 степени 3-4 степени	Грибковые, вирусные, бактериальные инфекции	47% 17,9%	На любом этапе приема	Противомикробная терапия, контроль концентрации иммуноглобулинов в крови, заместительные трансфузии иммуноглобулинов

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. Королева Д.А., Габеева Н.Г., Дроков М.Ю. и соавт. Первый опыт трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомой из клеток мантии с мутациями в гене TP53. Гематология и трансфузиология. 2020;65(4):483–500.  
Импакт-фактор: 0,933
2. Королева Д.А., Габеева Н.Г., Кузьмина Л.А. и соавт. Негативное влияние мутаций в гене TP53 на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии. Промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016». Гематология и трансфузиология. 2019;64(3):256–73.  
DOI:10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273.  
Импакт-фактор: 0,933
3. Beà S., Valdés-Mas R., Navarro A., et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(45):18250–5.  
DOI:10.1073/pnas.1314608110.  
Импакт-фактор: 12,779
4. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J.W., et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017;130(17):1903–10. DOI:10.1182/blood-2017-04-779736.  
Импакт-фактор: 25,476
5. Rule S., Jurczak W., Jerkeman M., et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. Leukemia. 2018;32(8):1799–803. DOI:10.1038/s41375-018-0023-2.  
Импакт-фактор: 12,883
6. Dreyling M., Jurczak W., Jerkeman M., et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016;387(10020):770–8. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00667-4.  
Импакт-фактор: 79,321
7. Morabito F., Skafi M., Recchia A.G., et al. Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(5):487–94.  
DOI:10.1080/14656566.2018.1561865.  
Импакт-фактор: 3,889

8. Zhao S., Kanagal-Shamanna R., Navsaria L., et al. Efficacy of venetoclax in high risk relapsed mantle cell lymphoma (MCL) - outcomes and mutation profile from venetoclax resistant MCL patients. *Am J Hematol.* 2020;95(6):623–9. DOI:10.1002/ajh.25796.  
Импакт-фактор: 10,047
9. Eyre T.A., Walter H.S., Iyengar S., et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2019;104(2):e68–71. DOI:10.3324/haematol.2018.198812.  
Импакт-фактор: 11,047
10. Goy A., Sinha R., Williams M.E., et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3688–95. DOI:10.1200/JCO.2013.49.2835.  
Импакт-фактор: 50,717
11. Toby A. Eyre, Harriet S. Walter, Sunil Iyengar, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Vol. 23. 2016. p. 471–3. DOI:10.1097/GME.0000000000000638.  
Импакт-фактор: 11,04
12. Jerkeman M., Eskelund C.W., Hutchings M., et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(3):e109–16. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30018-8.  
Импакт-фактор: 18,959
13. Wang M., Ramchandren R., Chen R., et al. Concurrent ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the safety run-in of the phase 3 SYMPATICO study. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):1–8. DOI:10.1186/s13045-021-01188-x.  
Импакт-фактор: 14,571
14. Wang M.L., Jain P., Lee H.J., et al. Frontline Treatment with Ibrutinib Plus Rituximab (IR) Followed By Short Course R-Hypercvad. *Blood.* 2019. p. 134.  
Импакт-фактор: 25,476
15. Tam C.S., Anderson M.A., Pott C., et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1211–23. DOI:10.1056/nejmoa1715519.  
Импакт-фактор: 91,245
16. Davis J.E., Handunnetti S.M., Ludford-Menting M., et al. Immune recovery in patients with mantle cell lymphoma receiving long-term ibrutinib and venetoclax combination therapy.

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

Клиника ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ является единственным местом в России, которое занимается фундаментальными и клиническими исследованиями в области разработки новых протоколов терапии больных ЛКМ из группы неблагоприятного прогноза, согласно молекулярно-генетическим факторам

---

### III. Цели и задачи клинической апробации

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

**Цель:** практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода клинической апробации «Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016» для подтверждения его клинико-экономической эффективности.

---

#### Задачи:

1. Сравнить безопасность метода «Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016» и метода сравнения (протокол «ЛКМ-2016»)
2. Сравнить клиническую эффективность метода «Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016» и метода сравнения (протокол «ЛКМ-2016»)
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность «Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по

сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016» и метода сравнения (протокол «ЛКМ-2016»)

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Имеющиеся в распоряжении авторов заявки опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой достоверности и обоснованности предварительных данных о применении указанной методики.

Первые опубликованные результаты клинических исследований применения комбинации ингибиторов тирозинкиназы Брутона и селективного ингибитора BCL2 показали до 50% эффективности в терапии рефрактерных/рецидивных ЛКМ, включая случаи с мутациями в гене *TP53* [13,15]. Показана не только высокая эффективность и приемлемая токсичность в группе пациентов с рецидивным/рефрактерным течением заболевания, но и в перспективе возможность излечения неблагоприятных форм ЛКМ, в сравнении с общей выживаемостью (ОВ) - 1,5 года на стандартной терапии [4]. В ряде исследований было показано, что достижение максимального глубокого ответа на противоопухолевое лечение, коррелирует с продолжительностью и длительностью ремиссии. Кроме того, достижение полной ПЭТ – и МОБ-негативной ремиссии позволяет сохранять «биологический» резерв при необходимости последующего выполнения алло-ТГСК. Применение сочетанной терапии таргетными препаратами позволит существенно снизить количество инфекционных осложнений, а также эпизодов развития гематологической и негематологической токсичности. Увеличение длительности ремиссии также позволит обеспечить время до реализации реакции трансплантат против лимфомы, предотвратив развитие рецидива до момента приживления трансплантата.

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

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

№	Параметр
1	Процент полных ремиссий (МОБ – и ПЭТ-негативная ремиссия)
2	Скорость достижения ремиссии
3	Длительность ремиссии
4	Частота развития гематологической и негематологической токсичности (инфекционные, токсические и геморрагические осложнения)



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

Каждому пациенту планируется проведение 3-х терапевтических этапов: с 1 по 28 дни, с 29 по 56 дни с постепенной эскалацией доз препаратов и с 57 по 84 дни с стандартными дозами препаратов.

Детально схема клинической апробации представлена в таблице 1.

Таблица 1. Схема клинической апробации

Препарат	Iven			Дни введения	Порядок введения
	Курсовая доза	Разовая доза	Суммарная доза		
Ибрутиниб	47 040 мг	560 мг	47 040 мг	с 1 по 84 дни	Перорально, 1 р/сутки
Венетоклакс	350 мг	50 мг	350 мг	с 29 по 35 дни	Перорально, 1 р/сутки
Венетоклакс	700 мг	100 мг	700 мг	с 36 по 42 дни	Перорально, 1 р/сутки 100 мг
Венетоклакс	1 400 мг	200 мг	1 400 мг	с 43 по 49 дни	Перорально, 1 р/сутки 200 мг
Венетоклакс	2800 мг	400 мг	2800 мг	с 50 по 56 дни	Перорально, 1 р/сутки 400 мг
Венетоклакс	11 200 мг	400 мг	11 200 мг	с 57 по 84 дни	Перорально, 1 р/сутки 400 мг



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

#### Клиническая апробация включает 3 терапевтических этапа:

После обследования по протоколу обследования больных лимфатическими опухолями, принятому в отделении (перечень исследований предоставлен), проводится первый этап протокола - терапия препаратом ибрутиниб в дозе 560 мг/сутки непрерывно с 1 по 28 день.

С 29 дня начинается 2 терапевтический этап протокола клинической апробации - терапия препаратом ибрутиниб в дозе 560 мг/сутки непрерывно с 29 по 56 дни, терапия венетоклаксом проводится по схеме с 29 по 35 дни в дозе 50 мг/сутки, с 36 по 42 дни в дозе 100 мг/сутки, с 43 по 49 дни в дозе 200 мг/сутки, с 50 по 56 дни в дозе 400 мг/сутки.

С 50 дня начинается 3 терапевтический этап протокола клинической апробации - терапия препаратом ибрутиниб в дозе 560 мг/сутки непрерывно с 57 по 84 дни, венетоклаксом в дозе 400 мг/сутки с 57 по 84 дни.

По окончании каждого этапа выполняется промежуточное стадирование с обязательным исследованием МОБ. Главной задачей является достижение МОБ-негативной ремиссии заболевания. При выявлении прогрессии заболевания на любом из этапов индукции пациент исключается из протокола клинической апробации. В сопроводительную терапию входят блокатор гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов (ранитидин), гипоурикемические препараты (аллопуринол), противорвотные препараты (ондансетрон), парэнтеральное питание (по показаниям). На период цитопении проводится профилактика и лечение инфекционных осложнений, гемотрансфузионная терапия и стимуляция гемопоэза (по показаниям). Терапия осложнений проводится в соответствии с принятыми в клинике стандартами.

---

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

Продолжительность клинической апробации составляет 4 года.

Продолжительность наблюдения одного пациента в рамках клинической апробации составляет 184 дня.

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

1. Персональные данные (фамилия, имя, отчество, возраст, пол, диагноз, группа крови)
2. Выявленные факторы неблагоприятного прогноза (мутация в гене TP53, бластоидный морфологический вариант, кариотип)
3. Дата начала терапии
4. Статус заболевания на 28, 4, 84 дни терапии в рамках клинической апробации (полная/частичная ремиссия заболевания/стабилизация/прогрессирование)

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

**13. Критерии включения пациентов.**

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Другие уточненные типы неходжкинской лимфомы
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C85.7
Пол пациентов	Мужчины и женщины
Возраст пациентов	От 18 до 65 лет
Другие дополнительные сведения	Наличие подтвержденного диагноза ЛКМ (иммуногистохимическое исследование – CD5+, CyclinD1+ и FISH исследование (t11;14)(q13;q32)
	Наличие мутаций в гене <i>TP53</i> , наличие комплексного кариотипа, бластоидного морфологического варианта
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

**14. Критерии невключения пациентов.**

№	Критерий невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания <sup>1</sup> .
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту <sup>2</sup> .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами <sup>3</sup> .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании
6	Возраст старше 66 (включительно) лет
7	Тяжелая сопутствующая патология: хронические обструктивные заболевания легких; сердечная недостаточность (ФК III-IV по NYHA), острый инфаркт миокарда,

<sup>1</sup> за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

<sup>2</sup> кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

<sup>3</sup> кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

	перенесенный в последние 6 месяцев, нарушения ритма по типу желудочковых тахикардий, дилатационная кардиомиопатия, нестабильная ишемическая болезнь сердца; неконтролируемый сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому/геморрагическому типу, перенесенные в последние 6 месяцев
8	Наличие других злокачественных новообразований
9	Аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, врожденные геморрагические диатезы
10	Невозможность перорального приема лекарственных препаратов
11	Наличие активных бактериальных, вирусных, грибковых, микобактериальных, паразитарных на момент начала исследования, требующие госпитализации и проведения антибиотической терапии

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Отказ от продолжения терапии	
2	Прогрессирующее течение заболевания	После каждого курса терапии (1р/28 дней)
3	Тяжелые токсические и инфекционные осложнения	На любом этапе терапии при развитии токсических и инфекционных осложнений

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи \_\_\_\_\_

*Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь в рамках клинической апробации*

Форма оказания медицинской помощи \_\_\_\_\_

*Плановая*

Условия оказания медицинской помощи \_\_\_\_\_

*В круглосуточном стационаре*

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
1	V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови, развернутый	3	Контроль на фоне курса терапии
2	A12.05.001	Исследование скорости оседания эритроцитов	3	Контроль на фоне курса терапии
3	V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	30	Контроль на фоне курса терапии
4	V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	6	Контроль на фоне курса терапии
5	A09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	3	Контроль на фоне курса терапии
6	A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	3	Контроль на фоне курса терапии
7	A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	10	Контроль на фоне курса терапии
8	A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	30	Контроль на фоне курса терапии
9	A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	10	Контроль на фоне курса терапии
10	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	30	Контроль на фоне курса терапии
11	A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	20	Контроль на фоне курса терапии
12	A09.05.022.001	Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови	10	Контроль на фоне курса терапии
13	A09.05.022.002	Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови	10	Контроль на фоне курса терапии
14	A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	30	Контроль на фоне курса терапии
15	A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	30	Контроль на фоне курса терапии
16	A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	30	Контроль на фоне курса терапии
17	A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	10	Контроль на фоне курса терапии
18	A09.05.039	Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	30	Контроль на фоне курса терапии
19	A09.05.041	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	20	Контроль на фоне курса терапии
20	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	20	Контроль на фоне курса терапии
21	A09.05.044	Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	5	Контроль на фоне курса терапии

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
22	A09.05.045	Определение активности амилазы в крови	5	Контроль на фоне курса терапии
23	A09.05.046	Определение активности щелочной фосфатазы в крови	5	Контроль на фоне курса терапии
24	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	10	Контроль на фоне курса терапии
25	A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	10	Контроль на фоне курса терапии
26	A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	10	Контроль на фоне курса терапии
27	A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	10	Контроль на фоне курса терапии
28	A12.05.039	Активированное частичное тромбопластиновое время	20	Контроль на фоне курса терапии
29	A12.05.018	Исследование фибринолитической активности крови	10	Контроль на фоне курса терапии
30	A09.05.054	Исследование уровня иммуноглобулинов в крови	1	Контроль иммунодефицита
31	A26.05.035.002	Определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование	2	Поиск очага инфекции при развитии инфекционных осложнений
32	A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	1	Контроль на фоне курса терапии
33	A08.05.002	Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга	3	Контроль на фоне курса терапии
34	A08.30.035	Цитогенетическое исследование биопсийного (операционного) материала	6	Контроль на фоне курса терапии
35	A27.05.044	Молекулярно-генетическое исследование В-клеточной клональности (по генам IgH, IgK, IgL и KDE)	3	Контроль на фоне терапии
36	A26.08.005	Микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	Подбор противомикробной терапии при развитии инфекционных осложнений
37	A26.19.008	Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и	1	Подбор противомикробной терапии при

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
		факультативно-анаэробные микроорганизмы		развитии инфекционных осложнений
38	A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	3	Контроль на фоне терапии
39	A06.30.005.001	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	3	Контроль на фоне терапии
40	A05.30.004	Магнитно-резонансная томография органов малого таза	3	Контроль на фоне терапии
41	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	20	Контроль при развитии кардиальной патологии
42	A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	1	Обследование при развитии неврологической симптоматики
43	A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	2	Контроль на фоне курса терапии
44	A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	2	Контроль на фоне курса терапии
45	A04.10.002	Эхокардиография	1	Контроль при развитии кардиальной патологии
46	A04.12.006.002	Дуплексное сканирование вен нижних конечностей	1	Контроль при развитии тромботических осложнений
47	A11.05.003	Получение гистологического препарата костного мозга	6	Контроль на фоне курса терапии
48	A12.05.004	Проба на совместимость перед переливанием компонентов крови	2	Подбор эритроцитсодержащих средств при развитии анемии для гемотрансфузий

B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	84	Пребывание пациента для оказания
-------------	---	----	----------------------------------

			медицинской помощи
--	--	--	--------------------

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование (для ЛП вне показаний указать номер источника п.8 Протокола КА)	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
<b>1. 1й терапевтический этап (1-28 дни)</b>									
1.1	Ибрутиниб [15]		перорально	560	1	28 дней	15680	мг	В составе индукционной терапии
<b>2. 2й терапевтический этап (29-56 дни)</b>									
2.1	Ибрутиниб [15]		перорально	560	1	28 дней (29-56 дни)	15680	мг	В составе индукционной терапии
2.2	Венетоклакс [15]		перорально	50	1	7 дней (29-35 дни)	350	мг	В составе индукционной терапии
2.3	Венетоклакс [15]		перорально	100	1	7 дней (36-42 дни)	700	мг	В составе индукционной терапии
2.4	Венетоклакс [15]		перорально	200	1	7 дней (43-49 дни)	1400	мг	В составе индукционной терапии
2.5	Венетоклакс [15]		перорально	400	1	7 дней (50-56 дни)	2800	мг	В составе индукционной терапии
<b>3. 3й терапевтический этап (57-84 дни)</b>									
3.1	Ибрутиниб [15]		перорально	560	1	28 дней (57-84)	15680	мг	В составе индукционной терапии



3.2	Венетоклакс [15]		перо раль но	400	1	28 дней (57-84 дни) дня	11200	мг	В составе индукцион ной терапии
4. Сопроводительная терапия									
4.1	Аллопуринол		перо раль но	200	3	84 дня	50 400	мг	Гипоуреке мические средство
4.2	Ранитидин		перо раль но	150	2	84 дня	25200	мг	Профилат ика обострений язвенной болезни желудка и дпк
4.3	Дексаметазон		в/в капе льно	4	1	6 дней	24	мг	Десенсиби лизирующа я терапия
4.4	Ондансетрон		в/в стру йно	8	1	10 дней	80	мг	Профилат ика купирован ия тошноты и рвоты, вызванных цитостатич еской химио- или радиотерап ией
4.5	Метронидазол		в/в капе льно	500	3	10 дней	15 000	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при необходим ости)
4.6	Амикацин		в/в капе льно	375	3	7 дней	7875	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при необходим ости)
4.7	Имипенем+[Ци ластатин]		в/в капе льно	1000	4	7 дней	28 000	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при

									необходим ости)
4.8	Меропенем		в/в капе льно	1000	3	7 дней	21 000	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при необходим ости)
4.9	Ванкомицин		в/в капе льно	1000	2	7 дней	14 000	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при необходим ости)
4.1 0	Моксифлоксац и н		в/в капе льно	400	1	7 дней	2 800	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при необходим ости)
4.1 1	Флуконазол		в/в капе льно	400	1	7 дней	2 800	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при необходим ости)
4.1 2	Ацикловир		в/в капе льно	375	3	10 дней	11250	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при необходим ости)
4.1 3	Ганцикловир		в/в капе льно	375	2	14 дней	10500	мг	Терапия инфекцион ных осложнени й (при необходим ости)
4.1 4	Филграстим		п/к	300	1	10 дней	3000	мкг	Стимуляци я гранулоцит опоза при развитии

									миелотоксического агранулоцитоза; мобилизация ГСК
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

№	Наименование	Средний разовый объем	Частота приема в день	Средний курсовой объем	Единицы измерения объема	Продолжительность приема	Обоснование назначения
Наименование этапа							
1.1	не применимо						

перечень используемых биологических материалов;

№	Наименование	Средняя разовая потребность	Средняя курсовая потребность	Единицы измерения	Цель назначения
Сопроводительная терапия					
1	Эритроцитарная взвесь	280	1400	мл	Анемия, заместительная трансфузионная терапия
2	Тромбоконцентрат	1	5	Терапевтическая доза	Тромбоцитопения, геморрагический синдром, заместительная трансфузионная терапия
3	Свежезамороженная плазма	500	1000	мл	Снижение факторов свертывания крови, геморрагический синдром, заместительная трансфузионная терапия

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам (для МИ вне показаний указать номер источника п.8 Протокола КА)	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
Наименование этапа			
1.1	не применимо		

## VII. Оценка эффективности метода

### 19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
1. Увеличение вероятности достижения ПЭТ и МОБ-негативной ремиссии до 90% случаев (оценка каждые 28 дней КА)

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Увеличение скорости достижения ремиссии от 1 до 3 месяцев (оценка ремиссии каждые 28 дней КА)
2.	Снижение гематологической и негематологической токсичности до 20%

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Частота достижения МОБ-негативной ремиссии	Мониторинг МОБ молекулярно-генетическими методами	28, 56, 84 дни
2.	Частота достижения ПЭТ-негативной ремиссии	Инструментальные методы исследования (КТ, УЗИ)	28, 56, 84 дни
3	Скорость достижения ремиссии	Молекулярно-генетические, инструментальные исследования	28, 56, 84 дни
4	Частота развития гематологической и негематологической токсичности	Лабораторно-инструментальные исследования	На любом этапе терапии

## VIII. Статистика

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

Статистический анализ будет выполнен классическими методами: событийный анализ (общая и бессобытийная выживаемость), частота достижения ремиссии (частотный анализ).

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.

При заявленной ожидаемой вероятности в ветке клинической апробации (Ветка А) – 90% (Percentage «success» in experimental group), а в контрольной ветке (Ветка В) – 48% (Percentage «success» in control group), с учетом допустимого уровня альфа-ошибки (5%, статистическая значимость 0,05) мощность исследования составит более 80%. Расчетный объем выборки (по данным <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>) при заданных параметрах составляет 16 пациентов в каждой из исследуемых групп. Итого в ветку А (клиническая апробация) планируется включить 16 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2023 году планируется включить 2 пациентов, в 2024 – 7 пациентов, в 2025 – 7 пациентов. Контрольная ветка В (ветка метода сравнения) – исторический контроль.

## IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту производился в соответствии с «Методическими рекомендациями по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», утвержденными Приказом от 13 августа 2015 г. №556 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Общий (клинический) анализ крови, развернутый	850,00	3	1	2 550,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2	Исследование скорости оседания эритроцитов	360,00	3	1	1 080,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
3	Общий (клинический) анализ крови	470,00	30	1	14 100,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
4	Общий (клинический) анализ мочи	750,00	6	1	4 500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
5	Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	550,00	3	0,5	825,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
6	Исследование уровня общего белка в крови	310,00	3	1	930,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
7	Исследование уровня альбумина в крови	330,00	10	1	3 300,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
8	Исследование уровня мочевины в крови	340,00	30	1	10 200,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
9	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	320,00	10	1	3 200,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
10	Исследование уровня креатинина в крови	350,00	30	1	10 500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
11	Исследование уровня общего билирубина в крови	310,00	20	1	6 200,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
12	Исследование уровня билирубина связанного	320,00	10	0,1	320,00	Прейскурант ФГБУ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	(конъюгированного) в крови					«НМИЦ гематологии» МЗ РФ
13	Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови	100,00	10	0,1	100,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
14	Исследование уровня натрия в крови	240,00	30	1	7 200,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
15	Исследование уровня калия в крови	240,00	30	1	7 200,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
16	Исследование уровня общего кальция в крови	320,00	30	1	9 600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
17	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	340,00	10	1	3 400,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
18	Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	300,00	30	1	9 000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
19	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	300,00	20	0,5	3 000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
20	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	300,00	20	0,5	3 000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
						гематологии» МЗ РФ
2 1	Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	320,00	5	0,1	160,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2 2	Определение активности амилазы в крови	440,00	5	0,1	220,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2 3	Определение активности щелочной фосфатазы в крови	300,00	5	0,5	750,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2 4	Исследование уровня глюкозы в крови	300,00	10	1	3 000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2 5	Исследование уровня фибриногена в крови	250,00	10	0,5	1 250,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2 6	Активированное частичное тромбопластиновое время	260,00	20	1	5 200,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2 7	Исследование фибринолитической активности крови	280,00	10	0,5	1 400,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2 8	Исследование уровня иммуноглобулинов в крови	1 650,00	1	1	1 650,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ



№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
29	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus), вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus), вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР, количественное исследование	930,00	2	0,1	186,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
30	Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	2 500,00	1	1	2 500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
31	Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга	5 630,00	3	1	16 890,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
32	Цитогенетическое исследование биопсийного (операционного) материала	5 530,00	6	1	33 180,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
33	Молекулярно-генетическое исследование В-клеточной клональности (по генам IgH, IgK, IgL и KDE)	3 500,00	3	1	10 500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
34	Микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1 780,00	1	0,5	890,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
35	Микробиологическое (культуральное)	2 620,00	1	0,5	1 310,00	Прейскурант ФГБУ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы					«НМИЦ гематологии» МЗ РФ
36	Компьютерная томография органов грудной полости	6 270,00	3	1	18 810,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
37	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	6 270,00	3	1	18 810,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
38	Регистрация электрокардиограммы	1 150,00	20	1	23 000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
39	Магнитно-резонансная томография головного мозга	8 110,00	1	0,1	811,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
40	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	4 370,00	2	1	8 740,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
41	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	2 500,00	2	1	5 000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
42	Эхокардиография	2 500,00	1	0,5	1 250,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
4 3	Дуплексное сканирование вен нижних конечностей	2 500,00	1	0,1	250,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
4 4	Получение гистологического препарата костного мозга	2 115,00	6	1	12 690,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
4 5	Проба на совместимость перед переливанием компонентов крови	3 800,00	2	0,5	3 800,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
4 6	Исследование агрегации тромбоцитов	1 460,00	10	1	14 600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
4 7	Определение тромбинового времени в крови	210,00	10	0,5	1 050,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
4 8	Магнитно-резонансная томография органов малого таза	7 850,00	3	1	23 550,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Ибрутиниб	20 166,00	84	1 693 944,00	1	1 693 944,00	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
2	Венетоклакс	1 283,22( за 20 мг)	7	8 982,54	1	8 982,54	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
3	Венетоклакс	1 887,88( за 50 мг)	7	13 215,16	1	13 215,16	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
4	Венетоклакс	3 528,73( за 100 мг)	7	24 701,11	1	24 701,11	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
5	Венетоклакс	7 057,46( за 200 мг)	7	49 402,22	1	49 402,22	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
6	Венетоклакс	14 114,92( за 400 мг)	42	592 826,64	1	592 826,64	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
7	Аллопуринол	4,26	84	357,84	1	357,84	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
8	Омепразол	15,11	84	1 269,24	1	1 269,24	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
9	Дексаметазон	10,39	6	62,34	1	62,34	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
10	Ондансетрон	39,03	10	390,3	1	390,30	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
11	Метронидазол	34,35	30	1 030,5	0,1	103,05	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
12	Амикацин	44,47	21	933,87	0,1	93,39	Государственный реестр

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
							предельных отпускных цен (ГРЛС)
13	Имипенем+[Циластатин]	434,35	28	12 161,8	0,1	1 216,18	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
14	Меропенем	593,94	21	12 472,74	0,1	1 247,27	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
15	Ванкомицин	286,89	14	4 016,46	0,1	401,65	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
16	Моксифлоксацин	944,38	7	6 610,66	0,1	661,07	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
17	Флуконазол	435,60	7	3 049,2	0,1	304,92	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
18	Ацикловир	400,26	30	12 007,8	0,1	1 200,78	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
19	Ганцикловир	1294,70	28	36 251,6	0,1	3 625,16	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
20	Филграстим	894,27	10	8 942,7	0,5	4 471,35	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы, руб.	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
не применимо						

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани);

№	Наименование	Стоимость 1 курса, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Эритроцитарная взвесь	53 550,00	0,1	5 355,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2	Тромбоконцентрат	165 900,00	0,1	16 590,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
3	Свежезамороженная плазма	20 160,00	0,1	2 016,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

№	Наименование	Стоимость 1 курса, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты, руб.	Источник сведений о стоимости
не применимо					

иное.

№	Наименование	Стоимость 1 единицы, руб.	Количество	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
не применимо					


**Расчет**  
**финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному**  
**пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов**  
**профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Наименование затрат	Сумма (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	710,86
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 по каждому протоколу клинической апробации	2 660,10
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	14,15
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)	197,37
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	118,42
<b>Итого:</b>	<b>3 582,48</b>

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	2 пациента	7 164,96
2024	7 пациентов	25 077,36
2025	7 пациентов	25 077,36
<b>Итого:</b>	<b>16 пациентов</b>	<b>57 319,68</b>

Подпись руководителя федеральной медицинской организации



 **Е. К. Фаруков**

Отделение гематологии и химиотерапии лимфом с блоком ТКМ и ГСК

Регистрационная карта пациента

Название протокола

Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016»

Персональные данные

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_ Отчество \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_ Пол \_\_\_\_\_ Дата начала терапии \_\_\_\_\_ Группа крови \_\_\_\_\_

Диагноз \_\_\_\_\_

Дата диагноза \_\_\_\_\_

Мутационный статус TP53 \_\_\_\_\_

Мутация \_\_\_\_\_

Дикий тип \_\_\_\_\_

Морфологический вариант \_\_\_\_\_

Классический  
Бластоидный

Кариотип \_\_\_\_\_

Нормальный  
Комплексный

Статус пациента через 28 дней от начала терапии по программе IVen \_\_\_\_\_

Положительная динамика \_\_\_\_\_ МОБ-негативность \_\_\_\_\_  
Да \_\_\_\_\_ Да \_\_\_\_\_  
Нет \_\_\_\_\_ Нет \_\_\_\_\_

Прогрессия \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Статус пациента после 56 дней от начала терапии по программе IVen \_\_\_\_\_

Положительная динамика \_\_\_\_\_ МОБ-негативность \_\_\_\_\_  
Да \_\_\_\_\_ Да \_\_\_\_\_  
Нет \_\_\_\_\_ Нет \_\_\_\_\_

Прогрессия \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Статус пациента после 84 дней от начала терапии по программе IVen \_\_\_\_\_

Положительная динамика \_\_\_\_\_ МОБ-негативность \_\_\_\_\_  
Да \_\_\_\_\_ Да \_\_\_\_\_  
Нет \_\_\_\_\_ Нет \_\_\_\_\_

Прогрессия \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_



## Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации «Использование сочетания таргетных препаратов у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из прогностически неблагоприятной группы других уточненных типов неходжкинской лимфомы (С85.7) в качестве терапии первой линии с целью увеличения частоты полных ремиссий по сравнению с ранее использованным протоколом «ЛКМ-2016», 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  
д.м.н.



Е.Н. Паровичникова