


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	Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	director@blood.ru , +7 (495) 612-63-91
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3) с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения результатов терапии по сравнению с применением стандартных режимов химиотерапии»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 20 пациентов, в том числе: в 2023 г. – 2 пациент, в 2024 г. – 9 пациентов, в 2025 г. - 9 пациентов
	Приложение:	1. Протокол клинической апробации на 54 л. 2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 6 л., опросник SF36 на 10 л. 3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
	Руководитель организации	Генеральный директор Паровичникова Е.Н. (должность, ф.и.о., подпись) 
		" " февраля 2023 г.

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3) с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения результатов терапии по сравнению с применением стандартных режимов химиотерапии», представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор,

Д.м.н.



Е.Н. Паровичникова

27.02.2023

Дата заполнения опросника SF-36									
	ПЭТ/ КТ до начал а лечен ия					Дата			
	Выпол нено			Да					
				Нет					
	ПЭТ/ КТ после 3 курсо в					Дата			
	Выпол нено			Да					
				Нет					
	Эффе кт проти вопу холев ой терап ии								
	1- полна я ремис сия			2- части чная реми ссия		3- стаби лиза ция			4-прогрессия
	Рецид ив/пр огресс ия		Дата			Локализация			
	Смерт ь		Да			Дата			
			Нет						

	Дата после днего конта кта				Дата				

Физикальное обследование

Дата обследования

Система	Норма	Патология	Описание патологии
Дыхательная			
Сердечно-сосудистая			
Пищеварительная			
Мочеполовая			
Нервная			

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови

Дата обследования

Параметр	Значение	Степень по СТСАЕ 4 (в случае отклонения)	Не выполнено
Лейкоциты (10 ^{х9})			
Эритроциты (10 ^{х12})			
Тромбоциты (10 ^{х9})			
Гемоглобин (г/л)			
Нейтрофилы (10 ^{х9})			

Коагулограмма

Дата обследования

Параметр	Значение	Не выполнено
ПТИ (по Квику)		
Протромбиновое время (сек)		
Тромбиновое время (сек)		

АЧТВ (сек)		
Фибриноген (г/л)		

Биохимический анализ крови

Дата обследования _____

Параметр	Значение	Не выполнено
Креатинин (мкмоль/л)		
Мочевина (ммоль/л)		
Мочевая кислота (мкмоль/л)		
Глюкоза (ммоль/л)		
Билирубин общий (мкмоль/л)		
Щелочная фосфатаза (Ед/л)		
ЛДГ (Ед/л)		
Общий белок (г/л)		
Билирубин прямой (мкмоль/л)		
АСТ (Ед/л)		
АЛТ (Ед/л)		
Калий (ммоль/л)		
Натрий (ммоль/л)		
Хлор (ммоль/л)		

Рост _____ Вес _____ Площадь поверхности тела _____

Дата введения полатузумаба ведотина	№ курса	Запланированная доза, мг	Введенная доза, мг	Токсические осложнения и эффекты во время инфузии (при наличии)

Дата введения ритуксимаба	№ курса	Запланированная доза, мг	Введенная доза, мг	Токсические осложнения и эффекты во время инфузии (при наличии)

Дата введения этопозиды	№ курса	Запланированная доза, мг	Введенная доза, мг	Токсические осложнения и эффекты во время инфузии (при наличии)

Дата введения карбоплатина	№ курса	Запланированная доза, мг	Введенная доза, мг	Токсические осложнения и эффекты во время инфузии (при наличии)

Информация о сопутствующей терапии

Дата заполнения

№	Лекарственный препарат (МНН)	Дозировка	Показания	Дата начала	Дата окончания

Нежелательные явления

Дата заполнения №	НЯ	Дата начала	Дата окончания	Связь с исследу емой терапией	СНЯ (да, нет)	Терап ия НЯ	Степен ь тяжест и	Действи я предпри нятые в связи с НЯ 1- отсутствие действи й, 2- временно е прекраще ние препарат а, 3- окончате льное прекраще ние

Подпись врача

Дата

ОПРОСНИК SF-36 «ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ»

Ф.И.О. _____

Дата заполнения _____

1. Как бы Вы в целом оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру)

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно так же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми сталкиваетесь в течение своего обычного дня

Ограничивает ли вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта

Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
------------------------------	--------------------------	-----------------------------

1	2	3
---	---	---

Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды

1	2	3
---	---	---

В. Поднять или нести сумку с продуктами

1	2	3
---	---	---

Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов

1	2	3
---	---	---

Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет

1	2	3
---	---	---

Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки

1	2	3
---	---	---

Ж. Пройти расстояние более одного километра

1	2	3
---	---	---

З. Пройти расстояние в несколько кварталов

1	2	3
---	---	---

И. Пройти расстояние в один квартал

1	2	3
---	---	---

К. Самостоятельно вымыться, одеться

1	2	3
---	---	---

4. Бывало ли за последние 4 недели так, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

Да Нет

А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела

1 2

Б. Выполнили меньше, чем хотели

1 2

В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности

1 2

Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)

1 2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

Да Нет

А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела

1 2

Б. Выполнили меньше, чем хотели

1 2

В. Выполнили свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно

1 2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру в каждой строке)

Совсем не мешало

1

Немного

2

Умеренно

3

Сильно

4

Очень сильно

5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру в каждой строке)

Совсем не испытывал(а)

1

Очень слабую

2

Слабую

3

Умеренную

4

Сильную

5

Очень сильную

6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (обведите одну цифру в каждой строке)

Совсем не мешала

1

Немного

2

Умеренно

3

Сильно

4

Очень сильно

5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель

Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру)	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (обведите одну цифру в каждой строке)

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Методика оценки качества жизни Обработка результатов

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Количественно оцениваются следующие показатели:

- 1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)**, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
- 2. Ролевое состояние выполнения функционирование, обусловленное физическим (Role-Physical Functioning – RP)** – влияние физического на повседневную ролевую деятельность (работу, повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
- 3. Интенсивность боли (Bodily Pain – BP)** и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
- 4. Общее состояние здоровья (General Health – GH)** – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.
- 5. Жизненная активность (Vitality – VT)** подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.
- 6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF)**, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.
- 7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)** предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, показатели по этой шкале снижение ее качества и т. п.). Низкие интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
- 8. Психическое здоровье (Mental Health – MH)**, характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели

свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя "физический компонент здоровья" и "психологический компонент здоровья":

1. Физический компонент здоровья (Physicalhealth – PH)

Составляющие шкалы:

- Физическое функционирование.
- Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием.
- Интенсивность боли.
- Общее состояние здоровья.

2. Психологический компонент здоровья (MentalHealth – MH)

Составляющие шкалы:

- Психическое здоровье.
- Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием.
- Социальное функционирование.
- Жизненная активность.

ВОПРОС	БАЛЛЫ	ШКАЛА	ОБЩИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ		
3а		Физическое функционирование, (PhysicalFunctioning - PF)	ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ		
3б					
3в					
3г					
3д					
3е					
3ж					
3з					
3и					
3к					
4а		Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-PhysicalFunctioning - RP)	ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ		
4б					
4в					
4г					
7		Интенсивность боли (Bodilypain - BP)		ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ	
8					
1		Общее состояние здоровья (GeneralHealth - GH)			ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ
11а					
11б					
11в					
11г					
9а		Жизненная активность (Vitality - VT)	Психологический компонент здоровья		
9д					
9ж					
9и					
6		Социальное функционирование (SocialFunctioning - SE)		Психологический компонент здоровья	
10					
5а		Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE)			Психологический компонент здоровья
5б					
5в					
9б		Психическое здоровье (MentalHealth - MH)			
9в					
9г					
9е					
9з					

1. Значение по шкале "Физическое функционирование (PhysicalFunctioning – PF)":

1. Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы:

$$3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к = PFsum$$

2. Полученный суммарный балл пересчитайте по следующему ключу:

$$PF = ((PFsum - 10) / 20) \times 100$$

2. Значение по шкале "Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-PhysicalFunctioning – RP)":

1. Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы: 4а, 4б, 4в, 4г

$$RPsum = RP4а + RP4б + RP4в + RP4г$$

2. Полученный суммарный балл пересчитайте по следующему ключу:

$$RP = ((RPsum - 4) / 4) \times 100$$

3. Значение по шкале "Интенсивность боли (Bodily pain – BP) ":

1. Перекодируйте баллы, полученные при ответе на вопросы N 7 и N 8, в соответствии с одним из указанных ключей.

А. Если даны ответы на оба вопроса, то перекодируйте "сырой" балл по каждому вопросу по следующему ключу:

"СЫРОЙ" БАЛЛ (BP7) ВОПРОС N7	ПЕРЕСЧЕТНЫЙ БАЛЛ (BP7')	"СЫРОЙ" БАЛЛ (BP8) ВОПРОС N8	ПЕРЕСЧЕТНЫЙ БАЛЛ (BP8')
1	6	1 и при условии, что BP7=1	6
2	5, 4	1 и при условии, что BP7 имеет значение от 2 до 6	5
3	4, 2	2	4
4	3, 1	3	3
5	2, 2	4	2
6	1	5	1

2. Подсчитайте значение по шкале по формуле:

$$BP = [((BP7' + BP8') - 2) / 10] \times 100$$

4. Значение по шкале "Общее состояние здоровья (GeneralHealth – GH)"

1. ПЕРЕКОДИРУЙТЕ ВОПРОС N1 ПО КЛЮЧУ		2. ПЕРЕКОДИРУЙТЕ ВОПРОС N1Б ПО КЛЮЧУ		3. ПЕРЕКОДИРУЙТЕ ВОПРОС N1Г ПО КЛЮЧУ	
сырой балл вопрос N1 (GH1)	пересчитанный балл (GH1Г)	сырой балл вопрос N1Б (GH1Б)	пересчитанный балл (GH1БГ)	сырой балл вопрос N1Г (GH1Г)	пересчитанный балл (GH1ГГ)
1	5	1	5	1	5
2	4,4	2	4	2	4
3	3,4	3	3	3	3
4	2	4	2	4	2
5	1	5	1	5	1

4. ПОДСЧИТАЙТЕ СУММУ: $GH_{sum} = GH1Г + GH1БГ + GH1ГГ$

5. ПОДСЧИТАЙТЕ ЗНАЧЕНИЕ ШКАЛЫ ПО ФОРМУЛЕ: $GH = ((GH_{sum} - 5) / 20) \times 100$

5. Значение по шкале "Жизненная активность (Vitality – VT)"

1. ПЕРЕКОДИРУЙТЕ ВОПРОС N9a ПО КЛЮЧУ		2. ПЕРЕКОДИРУЙТЕ ВОПРОС N9Б ПО КЛЮЧУ	
сырой балл вопрос N9a (VT9a)	пересчитанный балл (VT9aГ)	сырой балл вопрос N9Б (VT9Б)	пересчитанный балл (VT9БГ)
1	6	1	6
2	5	2	5
3	4	3	4
4	3	4	3
5	2	5	2
6	1	6	1

3. ПОДСЧИТАЙТЕ СУММУ: $VT_{sum} = VT9aГ + VT9БГ$

4. ПОДСЧИТАЙТЕ ЗНАЧЕНИЕ ШКАЛЫ ПО ФОРМУЛЕ: $VT = (VT_{sum} - 1) / 20 \times 100$

6. Значение по шкале "Социальное функционирование (Social Functioning – SF)"

1. ПЕРЕКОДИРУЙТЕ ВОПРОСЫ ПО КЛЮЧУ	
«сырой» балл вопроса (МН9г)	пересчитанный балл (МН9г)
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

2. ПОДСЧИТАЙТЕ СУММУ: $SE_{sum} = SF5 + SF10$

3. ПОДСЧИТАЙТЕ ЗНАЧЕНИЕ ШКАЛЫ ПО ФОРМУЛЕ: $SF = ((SE_{sum} - 2)/5) \times 100$

7. Значение по шкале "Рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)"

1. Подсчитайте сумму баллов, полученных при ответе на вопросы: 5а, 5б, 5в

$$RE_{sum} = RE5a + RE5б + RE5в$$

2. Подсчитайте значение шкалы по формуле:

$$RE = ((RE_{sum} - 3)/3) \times 100$$

8. Значение по шкале "Психическое здоровье (Mental Health – MH)"

1. ПЕРЕКОДИРУЙТЕ ВОПРОСЫ ПО КЛЮЧУ		2. ПЕРЕКОДИРУЙТЕ ВОПРОСЫ ПО КЛЮЧУ	
«сырой» балл вопроса (МН9г)	пересчитанный балл (МН9г)	«сырой» балл вопроса (МН9а)	пересчитанный балл (МН9а)
1	6	1	6
2	5	2	5
3	4	3	4
4	3	4	3
5	2	5	2
6	1	6	1

3. ПОДСЧИТАЙТЕ СУММУ: $MH_{sum} = MH9б + MH9в + MH9г + MH9д + MH9е + MH9ж$

4. ПОДСЧИТАЙТЕ ЗНАЧЕНИЕ ШКАЛЫ ПО ФОРМУЛЕ: $MH = ((MH_{sum} - 5)/25) \times 100$

9. Значение общих показателей "Физический компонент здоровья (Physical PH)" и "Психологический компонент здоровья (MentalHealth – MH)"

1. Подсчитайте Z-значения по восьми шкалам опросника по формулам:

$$PF-Z = (PF - 84,52) / 22,89$$

$$RP-Z = (RP - 81,19) / 33,79$$

$$BP-Z = (BP - 75,49) / 23,55$$

$$GH-Z = (GH - 72,21) / 20,16$$

$$VT-Z = (VT - 61,05) / 20,86$$

$$SF-Z = (SF - 83,59) / 22,37$$

$$RE-Z = (RE - 81,29) / 33,02$$

$$MH-Z = (MH - 74,84) / 18,01$$

2. Подсчитайте значение показателя

"ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ (PH)" по формуле:

$$PHsum = (PA-Я \times 0642) + (K3-Я \times$$

$$PH = (PHsum \times 10) + 50$$

3. Подсчитайте значение показателя "Психический компонент здоровья (MH)"

$$MHsum = (PF-Z \times -0,22999) + (RP-Z \times -0,12329) + (BP-Z \times -0,09731) + (SF \times 0,26876) + (MH-Z \times 0,48581) + (RE-Z \times 0,43407) + (VT-Z \times 0,23534) + (CH-2 \times -0,01571)$$

$$PH = (MHsum \times 10) + 50$$

Чем больше число набранных баллов, тем выше качество жизни.

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

Метод «Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3) с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения результатов терапии по сравнению с применением стандартных режимов химиотерапии»
название протокола клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Метод «Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3) с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения результатов терапии по сравнению с применением стандартных режимов химиотерапии»
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.

- Паровичникова Е. Н. – генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
- Мангасарова Я. К. – заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком ТКМ и ГКС с ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии»
- Магомедова А.У. – вед.науч.сотр, отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком ТКМ и ГКС с ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии»
- Звонков Е. Е. – руководитель научного отдела лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии»

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Улучшение результатов лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) с целью подготовки и последующего проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	С83.3 – Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Мужчины, женщины Старше 18 лет

Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ (р/р), которые являются кандидатами для проведения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК, имеют ограниченное количество опций терапии. В случае невозможности проведения ауто-ТГСК – рефрактерность к проводимой терапии, недостаточная глубина ответа, коморбидные состояния, возраст, прогноз для таких пациентов остается неблагоприятным. Медиана общей выживаемости составляет порядка 6 мес. [1]

Предлагаемый метод терапии - комбинация инновационного препарата иммуноконъюгата полатузумаб ведотин со стандартным режимом химиотерапии (R-ICE) позволит улучшить результаты терапии для сложной когорты пациентов и подготовить пациентов к проведению ауто-ТГСК, которая в настоящий момент является стандартом оказания медицинской помощи у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением заболевания.

В настоящий момент в РФ полатузумаб ведотин доступен для пациентов с р/р ДВКЛ только в комбинации с бендамустином и ритуксимабом и применяется у пациентов, которые не являются кандидатами для ауто-ТГСК или в первой линии терапии ДВКЛ в комбинации с режимом R-CHP.

При этом добавление полатузумаба ведотина к стандартной схеме терапии бендамустином и ритуксимабом по данным исследования GO29365 позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (мВБП) и медиану общей выживаемости (мОВ) в 2 раза: в руке Pola-BR мВБП - 9,5 мес. и мОВ - 12,4 мес. соответственно, а применение полатузумаба ведотина в первой линии терапии ДВКЛ в комбинации с режимом R-CHP позволило снизить риск прогрессии, рецидива или смерти на 27% по

сравнению с группой стандартной терапии [2, 3,15]. В настоящий момент для пациентов с р/р ДВКЛ не имеется сравнимых по эффективности опций терапии.

Вследствие чего существует большая потребность в эффективной комбинированной иммуно- и химиотерапии для предлеченных пациентов с агрессивной лимфомой р/р ДВКЛ.

Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная, медицинская помощь в рамках клинической апробации
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	в условиях круглосуточного стационара, амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	ДНАР
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Мужчины и женщины старше 18 лет, имеющие рецидив или рефрактерное течение ДВКЛ, которым может быть выполнена ауто-ТГСК
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания 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)	В качестве метода сравнения выступает применение стандартных химиотерапевтических схем, рекомендованных пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ДВКЛ при подготовке к ауто-ТГСК, режим ДНАР – дексаметазон, цисплатин, citarabin. Недостатком метода является низкая эффективность, преимуществом доступность и низкая токсичность [4].

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)

<p>Распространенность в РФ заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>5 на 100 000 населения.</p>	<p>[5, 11]</p>
<p>Первичная заболеваемость в РФ заболеванием/состоянием (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>7-10 человек на 100 000 населения</p>	<p>[5, 11]</p>
<p>Смертность в РФ от заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>Нет данных</p>	
<p>Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию (на 10 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>Нет данных в открытом доступе</p>	
<p>Иные социально-значимые сведения о заболевании/состоянии, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>В настоящее время для пациентов с р/р ДВКЛ, которым может быть выполнена ауто-ТГСК показаны следующие варианты терапии DНАР, ICE, GDP, GemOx. Эффективность их не высокая и не превышает 15% и преимущество одного цикла над другим не доказано. Важным является достижение полного ответа на этапе подготовки пациента к ауто-ТГСК, что увеличивает вероятность успешного стойкого длительного ответа и ремиссии заболевания.</p>	<p>[3,5]</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>В качестве метода сравнения выступает протокол ДНАР.</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>ДВКЛ характеризуется высокой скоростью прогрессирования и высокой частотой рецидивирования: порядка 40% пациентов имеют рецидив, у 10% пациентов развивается рефрактерное течение заболевания после терапии первой линии.</p> <p>В случае рецидива заболевания одной из главных тактик является проведение ауто-ТГСК. Однако лишь небольшой процент пациентов (порядка 10-15%) проходит данный вид терапии в силу отсутствия ответа на проводимую терапию или прогрессию заболевания.</p> <p>Внедрение в практику терапии пациентов с р/р ДВКЛ иммуноконъюгата анти-CD79b впервые позволило увеличить частоту достижения полных ремиссий и, как следствие, улучшить результаты лечения данной группы пациентов с повышением их качества жизни.</p>	

<p>Ожидаемые результаты внедрения предлагаемого к проведению клинической апробации метода (в том числе организационные, клинические, экономические аспекты)</p>	<p>Предполагается, что внедрение КА позволит увеличить частоту достижения полных ремиссий заболеваний перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови до 60%.</p>	
---	---	--

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

<p>Параметр</p>	<p>Значение/описание</p>	<p>Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)</p>
<p>Название предлагаемого метода</p>	<p>« Метод «Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3)с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения результатов терапии по сравнению с применением стандартных режимов химиотерапии»</p>	
<p>Страна-разработчик метода</p>	<p>РФ, США</p>	

<p>История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации</p>	<p>Современные методы терапии позволяют достичь полного ответа у порядка 60% пациентов с впервые выявленной ДВКЛ посредством иммунохимиотерапии и подобных режимов. Вместе с тем, порядка 40% пациентов потерпят неудачу в первой линии терапии: примерно у 10-15% пациентов разовьется рефрактерность к применяемой терапии, у 20-25% будет отмечена прогрессия и рецидив заболевания. На сегодняшний день эффективность известных и широко используемых в практике различных схем второй линии (DHAP, ESHAP, ICE) сопоставима и не превышает 20%, что демонстрирует крайне неудовлетворительные результаты. Таким образом, 50% пациентов с впервые установленной ДВККЛ после 1 линии терапии имеют крайне неблагоприятный прогноз и нуждаются в новых подходах лечения. Существует ограниченное количество химиотерапевтических режимов, доступных пациентам с р/р ДВКЛ, которые являются кандидатами на проведение ауто-ТГСК, например, химиотерапевтические режимы на основе платины, однако их эффективность крайне низкая и не позволяет подготовить пациента к ауто-ТГСК.</p> <p>Полатузумаб ведотин представляет собой CD79b-таргетный конъюгат антитело-препарат, который преимущественно доставляет мощный антимитотический агент (мометилауристатин E — MMAE) к В-клеткам, что, в свою очередь, приводит к гибели злокачественных В-клеток.</p> <p>Обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, который расположен на поверхности рецепторов В-клеток. CD79b экспрессируется в >95% случаев ДВКЛ.</p> <p>Полатузумаб ведотин зарегистрирован в РФ в ноябре 2020 года.</p> <p>Добавление полатузумаба ведотина к R-ICE (rola-R-ICE) может улучшить результаты для пациентов, у которых существует высокая неудовлетворенная потребность в эффективном лечении.</p> <p>В 2022 году стали доступны данные II фазы многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения полатузумаба ведотина в комбинации с режимом R-ICE и данный протокол продемонстрировал</p>	<p>[1-11, 12, 13,14,15]</p>
---	--	-----------------------------

эффективность, приемлемый профиль безопасности и переносимость. В исследование были включены 41 пациент, 38 пациентов составили группу пациентов оценки ответа на терапию, 40 пациентов составили группу оценки безопасности. Из 38 пациентов в группе оценки ответа – 35 пациентов имели объективный ответ после второго цикла Pola-R-ICE (92%), 21 пациент (55%) имел полный ответ. На момент окончания терапии спасения (2 или 3 цикл Pola-R-ICE) объективный ответ имели 89% пациентов, а полный ответ – 61%. На момент среза данных 21 пациенту (55%) была выполнена процедура аутоТГСК.

Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).	В настоящее время в мире данный метод применяется, доступны данные II фазы многоцентрового исследования.	
Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	Предполагается, что внедрение настоящего метода КА позволит улучшить клинические исходы терапии пациентов с р/р ДВКЛ: увеличит длительность и частоту ответа на терапию, что в итоге приведет к снижению затрат и увеличению общей выживаемости пациентов с р/р ДВКЛ.	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Высокая стоимость.	

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
Данные представлены на основании многоцентрового исследования II фазы (A.Herrera et al., ASH 2022), популяция оценки безопасности составила 40 пациентов [13].					
Гематологическая токсичность	3- 4	анемия	43%	7 дней	Лабораторный
		тромбоцитопения	43%	7 дней	Лабораторный
		нейтропения	43%	7 дней	Лабораторный

Негематологическая токсичность	1-2 степени (5% имели негематологические НЯ 3-4 степени тяжести)	тошнота	70%	4 дня	Клинические
		слабость	48%	4 дня	Клинические
		запор	35%	4 дня	Клинические
		Повышение артериального давления	30%	4 дня	Клинические, инструментальные
		Гипофосфатемия	28%	4 дня	Лабораторные, клинические

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. Crump M. [и др.]. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study // Blood 2017. №130 (16). С.1800–1808. Импакт фактор: 9.53
2. Sehn L. [и др.]. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma // J Clin Oncol. 2020. №38(2). С.155-165. Импакт фактор: 4.126
3. Tilly H. [и др.]. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma // N Engl J Med. 2022. №386(4). С.351-363. Импакт фактор: 35.41
4. Gisselbrecht C. [и др.]. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma // J Clin Oncol. 2012. №30(36). С 4462–4469. Импакт фактор: 4.126
5. Бабичева Л. [и др.]. Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM // Онкогематология 2020. №15 (2). С 10 - 18. Импакт фактор: 0,712
6. Sarkozy C. [и др.]. Management of relapsed/refractory DLBCL // Best Practice & Research Clinical Haematology. 2018. №31 (3). С 209 - 216. Импакт фактор: 2.727

7. Смыкова О. [и др.]. Эффективность и безопасность Pola-BR при рецидивах и резистентном течении агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: российское многоцентровое исследование // Клиническая онкогематология. 2022. № 15(3). С 232-9. Импакт фактор: 0.72.
8. Goldhecht Y. [и др.]. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience // *Leuk Lymphoma*. 2021. № 62 (1). С 18-124. Импакт фактор: 3.011.
9. Smith S. [и др.]. Polatuzumab Vedotin for Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphoma: A Multicenter Post-marketing Analysis // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021. № 21(3). С 170-175. Импакт фактор: 2.38.
10. Matasar M. [и др.]. POLARGO: Randomized Phase III Study of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma // *Blood* .2021. № 138 (1). С 3568. Импакт фактор: 9.53.
11. Akl E. [и др.]. Living Systematic Review Network. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations // *J Clin Epidemiol*. 2017. № 91. С47-53. Импакт фактор: 4.92.
12. Багова М., Магомедова А., Кравченко С., Мангасарова Я. [и др.]. Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-MNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования "ДВККЛ-2015"// *Онкогематология*. 2021. № 16 (3). С 86-94. Импакт фактор: 0.72.
13. Alex F. Herrera [и др.]. Polatuzumab Vedotin Combined with R-ICE (PolaR-ICE) As Second-Line Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1065–1067. Импакт фактор: 9.53.
14. Kewalramani T [и др.]. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3684-8. Импакт фактор: 9.53.
15. Sehn, Laurie H et al. "Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data." *Blood advances* vol. 6,2 (2022): 533-543. doi:10.1182/bloodadvances.2021005794. Импакт фактор 7,367
16. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. — Т. 2. С. 1069—1113.

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 терапии агрессивных лимфом.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода «Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3) с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения результатов терапии по сравнению с применением стандартных режимов химиотерапии DHAP;

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности. результатов терапии по сравнению с применением стандартных режимов химиотерапии для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности

Задачи:

1. сравнить безопасность метода «Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3) с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и метода сравнения DHAP;

2. сравнить клиническую эффективность метода «Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3) с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и метода сравнения DHAP;

3. сравнить клинико-экономическую эффективность метода «Bridge» - иммунохимиотерапии у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С 83.3) с целью подготовки к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и метода сравнения DHAP;

При проведении высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК пациентам с химиочувствительным рецидивом ДВКЛ 5-летняя бессобытийная выживаемость достигает 35%, без трансплантации не превышает 10% [1, 12]. Существует ограниченное количество химиотерапевтических режимов, доступных пациентам с р/р ДВКЛ, которые являются кандидатами на проведение ауто-ТГСК, например, химиотерапевтические режимы на основе платины, однако их эффективность крайне низкая и не позволяет подготовить пациента к ауто-ТГСК [4]. Таким образом, для улучшения результатов высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК изучаются новые режимы терапии «спасения» с включением таргетных препаратов [8].

Современные методы терапии позволяют достичь полного ответа у порядка 60% пациентов с впервые выявленной ДВКЛ посредством R-СНОР и подобных режимов [5]. Вместе с тем, порядка 40% пациентов потерпят неудачу в первой линии терапии: примерно у 10-15% пациентов разовьется рефрактерность к применяемой терапии, у 20-25% будет отмечена прогрессия и рецидив заболевания. На сегодняшний день эффективность известных и широко используемых в практике различных схем второй линии (DHAP, ESHAP, ICE) сопоставима и не превышает 20%, что демонстрирует крайне неудовлетворительные результаты [6]. Таким образом, 50% пациентов с впервые установленной ДВКЛ после 1 ли-

нии терапии имеют крайне неблагоприятный прогноз и нуждаются в новых подходах лечения. В случае рефрактерного течения заболевания или его рецидива тактика ведения пациента определяется возможностью выполнения ауто-ТГСК. В случае, если пациент является кандидатом для выполнения данной манипуляции, пациенту назначаются интенсивные режимы химиотерапии с целью достижения полного ответа и подготовки к последующей трансплантации. Увеличение эффективности bridge-терапии является актуальной задачей научного и медицинского сообщества.

Данная методика - комбинация препарата моноклонального антитела с режимом химиотерапии показала свою целесообразность в рамках многочисленных клинических исследований. В частности, международные, многоцентровые, рандомизированные, двойные слепые исследования фазы I/II GO29365, оценивающее эффективность и безопасность комбинации полатузумаба ведотина с комбинацией бендамустина и ритуксимаб (n=151, объединенная когорта, включающая n=39 рандомизированную когорту и n=106 расширенную когорту) [15] и III фазы POLARIX, оценивающее эффективность и безопасность комбинации полатузумаба ведотина с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (n=440), продемонстрировало высокую эффективность и безопасность изучаемых комбинаций [3].

Полатузумаб ведотин представляет собой CD79b-таргетный конъюгат антитело-препарат, который преимущественно доставляет мощный антимиотический агент (монометилауристин E — MMAE) к B-клеткам, что, в свою очередь, приводит к гибели злокачественных B-клеток [3].

Обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, который расположен на поверхности рецепторов B-клеток. CD79b экспрессируется в >95% случаев ДВКЛ.

Полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом улучшил показатели полного ответа 42,5% vs 17,5%, выживаемости без по сравнению с «классическим» режимом химиотерапии у пациентов с рецидивом/рефрактерной диффузной р/р ДВКЛ [2, 7].

Полатузумаб ведотин зарегистрирован в РФ в ноябре 2020 года.

Добавление полатузумаба ведотина к R-ICE (pola-R-ICE) может улучшить результаты для пациентов, у которых существует высокая неудовлетворенная потребность в эффективном лечении [14].

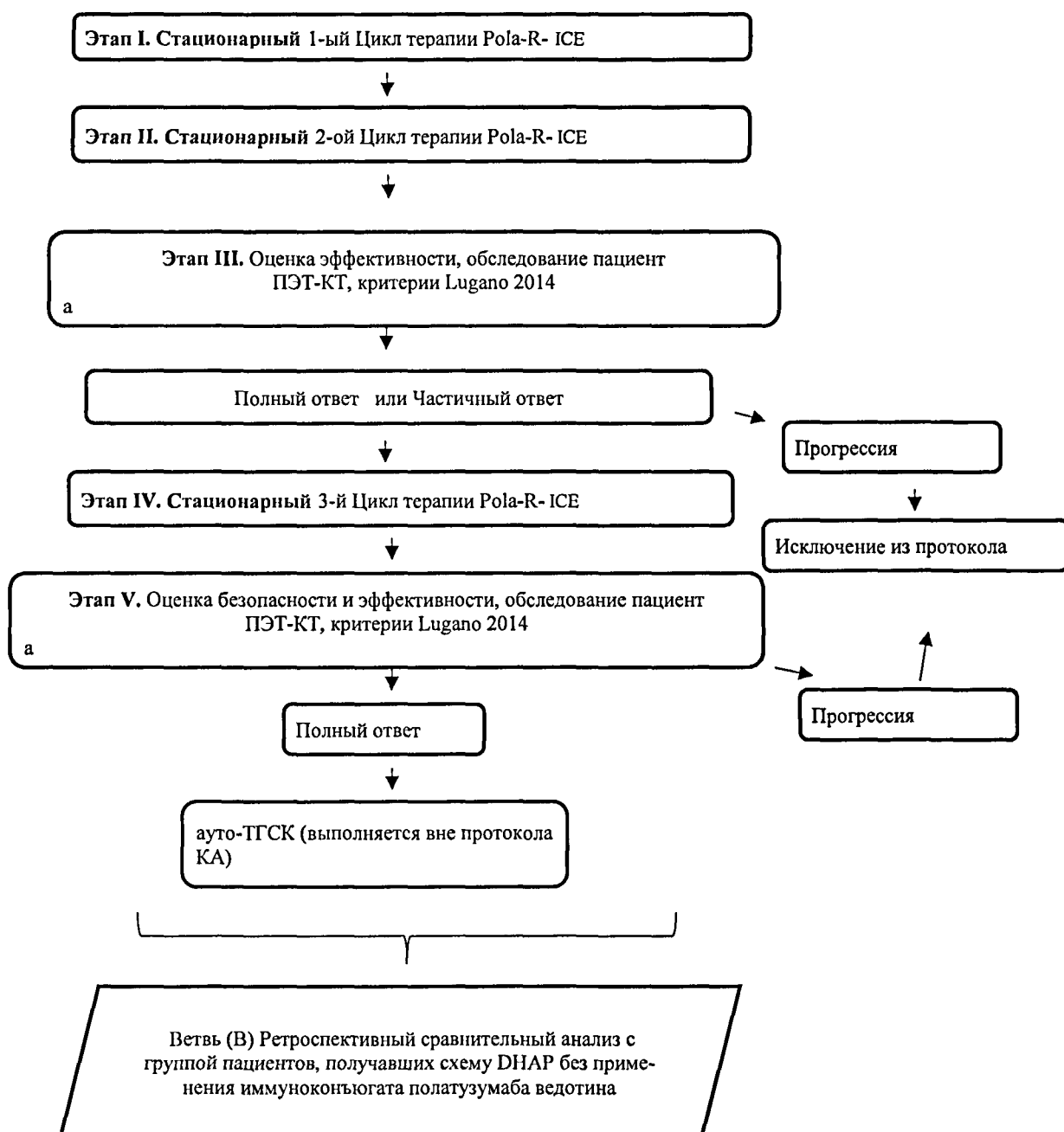
В 2022 году стали доступны данные II фазы многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения полатузумаба ведотина в комбинации с режимом R-ICE и данный протокол продемонстрировал эффективность, приемлемый профиль безопасности и переносимость. В исследование был включен 41 пациент, 38 пациентов составили группу пациентов оценки ответа на терапию, 40 пациентов составили группу оценки безопасности. Из 38 пациентов в группе оценки ответа – 35 пациентов имели объективный ответ после второго цикла Pola-R-ICE (92%), 21 пациент (55%) имели полный ответ. На момент окончания терапии спасения (2 или 3 цикл Pola-R-ICE) объективный ответ имели 89% пациентов, а полный ответ – 61%. На момент среза данных 21 пациенту (55%) была выполнена процедура ауто-ТГСК. Наиболее распространенными НЯ 3-4 класса были тромбоцитопения (43%), анемия (43%) и нейтропения (43%). У трех (8%) пациентов были серьезные НЯ (фебрильная нейтропения 3 класса и инфекция 5 класс). Таким образом, было продемонстрировано, что данная комбинация обладает достаточной переносимостью, профиль безопасности не выявил новых сигналов [13].

Опираясь на данные рандомизированных клинических исследований, опыт реальной клинической практики и собственный опыт была сформулирована гипотеза о возможном потенцировании эффекта химио- и иммунотерапии при добавлении к режиму высокодозной химиотерапии иммуноконъюгата полатузумаба ведотина, что позволит улучшить результаты терапии пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ДВКЛ.

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

№	Параметр
1	Частота полного ответа , оцениваемая методом ПЭТ-КТ в соответствии с критериями Lugano 2014
2	Качество жизни согласно опроснику SF-36

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



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Пациент включается в клиническую апробацию, в случае если пациент соответствует всем критериям включения и отсутствуют критерии невключения в клиническую апробацию.

Пациенты будут стратифицированы на основании количества линий предшествующей терапии, течения заболевания (рецидив или рефрактерное течение), возраста (моложе и старше 60 лет).

После включения пациента в клиническую апробацию пациенту проводится ПЭТ-КТ для установления стадии заболевания и оценки распространенности опухолевого процесса.

После чего пациент начинает получать терапию режимом Pola-R- ICE - полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, ифосфамидом, этопозидом и карбоплатином.

Режим Pola-R-ICE включается в себя:

- Полатузумаб ведотин: День 1 каждого цикла – 1,8 мг/кг внутривенно, максимальная доза на цикл 240 мг/цикл
- Ритуксимаб: День 1 каждого цикла – 375 мг/м² внутривенно
- Ифосфамид: День 2 каждого цикла – 5000 мг/м² Внутривенная непрерывная инфузия в течение 24 часов
- Карбоплатин: День 2 каждого цикла – AUC = 5, мг внутривенно, максимальная доза 750 мг
- Этопозид: День 1, 2, 3 каждого цикла – 100 мг/м² внутривенно

Длительность одного цикла составляет 21 день, длительность терапии до 3х циклов.

Промежуточная оценка безопасности и эффективности проводится через 21 день после начала второго курса комбинированной терапии режимом Pola-R- ICE.

Итоговая оценка безопасности и эффективности проводится через 28 дней после начала последнего – третьего курса комбинированной терапии режимом Pola-R- ICE.

Для оценки эффективности терапии проводится ПЭТ-КТ после 3-го цикла, в случае достижения полного и частичного метаболического ответа пациенту выполняется процедура ауто-ТГСК. В случае стабилизации или прогрессии заболевания пациент исключается из протокола, тактика дальнейшего ведения пациента определяется индивидуально в зависимости от особенностей клинического состояния пациента.

Поддерживающая терапия имеет синдромальный характер и выполняется в течение всего времени наблюдения пациента в рамках КА. Поддерживающая терапия имеет целью профилактику и купирование таких возможных нежелательных явлений как тошнота, диарея, рвота, гематологическая токсичность, инфекционные осложнения и др.

Ретроспективный сравнительный анализ с группой пациентов, получавших традиционную схему ДНАР проводится после итоговой оценки безопасности и эффективности и определения показаний к выполнению ауто-ТГСК. Сравнительный анализ выполняется на основании данных об эффективности (данные ПЭТ-КТ) и других данных лабораторных и инструментальных обследований. Объем выборки группы сравнения должен быть сопоставим с группой наблюдения в рамках КА.

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 наблюдения пациента в рамках клинической апробации – 10 недель, 70 дней (3 цикла терапии продолжительностью 21 день каждый, итоговая оценка безопасности и эффективности).

В 2023 году планируется включить 2 пациентов, в 2024 - 9, в 2025 - 9.

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.

Этапы оказания помощи	1 курс Pola-R-ICE	2 курс Pola-R-ICE	3 курс Pola-R-ICE	Оценка эффективности лечения
Получение информированного согласия	X			
Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	X	X	X	
Лабораторные исследования крови (общеклиническое, биохимическое, коагулограмма)	X	X	X	
Группа крови и резус фактор, инфекционная серология	X			
ПЭТ/КТ	X			X

Оценка качества жизни (опросник SF-36)	X	X
--	---	---

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	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C83.3
Пол пациентов	вне зависимости от пола
Возраст пациентов	18 - 60 лет
Другие дополнительные сведения	<ul style="list-style-type: none"> ● Гистологически подтвержденная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ NOS) ● Рефрактерная (прогрессия заболевания во время проведения терапии или в течение 6 месяцев с момента окончания терапии) или рецидивирующая (6 и более месяцев с момента окончания последней линии терапии) ДВКЛ ● 1 предшествующая линия терапии ● Пациенты являются кандидатами для проведения ауто-ТГСК ● Адекватная функция гемопоэтических органов ● Пациент ранее не получал платиносодержащих схем терапии и/или режимов, содержащих полатузумаб ведотин
	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.
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту.
3	Лица, страдающих психическими расстройствами.
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	<ul style="list-style-type: none"> ● Выраженная аллергическая или анафилактическая реакция на введение моноклональных антител ● Противопоказания для проведения ауто-ТГСК ● Противопоказания для терапии полатазумабом ведотином, гемцитабином, оксалиплатином, ритуксимабом ● Применение в предшествующих линиях терапии режимов терапии, содержащих полатазумаб ведотин или режимов химиотерапии на основе платины ● Планируемая алло-ТГСК на момент включения в клиническую апробацию ● ДВКЛ в результате трансформации фолликулярной лимфомы, синдром Рихтера ● Активная инфекция ● ВИЧ-инфекция ● Активный вирусный гепатит В, С ● Активные аутоиммунные заболевания ● Вакцинация живой вакциной за 30 дней до участия в КА ● Другие тяжелые сопутствующие заболевания

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	При отзыве добровольного информированного согласия	Период действия клинической апробации

2	Зафиксированный факт прогрессии заболевания по данным ПЭТ-КТ после второго курса комбинированной иммунохимиотерапии Pola-R- ICE	Период действия клинической апробации
3	Нежелательные явления, приводящие к отмене одного из препаратов режима Pola-R- ICE	Период действия клинической апробации
4	Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований	Период действия клинической апробации

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи – специализированная помощь в рамках клинической апробации

Форма оказания медицинской помощи – плановая медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи - стационарные

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
1.1.	B01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	3	Оценка химиотерапевтической тактики по результатам исследования
	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	Исследование лабораторных параметров

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
	A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	1	Исключение/ Подтверждения инфекционного процесса в легочной ткани
	A04.10.002	Эхокардиография	1	Оценка кардиального статуса
	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	Оценка кардиального статуса
	A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	Проведение системной химиотерапии
	A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	3	Проведение системной химиотерапии
	A12.05.004	Проба на совместимость перед переливанием компонентов крови	1	Трансфузия компонентов крови
	B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	15	Проведение системной химиотерапии
	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	Исключение нефрологической патологии
	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	7	Оценка состояние гемопозза
	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	7	Оценка нефрологической функции

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
	A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	7	Оценка нефрологической функции
	A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	7	Оценка нефрологической функции
	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	7	Мониторинг гликемического профиля
	A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	7	Мониторинг состояния функции печени на фоне проводимой химиотерапии
	A09.05.022.001	Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови	7	Мониторинг состояния функции печени на фоне проводимой химиотерапии
	A09.05.022.002	Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови	7	Мониторинг состояния функции печени на фоне проводимой химиотерапии
	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	7	Мониторинг состояния функции печени на фоне проводимой химиотерапии
	A09.05.041	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	7	Мониторинг состояния функции печени на фоне проводимой химиотерапии
	A09.05.044	Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	7	Мониторинг состояния функции печени на фоне проводимой химиотерапии

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
	A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	4	Оценка коагуляционных нарушений
	A12.05.039	Активированное частичное тромбопластиновое время	4	Оценка коагуляционных нарушений
	A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	4	Оценка коагуляционных нарушений
	A12.05.005	Определение основных групп по системе АВО	1	Определения группы крови
	A12.05.006	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1	Определения группы крови
	A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	1	Определения группы крови
	A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	Исключение ВИЧ инфекции
	A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1	Исключение вирусного гепатита С

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
	A26.06.082.002	Определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) иммуноферментным методом (ИФА) в крови	1	Исключение сифилиса
	A26.06.040	Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (<i>Hepatitis B virus</i>) в крови	1	Исключение вирусного гепатита В
	A26.06.041.002	Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	1	Исключение вирусного гепатита
	A26.05.001	Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	1	Определения источника возбудителя инфекции
	A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	7	Оценка электролитных нарушение
	A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	7	Оценка электролитных нарушение
	A09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови	7	Оценка электролитных нарушение
	A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	7	Оценка электролитных нарушение

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
Наименование этапа									
1	Карбоплатин [13]		в/в	600	1	1 день	600	Мг	Компонент высокодозной химиотерапии по схеме R-Pola-ICE
2	Этопозид [13]		в/в	180	1	3 дня	540	Мг	Компонент высокодозной химиотерапии по схеме R-Pola-ICE [13]

№	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
Наименование этапа									
3	Полатузумаб ведотин [13]		в/в	200	1	1 день	200	Мг	Компонент высокодозной химиотерапии по схеме R-Pola-ICE [13]
4	Ифосфамид [13]		в/в	8000	1	1 день	8000	Мг	Компонент высокодозной химиотерапии по схеме R-Pola-ICE [13]

№	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
Наименование этапа									
5	Ритуксимаб [13]		в/в	675	1	1 день	675	Мг	Компонент высокодозной химиотерапии по схеме R-Pola-ICE [13]
6	Эмпэгфилграс тим		п/к	7,5	1	1 день	7,5	Мг	Профилактика нейтропении (вероятность развития 43%, Alex F. Herrera et al., 2022)

№	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
Наименование этапа									
7	Ондансетрон		в/в	8	1	3 дня	24	Мг	Профилактика тошноты и рвоты (вероятность развития 70%, Alex F. Herrera et al., 2022)

№	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
Наименование этапа									
8	Месна		в/в	8000	1 (24-часовая инфузия)	1 день	8000	мг	Профилактика геморрагического цистита в результате введения ифосфамида (вероятность развития 100%, Kewalra mani T et al. 2004)

№	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
Наименование этапа									
9	Месна		в/в	4800	1 (12- часовая инфузия)	1 день	4800	мг	Профилактика геморрагического цистита в результате введения ифосфамида (вероятность развития 100%, Kewalra mani T et al. 2004)

№	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
Наименование этапа									
10	Меропенем		в/в	1000	3	7 дней	21000	мг	Лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 20%, Kewalra mani T et al. 2004)
11	Ванкомицин		в/в	1000	2	7 дней	14000	мг	Лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 20%, Kewalra mani T et al. 2004)

№	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
Наименование этапа									
12	Флуконазол		внутри	400	1	7 дней	2800	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, Kewalra mani T et al. 2004)
13	Полимиксин В		в/в	50	2	7 дней	700	мг	Лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, Kewalra mani T et al. 2004)

№	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
Наименование этапа									
14	Даптомицин		в/в	500	1	7 дней	3500	мг	Лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, Kewalramani T et al. 2004)
15	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]		внутри	480	1	28 дней	13440	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, Kewalramani T et al. 2004) Эффективность

№	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
Наименование этапа									
									и безопасность использования Ко-тримоксазол офф-лейбл [Савченко В.Г. и соавторы 2018]

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование (для ЛПП 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
Наименование этапа									
16	Ацикловир		внутри	200	5	5 дней	5000	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, Kewalramani T et al. 2004)

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							
Наименование этапа							
2.1							

перечень используемых биологических материалов;

№	Наименование	Средняя разовая потребность	Средняя курсовая потребность	Единицы измерения	Цель назначения
Наименование этапа					
1.1					
Наименование этапа					
2.1					

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			
Наименование этапа			
2.1			

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Учитывая предшествующие литературные данные по эффективности высокодозной химиотерапии по протоколу DHAP (частота полных ремиссий 20%), критерием эффективности будет признано достижение частоты полных ремиссии в 40% и более в группе Pola-R-ICE. Оценка эффективности выполняется согласно методом ПЭТ-КТ в соответствии с критериями Lugano 2014.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1	Качество жизни согласно опроснику SF-36

В качестве критерия дополнительной ценности используется «ответ, связанный с

качеством жизни». Ответ, связанный с качеством жизни, определяется с помощью интегрального показателя (ИП) качества жизни и характеризует изменение различных аспектов функционирования больного в результате лечения. ИП качества жизни позволяет преодолеть проблему многомерности качества жизни, с которой приходится встречаться при анализе данных, полученных с помощью различных опросников. ИП качества жизни - показатель, объединяющий значения всех шкал опросника SF-36. Он определяется методом интегральных профилей и имеет размерность от 0 до 1. Чем выше значение ИП, тем лучше качество жизни больного. Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, проводят оценку качества жизни больного до начала лечения и после его завершения или на этапе, когда ожидают получить клинический эффект лечения.

Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяют в зависимости от величины ИП качества жизни. Градации ответа на лечение, связанного с качеством жизни:

- улучшение - уменьшение степени снижения ИП качества жизни;
- стабилизация - отсутствие изменений степени снижения ИП качества жизни;
- ухудшение - увеличение степени снижения ИП качества жизни.

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Частота полного ответа	Статистические	30 дней
2.	Качество жизни согласно опроснику SF-36	Статистические	30 дней

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.

Оценка общей выживаемости и выживаемость без прогрессии будет производиться методом анализа выживаемости Каплан-Мейера, для сравнения двух кривых будет использован log-ранк тест. Уровень статистической значимости ниже 0,05 будет рассматриваться значимым.

Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, будут описаны числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (SD). Количественные переменные, распределение которых отличается от нормального, будут описаны следующими статистиками: числом пациентов, медианой (Me), нижним квартилем (LQ), верхним квартилем (UQ). Качественные переменные будут охарактеризованы абсолютными и относительными частотами (процентами). В данном исследовании различия считаются статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для всех количественных показателей будет проведена оценка нормальности распределения при помощи критерия Шапиро-Вилка.

Для сравнения двух групп нормально распределенных данных будет использован t-критерий Стьюдента. Перед использованием критерия Стьюдента будет проверена гипотеза о различии дисперсии выборок с помощью критерия Левена. В случае несопоставимости величины дисперсий в группах будет использован t-критерий для выборок с различными дисперсиями.

При сравнении двух групп данных, распределение которых отличается от нормального, будут использованы критерий Манна-Уитни в случае независимых признаков и критерий Вилкоксона для зависимых признаков.

При сравнении групп нормально распределенных данных будет применен однофакторный параметрический дисперсионный анализ с последующим апостериорным сравнением с использованием критерия Шеффе. В случае несоответствия данных нормальному распределению будет применен непараметрический метод Фридмана с дальнейшим попарным сравнением с использованием критерия Манна-Уитни. Для исключения возникновения проблемы множественного сравнения будет применена поправка Бонферрони.

При анализе качественных признаков данные будут представлены в виде таблиц сопряженности и проанализированы с помощью критерия Фишера (для таблиц 2x2) и критерия %-квадрат Пирсона (для других таблиц).

Оценка выживаемости будет проводиться по методу Каплана-Майера.

Информация, содержащаяся в протоколах, будет введена в компьютерную базу данных вручную, после чего проведена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества, будут исправлены. При наличии отклоняющихся данных («выбросов») правильность их измерения и введения в базу данных будет перепроверена. Данные будут проанализированы дважды: с учетом и без учета «выбросов». При устойчивости результатов к «выбросам» будет использован расчет, включающий в себя все имеющиеся значения переменной. При влиянии «выбросов» на исходный результат будут приведены и прокомментированы результаты, полученные как с учетом отклоняющихся данных, так и без них.

Расчет будет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA) и пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA).

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.

По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» вероятность достижения полной ремиссии заболевания на протоколе DНАР составляет 20% [12]

При заявленной ожидаемой вероятности в ветке клинической апробации (Ветка А) – 60% (Percentage 'success' in experimental group), а в контрольной ретроспективной ветке (Ветка В) – 20% (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 данных заданных параметрах составляет 20 пациентов в каждой из исследуемых групп. Итого в ветку А (клиническая апробация) планируется включить 20 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2023 году планируется включить 2 пациентов, в 2024 - 9 пациентов, в 2025 - 9 пациентов. В контрольную ветку В (ветка метода сравнения) планируется включить 20 пациентов.

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.Наименование этапа						

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	2 160,00	3	1	6 480,00	Прейскурант платных услуг
1.2	Взятие крови из периферической вены	420,00	1	1	420,00	Прейскурант платных услуг
1.3	Компьютерная томография органов грудной полости	6 270,00	1	1	6 270,00	Прейскурант платных услуг
1.4	Эхокардиография	2 500,00	1	1	2 500,00	Прейскурант платных услуг
1.5	Регистрация электрокардиограммы	1 550,00	1	1	1 150,00	Прейскурант платных услуг
1.6	Катетеризация подключичной и других центральных вен	2 620,00	1	1	2 620,00	Прейскурант платных услуг
1.7	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1 550,00	3	1	4 650,00	Прейскурант платных услуг
1.8	Проба на совместимость перед переливанием компонентов крови	4 160,00	1	0,5	2 080,00	Прейскурант платных услуг
1.9	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	10 100,00	15	1	151 500,00	Прейскурант платных услуг

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.10	Общий (клинический) анализ мочи	750,00	1	1	750,00	Прейскурант платных услуг
1.11	Общий (клинический) анализ крови развернутый	850,00	7	1	5 950,00	Прейскурант платных услуг
1.12	Исследование уровня креатинина в крови	350,00	7	1	2 450,00	Прейскурант платных услуг
1.13	Исследование уровня мочевины в крови	340,00	7	1	2 380,00	Прейскурант платных услуг
1.14	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	320,00	7	1	2 240,00	Прейскурант платных услуг
1.15	Исследование уровня глюкозы в крови	300,00	7	1	2 100,00	Прейскурант платных услуг
1.16	Исследование уровня общего билирубина в крови	310,00	7	1	2 170,00	Прейскурант платных услуг
1.17	Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови	320,00	7	1	2 240,00	Прейскурант платных услуг
1.18	Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови	100,00	7	1	700,00	Прейскурант платных услуг

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.19	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	300,00	7	1	2 100,00	Прейскурант платных услуг
1.20	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	300,00	7	1	2 100,00	Прейскурант платных услуг
1.21	Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	320,00	7	1	2 240,00	Прейскурант платных услуг
1.22	Исследование уровня фибриногена в крови	250,00	4	1	1 000,00	Прейскурант платных услуг
1.23	Активированное частичное тромбопластиновое время	260,00	4	1	1 040,00	Прейскурант платных услуг
1.24	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	310,00	4	1	1 240,00	Прейскурант платных услуг
1.25	Определение основных групп по системе АВО	450,00	1	1	450,00	Прейскурант платных услуг
1.26	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	300,00	1	1	300,00	Прейскурант платных услуг

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.27	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	580,00	1	1	580,00	Прейскурант платных услуг
1.28	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	830,00	1	1	830,00	Прейскурант платных услуг
1.29	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	830,00	1	0,1	83,00	Прейскурант платных услуг
1.30	Определение антител к бледной трепонеме иммуноферментным методом (ИФА) в крови	590	1	0,1	59,00	Прейскурант платных услуг

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.31	Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	800,00	1	0,1	80,00	Прейскурант платных услуг
1.32	Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1 140,00	1	0,1	114,00	Прейскурант платных услуг
1.33	Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	1 970,00	2	0,2	788,00	Прейскурант платных услуг
1.34	Исследование уровня натрия в крови	240,00	7	1	1 680,00	Прейскурант платных услуг
1.35	Исследование уровня калия в крови	240,00	7	1	1 680,00	Прейскурант платных услуг
1.36	Исследование уровня хлоридов в крови	240,00	7	1	1 680,00	Прейскурант платных услуг
1.37	Исследование уровня общего кальция в крови	320,00	7	1	2 240,00	Прейскурант платных услуг
...						

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
2.Наименование этапа						
2.1						
...						

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
	Карбоплатин	6 104,00	3	18 312,00	1	18 312,00	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Этопозид	654,06	9	5 886,54	1	5 886,54	Государственный реестр предельных

№	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
							отпускных цен (ГРЛС)
	Полатузумаб ведотин	1 800 000,00	3	5 400 000,00	1	5 400 000,00	Реестр контрактов в ЕИС
	Ифосфамид	8 323,68	3	24 971,04	1	24 971,04	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Ритуксимаб	62 863,57	3	188 590,71	1	188 590,71	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Эмпэгфилграстим	44 447,00	3	133 341,00	1	133 341,00	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Ондансетрон	39,00	9	351,00	1	351,00	Государственный реестр предельных

№	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
							отпускных цен (ГРЛС)
	Месна	1 849,60	3	5 548,80	1	5 548,80	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Месна	1 109,76	3	3 329,28	1	3 329,28	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Меропенем	593,94	63	37 418,22	0,1	3 741,82	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Ванкомицин	286,89	42	12 049,38	0,1	1 204,94	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)

№	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
	Флуконазол	53,80	21	1 129,80	0,1	112,98	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Полимиксин В	1 177,00	42	49 434,00	0,1	4 943,40	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Даптомицин	4 769,20	21	100 153,20	0,1	91 048,36	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]	3,21	84	269,64	0,1	26,96	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
	Ацикловир	3,01	75	225,75	0,1	22,58	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
1						
2						
3						

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					
2					

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

№	Наименование	Стоимость 1 курса, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты, руб.	Источник сведений о стоимости
1					
2					

иное.

№	Наименование	Стоимость 1 единицы, руб.	Количество	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1					
2					

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	131,84
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	5 929,41
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	2,63
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)	36,50
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	21,90
Итого:	6 100,38

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	2	12 200,76
2024	9	54 903,42

2025	9	54 903,42
Итого:	20	122 007,60

Подпись руководителя федеральной медицинской организации

Е.К. Даровицкий

