

**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	Профилактика развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81-C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 432 пациентов, в том числе: в 2023 г. – 32 пациент, в 2024 г. – 200 пациентов, в 2025 г. - 200 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 25 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор Паровичникова Е.Н.

(должность, ф.и.о., подпись)

" " февраля 2023 г.



Регистрационная карта пациента

Название протокола:

«Профилактика развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (С81-С96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой»

Персональные данные		ID МИС ФГБУ НМИЦ гемат.	
Фамилия	Имя	Отчество	
Дата рождения	Пол	Дата трансплантации	
Диагноз			
Дата диагноза	Дата включения в КА		
Статус заболевания перед выполнением трансплантации			
Тип донора			
Реципиент	Донор		
Пол			
Возраст			
HLA	A	B	C
	DR	DQ	
Трансплантат			
Источник трансплантата			
Приживление			
Дата приживления			
Дата острая РТПХ (2-4 ст.)	Да		
	Нет		
Дата хронической РТПХ	Да		
	Нет		
Рецидив	Дата	Локализация	
Смерть	Да	Дата	
	Нет		
Дата последнего контакта	Дата		

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Профилактика развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81-C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой», 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

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

«Профилактика развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81-C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Профилактика развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81-C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой»

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
- Покровская О.С. – заведующий отделением предтрансплантационной подготовки ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

- Дроков М.Ю. – руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Улучшение результатов трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с заболеваниями системы крови
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (С81-С96); Миелодиспластический синдромы (D46); Апластические анемии (D60-64), Другие новообразования неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47)
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	Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является единственным методом излечения большинства гемобластозов [9-10, 15]. Однако у части пациентов (от 10 до 20% по данным «НМИЦ гематологии» Минздрава России) развивается такое осложнение, как отторжение трансплантата. Эта проблема особенно значима для больных после режимов пониженной интенсивности, когда сохраняется значимое число Т-клеток хозяина. Каждый тип HLA характеризуется уникальным набором представляемых мишеней пептидов. Высокая дивергенция аминокислотных последовательностей, наблюдаемая в аллелях гена HLA у гетерозигот, приводит к структурному полиморфизму, который может

влиять на функциональные свойства молекул HLA. Считается, что гетерозиготные индивидуумы с более дивергентными комбинациями аллелей HLA (т.е. с большим числом аминокислотных различий вдоль последовательности антигенсвязывающих доменов) кодируют гликопротеины, которые больше различаются по репертуару антигенов, которые они могут связывать. Таким образом, эти люди за счет меньшего перекрытия презентировать более широкий спектр антигенов иммунным эффекторным клеткам.

Эволюционная дивергенция (HED) человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) представляет собой показатель, который отражает разнообразие иммунопептидомов. Было показано, что высокая эволюционная дивергенция HLA (HED) между аллелями HLA ассоциирована с более разнообразным иммунопептидомом и, таким образом, может напрямую определять способность представлять антигены [16]. Таким образом чем больше спектр антигенов тем выше риск отторжения трансплантата.

Для количественной оценки эволюционной дивергенции между аллелями HLA (HED) используют расстояние Грентема, которое учитывает физико-химических различий соответствующих пептидных последовательностей связывающих доменов. В исследовании Омаровой и соавт. [30] на большой выборке в многофакторном анализе было показано, что HED у донора более 7,4 ассоциирован с увеличением вероятности развития несостоятельности трансплантата (HR –5).

Предлагаемый нами метод является способом профилактики отторжения трансплантата на основе использования определения эволюционной дивергенции

	иммунопептидома системы HLA (HED) в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации. Суть метода заключается в оценке полученных результатов генотипирования через программный алгоритм написанный на языке R для расчета эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA (HED) с последующим использованием этого результата в в алгоритме подбора пары реципиент-донор для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (наименьшего HED).
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Отсутствие
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Мужчины/Женщины, старше 18 лет
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 КА)	В качестве метода сравнения выступает отсутствие какой-либо оценки рисков развития отторжения трансплантата перед ее проведением

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) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100	1329,0 (по данным отдельного региона)	[3]

тыс. населения		
Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Более 19,91	
Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Более 10,64	[2]
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	Нет данных в открытом доступе	
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	Высокая частота повторных госпитализаций	[1]
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	В качестве метода сравнения выступает стандартный алгоритм подбора пары реципиент-донор для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации	В настоящее время трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток происходит только с учетом предшествующей аллоиммунизации пациента (проверяется наличие или отсутствие донор-специфичных антител) У пациентов у которых не были выявлены донор-специфичные антитела нет других маркеров-предикторов развития несостоятельности. Все это ведет к тому, что увеличивается число пациентов у которых развивается отторжение трансплантата, что в свою очередь ведет к увеличению числа повторных трансплантаций, что само	

	по себе значительно увеличивает затраты на пациентов и ухудшает показатели общей выживаемости.	
Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты	Предполагается, что внедрение КА позволит существенно снизить частоту отторжения трансплантата, а также число повторных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови. Все это приведет к снижению затрат и увеличению общей выживаемости пациентов после трансплантации	

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	Профилактика развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием определения эволюционной дивергенции иммунопетидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (С81-С96), миелодиспластическими	

	<p>синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой</p>	
Страна-разработчик метода	РФ	
История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации	<p>Отторжение трансплантата - грозное осложнение после трансплантации, при котором восстановление кроветворения не происходит. Клинически это проявляется развитием геморрагических и инфекционных осложнений, что ведет к увеличению летальности у пациентов у которых развилось данное осложнение.</p> <p>Анти-HLA антитела - антитела к системе HLA, которые образуются в результате сенсibilизации различными агентами (множественные трансфузии, беременности, предшествующая трансплантация костного мозга). Среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток анти-HLA-антитела встречаются в 20-40% случаев [21,29-33]), а по некоторым данным их распространенность</p>	[16-33]

	<p>достигает 40%. Среди всех антител только 3-24% являются специфичными к донорским аллелям (донор-специфичные антитела).</p> <p>С конца 80х годов Anasetti и соавт. обратили внимание, что неприживление трансплантата и снижение общей выживаемости значимо чаще происходило среди пациентов, которые имели высокий уровень анти-HLA-антител. [16] Spellman et al. ретроспективно изучали влияние ДСА на отторжения трансплантата [32]. Наличие ДСА значительно увеличивало риск развития отторжения трансплантата. Так, среди сенсibilизированных пациентов отторжение развилось в 24% случаев, тогда как в группе, которая не имела антител только у 1% пациентов развилась отторжение трансплантата.</p> <p>Несмотря на эти данные и широкое применение этого метода остаются пациенты, у которых отторжение трансплантата развивается несмотря на отсутствие донор-специфичных антител. Имеются данные, что высокое значение расстояния Грантема связано с разнообразием иммунопептидомов и дает лучший результат у пациентов, перенесших</p>	
--	---	--

	<p>терапия ингибиторами контрольных точек. (Chowell, 2019).</p> <p>Разработанный нами алгоритм оценки эволюционной дивергенции при отборе на трансплантацию в ретроспективном исследовании на большой группе больных с гемобластозами в многофакторном анализе позволил показать связь между HED более 7,4 и развитием несостоятельности трансплантата у реципиента аллогенных ГСК(HR –5) (p<0.05).</p>	
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>Внедряется в широкую клиническую практику впервые. Ранее метод показал свою значимость при ретроспективном анализе на большой группе пациентов с заболеваниями системы крови.</p>	
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>Предполагается что внедрение алгоритмов в данной КА позволит резко снизить частоту отторжения трансплантата, что в свою очередь существенно снизит затраты на повторные трансплантации и улучшит показатели общей выживаемости у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.</p>	
<p>Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой</p>	<p>Нет</p>	

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

Наименование	Возможная	Описание	Частота	Сроки	Метод
--------------	-----------	----------	---------	-------	-------

прогнозируемог о осложнения	степень тяжести осложнения	осложнения	встречаемост и осложнения	оценки осложнения	контроля осложнения
Нет					

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. Дроков М.Ю., Дмитрова А.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Усикова Е.В., Паровичникова Е.Н. С. В. Г. ФАКТОРЫ РИСКА ПОВТОРНЫХ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2020. № 1 (13). С. 89–94.

Импакт-фактор: 0,581

2. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Каприн А.Д., 2017.

3. С.А. СУСЛИН, Р.А. ШЕШУНОВА С. Х. С. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОТ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ // ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. 2018. (5).

Импакт-фактор: 0,351

4. Drokov M. [и др.]. Post-Transplant Cyclophosphamide Spares Granzyme B Expression in T Regulatory Cells (Treg), but Not in CD8+ T and NK Cells after Allogeneic HSCT // Blood. 2015. № 23 (126).

Импакт-фактор: 10,660

5. Drokov M. Y. [и др.]. Granzyme B expression in T-regulatory cells is a strong predictor of acute graft-versus-host disease after day +30 in patients with classic immunosuppression after allo-HSCT // Cellular Therapy and Transplantation. 2016. № 3 (5).

Импакт-фактор: 0,4309.

6. Drokov M. Y. [и др.]. Role of granzyme B in T regulatory cells in patients after allogeneic stem cell transplantation // Gematologiya i Transfusiologiya. 2016. № 1 (61).

Импакт-фактор: 1,393

7. Drokov M. Y. Y. [и др.]. Allogeneic bone marrow transplantation without pretransplantation conditioning and tolerance induction by cyclophosphamide and mesenchymal stromal cells // Gematologiya i Transfusiologiya. 2014. № 1 (59). С. 42–46.

Импакт-фактор: 1,393

8. Drokov M.Y., Davydova J.O., Kuzmina L.A., Galtseva I.V., Kapranov N.M., Vasilyeva V., Dubnyak D., Koroleva O., Mikhaltsova E., Popova N., Konova Z., Parovichnikova E.N. S. V. G. GRANZYME B EXPRESSION IN CONVENTIONAL CD4+ T-CELLS IS STRONGLY ASSOCIATED WITH INCREASED RELAPSE RATE DURING FIRST 6 MONTHS AFTER ALLO-HSCT // Blood. 2017. № 51 (130). C. 1990.

Импакт-фактор: 10,660

9. Passweg J. R. [и др.]. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. // Bone marrow transplantation. 2014. № 6 (49). C. 744–50.

Импакт-фактор: 4,840

10. Passweg J. R. [и др.]. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies // Bone Marrow Transplantation. 2019. № 10 (54). C. 1575–1585.

Импакт-фактор: 4,840

11. Popova N., Drokov M., Kuchmiy A., Vdovin A., Davydova J., Kuzmina L., Dubnyak D., Mikhaltsova E., Vasilyeva V., Koroleva O., Konova Z., Galtseva I., Efimov G., Parovichnikova E. S. V. PD-1 IS HIGHLY EXPRESSED ON MEMORY T-CELL SUBSETS RESIDING IN BONE MARROW BUT NOT IN PERIPHERAL BLOOD IN HEALTHY INDIVIDUALS // Haematologica. 2017. (T. 102. №). C. 742.

Импакт-фактор: 7,116

12. Popova N., Drokov M., Kuchmiy A., Vdovin A., Davydova J., Kuzmina L., Dubnyak D., Mikhaltsova E., Vasilyeva V., Koroleva O., Konova Z., Galtseva I., Efimov G., Parovichnikova E. S. V. PD-1 is highly expressed on memory T-cell subsets residing in bone marrow but not in peripheral blood in healthy individuals. // Haematologica. 2017. № S2 (102). C. C. 742.

Импакт-фактор: 7,116

13. Popova N.N., Drokov M.Yu., Kuzmina L.A., Davydova Yu.O., Kapranov N.M., Mikhaltsova E.D., Koroleva O.M., Vasileva V.A., Konova Z.V., Dubnyak D.S., Usikova E.V., Sidorova A.A., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. S. V. G. PD-1 OVEREXPRESSION ON BONE MARROW RESIDENT CD8+ MEMORY T-CELL SUBSETS COULD BE A PREDICTABLE MARKER FOR LEUKEMIA RELAPSE AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION // HemaSphere. 2018. (T. 2. № S1). C. 670–671.

Импакт-фактор: 5,778

14. Romaniuk D. S. [и др.]. Effect of CTLA4 gene polymorphism on relapse probability among patients with acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation // Oncogematologiya. 2019. № 1 (14).

Импакт-фактор: 0,230

15. Ruutu T. [и др.]. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. // Bone marrow transplantation. 2014. № May (49). С. 168–73.

Импакт-фактор: 4,840

16. Anasetti C. [и др.]. Effect of HLA Compatibility on Engraftment of Bone Marrow Transplants in Patients with Leukemia or Lymphoma // New England Journal of Medicine. 1989. № 4 (320). С. 197–204.

Импакт фактор: 91.245

17. Barao I., Murphy W. J. The immunobiology of natural killer cells and bone marrow allograft rejection // Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2003. № 12 (9). С. 727–741.

Импакт фактор: 5.742

18. Bignon J. D., Gagne K. KIR matching in hematopoietic stem cell transplantation // Current Opinion in Immunology. 2005. № 5 (17). С. 553–559.

Импакт фактор: 7.290

19. Caligiuri M. A. Human natural killer cells // Blood. 2008. № 3 (112). С. 461–469.

Импакт фактор: 23.629

20. Dulphy N. [и др.]. An unusual CD56(bright) CD16(low) NK cell subset dominates the early posttransplant period following HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation // Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2008. № 3 (181). С. 2227–2237.

Импакт фактор: 5.422

21. Kongtim P., Cao K., Ciurea S. O. Donor Specific Anti-HLA Antibody and Risk of Graft Failure in Haploidentical Stem Cell Transplantation // Advances in Hematology. 2016. (2016).

Импакт фактор: 1,84

22. L M. [и др.]. Killer Ig-like receptor-mediated control of natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation // Blood. 2011. № 3 (117). С. 764–771.

Импакт фактор: 23.629

23. Li L. [и др.]. Interrogating the impact of KIR ligand mismatch in engraftment following HLA-disparate stem cell transplantation // Bone Marrow Transplantation 2020 55:12. 2020. № 12 (55). С. 2294–2297.

Импакт фактор: 5.483

24. Mikhaltsova E. D. [и др.]. Impact of graft-versus-host disease prophylaxis on immune reconstitution in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Medical Immunology (Russia). 2021. № 5 (23). С. 1125–1136.

Импакт фактор: 0.40

25. Moretta A. [и др.]. Identification of four subsets of human CD3-CD16+ natural killer (NK) cells by the expression of clonally distributed functional surface molecules: correlation between subset assignment of NK clones and ability to mediate specific alloantigen recognition. // *Journal of Experimental Medicine*. 1990. № 6 (172). С. 1589–1598.

Импакт фактор:13.207

26. Murphy W. J. [и др.]. Natural killer cells and bone marrow transplantation // *Journal of the National Cancer Institute*. 1993. Т. 85. № 18. С. 1475–1482.

Импакт фактор: 13.506

27. Murphy W. J., Kumar V., Bennett M. Rejection of bone marrow allografts by mice with severe combined immune deficiency (SCID). Evidence that natural killer cells can mediate the specificity of marrow graft rejection. // *Journal of Experimental Medicine*. 1987. № 4 (165). С. 1212–1217.

Импакт фактор: 13.207

28. Ogonek J. [и др.]. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Frontiers in immunology*. 2016. № NOV (7).

Импакт фактор: 6.429

29. Ozdemir Z. N., Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Transfusion and Apheresis Science*. 2018. № 2 (57). С. 163–167.

Импакт фактор: 1.28

30. Omarova F., Drovok M., Khamaganova E. Effects of immunopeptidome diversity on the development of graft failure in patients with acute leukemia. // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2022. №3(11). С55-56.

Импакт-фактор: 0,60

31. Ruggeri L. [и др.]. Natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. // *International Journal of Hematology*. 2005. С. 13-17.

Импакт фактор: 1.942

32. Spellman S. [и др.]. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure // *Blood*. 2010. № 13 (115). С. 2704–2708.

Импакт фактор: 23.629

33. Woodard P. [и др.]. Etiology and Outcome of Graft Failure in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2003. Т. 25. № 12. С. 955–959.

Импакт фактор: 0.388

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 иммунной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов [4-8, 12-15]

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель - Оценка клинико-экономической эффективности использования определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (С81-С96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) для профилактики развития несостоятельности с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой

Задачи:

1. Сравнить частоту отторжения трансплантата при использовании определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (С81-С96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) для профилактики развития несостоятельности с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой

2. Сравнить частоту повторных трансплантаций при использования определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (С81-С96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) для профилактики развития несостоятельности с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с

рутинной практикой

3. Оценить показатели общей выживаемости пациентов, включенных в клиническую апробацию по использованию определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81-C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) для профилактики развития несостоятельности с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой

4. Провести анализ затрат на реализацию протокола использования определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81-C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) для профилактики развития несостоятельности с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой

IV. Дизайн клинической апробации

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

Данная методика показала свою целесообразность в рамках большого ретроспективного исследования проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ на группе пациентов с острыми лейкозами

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;

Основные исследуемые параметры:

№	Параметр
1	Частота первичного отторжения после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при использовании определения эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент-донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81-C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60-D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47)

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

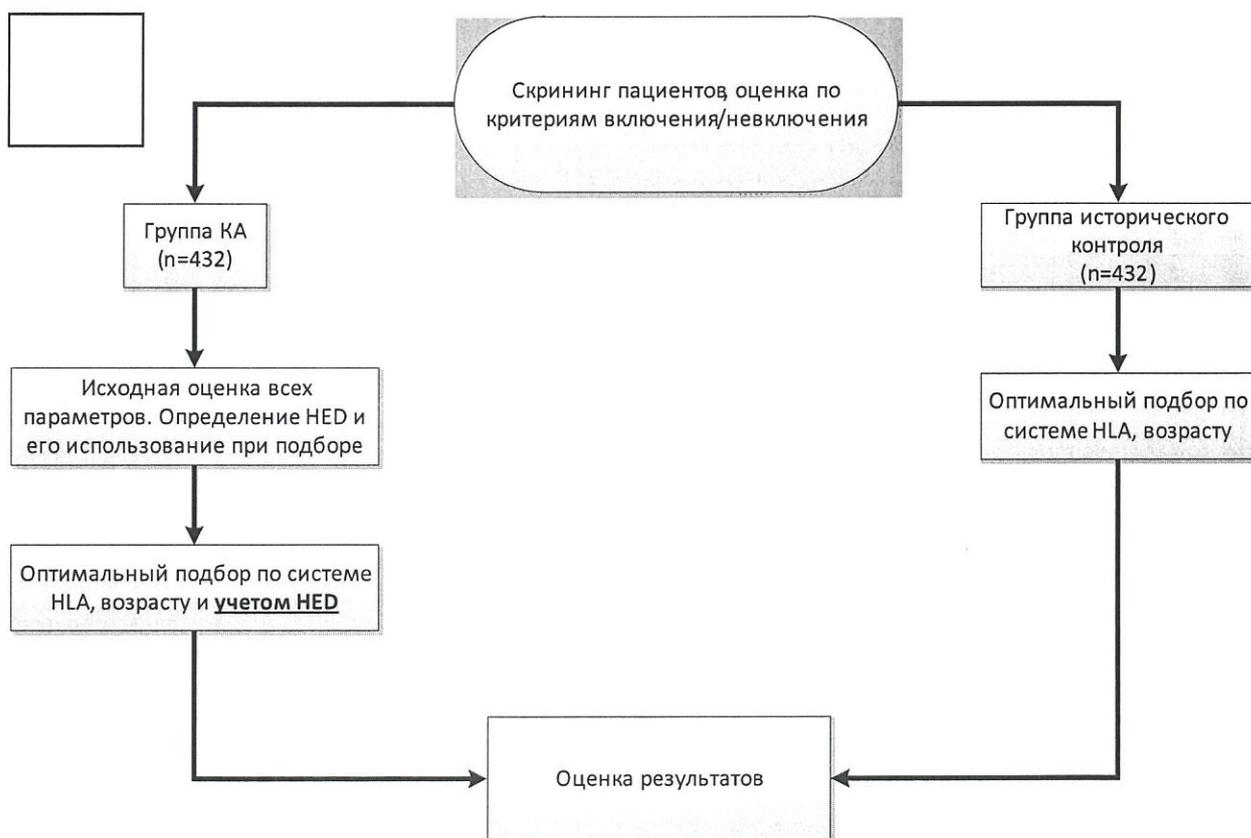
Каждому включенному в исследование пациенту проводится в среднем 4 исследования системы молекул HLA в паре реципиент-потенциальный донор с последующей оценкой полученных результатов генотипирования через программный алгоритм написанный на языке R для расчета эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA (HED) для каждой комбинации. В дальнейшем наименьший HED будет использован в алгоритме подбора пары реципиент-донор для трансплантации. В качестве группы сравнения выступают пациенты которым пара реципиент-донор была отобрана с использованием ранее применявшейся практики.

Детально схема клинической апробации представлена в Таблице 1 и 2.

Табл. 1: Схема клинической апробации

Исследование	Скрининг и лабораторные исследования
Критерии включения/ не включения	X
Информированное согласие	X

Табл. 2: Графическая схема клинической апробации



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

После включения пациента в клиническую апробацию пациенту проводится оценка дивергенции иммунопептидома (HED). Каждому включенному в исследование пациенту проводится в среднем 4 исследования системы молекул HLA в паре реципиент-потенциальный донор с последующей оценкой полученных результатов генотипирования через программный алгоритм, написанный на языке R для расчета эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA (HED) для каждой комбинации. После получения данных проводится подбор донора с учетом полученных результатов. После выполнения трансплантации проводится оценка приживления трансплантата, а также отдаленных результатов.

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 за пациентами в рамках клинической апробации составляет не менее 1 года.

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.

ФИО, дата трансплантации, дата приживления трансплантата, дата развития отторжения трансплантата (при наличии), вид отторжения трансплантата (при наличии), дата повторной трансплантации (при наличии)

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	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные; миелодиспластические синдромы, апластические анемии, другие новообразования неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей.
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C81-C96, D46, D60-D64, D47
Пол пациентов	Мужской/Женский
Возраст пациентов	Старше 18 лет
Другие дополнительные сведения	
	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 ¹ .
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² .
3	Лица, страдающие психическими расстройствами ³ .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

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

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи

_____ специализированная _____

(первичная медико-санитарная помощь, специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, скорая медицинская помощь, паллиативная медицинская помощь)

в рамках клинической апробации

Форма оказания медицинской помощи _____ плановая _____

(экстренная, неотложная, плановая)

Условия оказания медицинской помощи _____ амбулаторно _____

(амбулаторно, в дневном стационаре, в круглосуточном стационаре)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
Наименование этапа				
1	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	4,000	Взятие крови

¹ 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

² 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

³ кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

2	B01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1,000	Оценка трансплантационной тактики по результатам исследования
3	A27.05.041	Молекулярно-генетическое исследование гистосовместимости (HLA ого разрешения при помощи секвенирования) для подбора неродственного донора костного мозга	4,000	Определения дивергенции иммунопетидома

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

Расчетная стоимость лекарственных препаратов на 1 госпитализацию:

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Реализация клинической апробации								
Не применимо								

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

Расчетная стоимость используемых биологических материалов

№	Наименование	Единицы измерения	Кол-во израсходованных ед.	Средний курсовой объем
Реализация клинической апробации				
Не применимо				

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Количество пациентов, получивших назначение
Наименование этапа			
1.1	-*		
Наименование этапа			
2.1			

Примечание: * - Используемый алгоритм оценки полученных результатов генотипирования написанный на языке R для расчета эволюционной дивергенции иммунопептидома системы HLA (IED) в соответствии с письмом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 13.02.2020 №02И-297, не относится к медизделиям, так как не представляет собой программу для ЭВМ или ее модуль.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Снижение вероятности отторжения трансплантата на 5% и более через 180 дней после трансплантации

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Увеличение показателя общей выживаемости на 10% и более в течение 1 года после трансплантации

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Снижение вероятности отторжения трансплантата на 5% и более	Будет использован метод конкурирующих рисков. Событие отторжение, конкурирующее событие – смерть.	Через 180 дней после трансплантации
2	Увеличение показателя общей выживаемости на 10% и более в течение 1 года после трансплантации	Метод Каплан-Мейера. Событие – смерть.	Через 1 год после трансплантации

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.

В анализе будут использованы методы описательной статистики. С целью проверки нормальности распределения будет использован критерий Шапиро-Уилка. Для оценки различий между двумя независимыми выборками будет использован U-критерий Манна-Уитни.

Для анализа таблиц сопряженности 2x2 будет использован точный тест Фишера. Оценка вероятностей развития отторжения трансплантата будет оценена методом конкурирующих рисков (конкурирующий риск – смерть, рецидив). Оценка общей выживаемости 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.

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 отторжения трансплантата составляет 10% .

При заявленной ожидаемой вероятности в ветке клинической апробации (Ветка А) – 5% (Percentage 'success' in experimental group), а в контрольной ветке (Ветка В) – 10% (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 пациента в каждой из исследуемых групп. Итого в ветку А (клиническая апробация) планируется включить 432 пациента за 3 года клинической апробации. В 2023 году планируется включить 32 пациентов, в 2024- 200 пациентов, в 2025 - 200 пациентов. В контрольную ветку В (ветка метода сравнения) планируется включить пациента.

Процедура учета пациентов и всех значимых параметров будет проводиться на базе конфигурации 1С: Гематология, которая разработана на базе сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

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:

№	Наименование медицинской услуги	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о
---	---------------------------------	--------------------	----------------------	--------------------------------	---------------------	---------------------

	(МУ)			предоставления		стоимости
Реализация КА						
1	Взятие крови из периферической вены	420,00	4,000	0,8	1344,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
2	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	2 160,00	1,000	1	2 160,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
3	Молекулярно-генетическое исследование гистосовместимости (HLA высокого разрешения при помощи секвенирования) для подбора неродственного донора костного мозга	35950	4,000	0,8	115040,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 разовой дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел.	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источники сведений о стоимости
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							

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	27,16
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	74,80
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	1,42
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)	15,16
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	9,10
Итого:	118,54

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	32	3793,28
2024	200	23 708,00
2025	200	23 708,00
Итого:	432	51209,28

Подпись руководителя федеральной медицинской организации

Дата 28.02.2023

М.П.



Е. И. Старовишкова