

**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	<u>director@blood.ru, +7 (495) 612-63-91</u>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод иммунотерапии взрослых пациентов с впервые установленным Rh-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом (С91.0) с целью уменьшения потребности в проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения долгосрочных результатов терапии в сравнении с применением только химиотерапии
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 53 пациентов, в том числе: в 2023 г. – 3 пациента, в 2024 г. – 25 пациентов, в 2025 г. - 25 пациентов

Приложение:

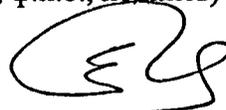
1. Протокол клинической апробации на 33 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

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 «Метод иммунотерапии взрослых пациентов с впервые установленным Rh-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом (С91.0) с целью уменьшения потребности в проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения долгосрочных результатов терапии в сравнении с применением только 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

Регистрационная карта пациента

Название протокола:

«Метод иммунотерапии взрослых пациентов с впервые установленным Rh-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом (С91.0) с целью уменьшения потребности в проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения долгосрочных результатов терапии в сравнении с применением только химиотерапии»

Персональные данные		ID МИС ФГБУ НМИЦ гемат.	
Фамилия	Имя	Отчество	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Дата рождения	Пол	Дата достижения ремиссии	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Диагноз			
<input type="text"/>			
Дата диагноза		Дата включения в КА	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Статус МОБ перед выполнением иммунотерапии			
<input type="text"/>			
Осложнения на иммунотерапии:			
Нейротоксичность: Да/Нет		Комментарии по нейротоксичности	
Синдром выброса цитокинов: Да/нет		Комментарии по синдрому выброса цитокинов	
Инфекционные осложнения: Да/нет		Комментарии по инфекционным осложнениям	
Миелотоксический агранулоцитоз: Да/Нет		Комментарии по миелотоксическому агранулоцитозу	
Трансфузионная зависимость: Да/нет		Комментарии по трансфузионной зависимости	
Статус МОБ после выполнением иммунотерапии			
<input type="text"/>			
Алло-ТГСК: Да/нет			
<input type="text"/>			
Рецидив	Дата	Локализация	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Смерть	Да	Дата	<input type="text"/>
	Нет	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Дата последнего контакта	Дата	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/>	<input type="text"/>

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

«Метод иммунотерапии взрослых пациентов с впервые установленным Rh-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом (С91.0) с целью уменьшения потребности в проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения долгосрочных результатов терапии в сравнении с применением только 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 иммунотерапии у взрослых пациентов с впервые установленным Rh-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом»

название метода клинической апробации

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

1. Паровичникова Е.Н. – генеральный директор, доктор медицинских наук

2. Алешина О.А. – заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом, кандидат медицинских наук

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Уменьшить потребность в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и улучшение долгосрочных результатов терапии у взрослых пациентов с Rh-негативными острыми В-клеточными лимфобластными лейкозами (В-ОЛЛ).
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	C91.0 Острый лимфобластный лейкоз
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	Метод клинической апробации заключается в применении 1 курса иммунотерапии при В-ОЛЛ, который позволит предотвратить персистенцию резистентного к химиотерапии опухолевого клона и достичь быстрого глубокого ответа на терапию, что позволит сократить число пациентов-кандидатов для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), что приведет к снижению объема финансовых затрат, связанных с проведением алло-ТГСК и терапией осложнений после алло-ТГСК без увеличения частоты развития рецидива. Достоинством также является низкая токсичность по сравнению со стандартным химиотерапевтическим подходом.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Исследование может быть выполнено в круглосуточном стационаре и/или дневном

<p>Название метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>стационаре</p> <p>Протоколы терапии ОЛЛ-2016, ОЛЛ-2009 – общепринятый химиотерапевтический подход лечения взрослых пациентов с Rh-негативными В-ОЛЛ, согласно клиническим рекомендациям. Метод основан на полихимиотерапии в течение 2,5 лет и выполнения алло-ТГСК всем пациентам из группы высокого риска, к которой в том числе относятся больные с определением МОБ (минимальной остаточной болезни)</p>
<p>Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>Мужчины и женщины Старше 18 лет</p>
<p>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)</p>	<p>Химиотерапевтический подход - химиотерапия по протоколам ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016 согласно клиническим рекомендациям (пересмотр 2020 и 2022 года). Применяется у всех пациентов с Rh-негативными В-ОЛЛ у взрослых старше 18 лет. Источником финансирования является ОМС и ВМП, терапия проводится в условиях круглосуточного стационара. От 45% до 50% пациентов по данным «НМИЦ гематологии» Минздрава России при стандартной химиотерапии имеют персистенцию МОБ после окончания индукционной терапии и являются кандидатами для выполнения алло-ТГСК. Достоинствами метода КА является низкая частота развития осложнений (цитопении, требующие заместительной терапии компонентами крови, инфекционные осложнения, тромботические осложнения), а также достоверно большая частота достижения МОБ-негативной ремиссии после иммунотерапии в сравнении с химиотерапевтическим подходом.[20] Быстрая редукция опухолевого клона (достижение МОБ-негативной ремиссии)</p>

	является фактором, благодаря которому снижается необходимость проведения алло-ТГСК. МОБ-негативная ремиссия может также служить предиктором увеличения общей выживаемости пациентов с ОЛЛ.
--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных в открытом доступе	
Первичная заболеваемость в РФ заболеванием/состоянием (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	1,66 (оба пола) на 100 тыс. населения: у мужчин – 1,81 на 100 тыс. населения, у женщин – 1,52 на 100 тыс. населения	[1]
Смертность в РФ от заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных в открытом доступе	
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию (на 10 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных в открытом доступе	
Иные социально-значимые сведения о заболевании/состоянии, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Около 500 впервые выявленных пациентов с ОЛЛ из 800 взрослых пациентов в год (данные 2021г) – пациенты молодого трудоспособного возраста 18-60 лет	[1]
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому), входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе с	Стандартом терапии В-ОЛЛ у взрослых является	[12-13]

<p>обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)</p>	<p>химиотерапия. Химиотерапия В-ОЛЛ проводится в счет ОМС (ВМП 09.00.28.001 Комплексная и высокодозная химиотерапия (включая эпигеномную терапию) острых лейкозов, высокозлокачественных лимфом, рецидивов и рефрактерных форм лимфопролиферативных и миелопролиферативных заболеваний, в том числе у детей).</p>	
<p>Описание проблем текущей практики оказания медицинской помощи при заболеваниях/состояниях, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод, с целью подтверждения необходимости проведения клинической апробации</p>	<p>Около 45%-50% пациентов при проведении стандартной химиотерапии имеют персистенцию МОБ после окончания индукционной терапии, что является фактором неблагоприятного прогноза и вероятность рецидивов в течение 3-х лет в этой группе пациентов составляет более 40%. Единственным методом терапии, который сейчас применяется и может улучшить прогноз в этой группе пациентов является выполнение алло-ТГСК, однако связанная с ней токсичность и летальность также ухудшает долгосрочные результаты. Кроме</p>	<p>[5, 12-13, 15, 18, 20]</p>

	того, около 20% пациентов, которые имеют МОБ-негативный статус поле окончания индукции развивают рецидивы. Применение иммунотерапии, включенной в консолидацию, позволит значительно уменьшить частоту рецидива в этой группе пациентов по данным литературы.	
Ожидаемые результаты внедрения предлагаемого к проведению клинической апробации метода (в том числе организационные, клинические, экономические аспекты)	Предполагается, что внедрение КА позволит существенно увеличить частоту достижения МОБ-негативных ремиссий, снизить частоту развития рецидива, а также число выполняемых алло-ТГСК. Все это приведет к снижению затрат на ТГСК и лечение рецидивов (дорогостоящая терапия) и увеличению общей выживаемости пациентов после химио-иммунотерапии	[2-13,20,21]

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	Метод иммунотерапии у взрослых пациентов с впервые установленным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом	
Страна-разработчик метода	Германия, Италия, США	[6, 9, 11, 20,21]

<p>История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации</p>	<p>Разработка и применение таргетной терапии (иматиниб, ритуксимаб и другие) в первой линии при многих онкогематологических заболеваниях было ключевым методом улучшения долгосрочных результатов терапии. Блинатумомаб является биспецифическим антителом (BiTE), терапия которым потенцирует нестимулированные T-клетки и индуцирует прямую цитотоксичность против CD19+ лимфобластов. Препарат зарегистрирован в России для В-ОЛЛ при рефрактерных/рецидивных (р/р) формах и персистенции МОБ. Использование BiTE в качестве иммунотерапии у пациентов с ОЛЛ началось с изучения их при р/р формах, где данный класс препаратов показал свою эффективность. Основываясь на результатах первых исследований и учитывая успешность использования BiTE у пациентов с р/р формами ОЛЛ, впоследствии началось исследование BiTE в качестве препарата, способного индуцировать МОБ-негативные ремиссии в случае сохранения МОБ после курсов стандартной химиотерапии. На сегодняшний день иммунотерапия с помощью BiTE показала свою эффективность и безопасность в целом ряде международных исследований в первой линии терапии больных В-</p>	<p>[2-9]</p>
---	--	--------------

	<p>ОЛЛ. Использование иммунотерапии с помощью ViTE одобрено различными регуляторными инстанциями для лечения взрослых пациентов с В-ОЛЛ.</p>	
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>В настоящее время во всем мире проходит большое количество клинических исследований по применению блинатумомаба в первой линии терапии при В-ОЛЛ. По данным clinicaltrials.gov количество таких исследований составляет 33 (14 стран, в том числе Россия) из 96, которые посвящены применению данного препарата. Метод уже применяется в рутинной клинической практике в США, Германии и Италии.</p>	<p>[14-19]</p>
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>Предлагаемый метод основан на использовании иммунотерапии для лечения взрослых с ОЛЛ вместо только стандартной полихимиотерапии на этапе консолидации для достижения более глубокого ответа и таким образом улучшения долгосрочных результатов, в том числе за счет отказа у большего числа пациентов от проведения алло-ТГСК. Кроме того, метод КА значимо отличается по профилю токсичности от стандартной схемы химиотерапии, что отражается в уменьшении потребности в противомикробной и заместительной терапии компонентами крови на</p>	

	<p>фоне курса консолидации. Радикальные отличия метода от стандартной полихимиотерапии (группа сравнения):</p> <p>1) иммунотерапия имеет высокий уровень ответов, включая достижение МОБ-негативной ремиссии (персистенция МОБ на фоне стандартной химиотерапии является неблагоприятным фактором риска рецидива, требующим проведения интенсивной терапии и алло-ТГСК;</p> <p>2) низкий уровень побочных эффектов;</p> <p>3) иммунотерапия может увеличить безрецидивную выживаемость у пациентов с В-ОЛЛ</p>	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	нет	

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
1. Лихорадка	Степень 1-2 – 81% Степень 3 – 8% Степень 4 – 0%	Повышение температуры	89% - (81% степень 1-2)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Ежедневная термометрия, оценка общего состояния
2. Головная боль	Степень 1-2 – 35% Степень 3 – 3% Степень 4 – 0%	Боли в области головы	38% (Степень 1-2 – 35%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Ежедневный проактивный сбор жалоб пациента, оценка общего состояния
3. Нейтропения	Степень 1-2 – 0% Степень 3 – 2% Степень 4 – 14%	Снижение уровня нейтрофилов в общем анализе крови	16% (степень 3-4 – 16%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32)	Оценка общего анализа крови – 2 раза в

				дня)	неделю – 1-е две недели, вторые две недели – 1 раз в неделю
4. Лейкопения	Степень 1-2 – 1% Степень 3 – 4% Степень 4 – 2%	Снижение уровня лейкоцитов в общем анализе крови	7% (степень 1-2 – 1%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка общего анализа крови – 2 раза в неделю – 1-е две недели, вторые две недели – 1 раз в неделю
5. Анемия	Степень 1-2 – 2% Степень 3 – 3% Степень 4 – 1%	Снижение уровня гемоглобина в общем анализе крови	6% (степень 1-2 – 2%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка общего анализа крови – 2 раза в неделю – 1-е две недели, вторые две недели – 1 раз в неделю
6. Повышение АЛТ	Степень 1-2 – 1% Степень 3 – 2% Степень 4 – 3%	Повышение уровня АЛТ в биохимическом анализе крови	6% (степень 1-2 – 1%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка биохимического анализа крови – 1 раз в неделю на протяжении введения
7. Тромбоцитопения	Степень 1-2 – 0% Степень 3 – 2% Степень 4 – 3%	Снижение уровня тромбоцитов в общем анализе крови	5% (степень 3-4 – 5%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка общего анализа крови – 2 раза в неделю – 1-е две недели, вторые две недели – 1 раз в неделю
8. Повышение АЛТ	Степень 1-2 – 0% Степень 3 – 1% Степень 4 – 3%	Повышение уровня АЛТ в биохимическом анализе крови	4% (степень 1-2 – 0%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка биохимического анализа крови – 1 раз в неделю на протяжении введения
9. Тремор	Степень 1-2 – 25% Степень 3 – 5% Степень 4 – 0%	Неврологическое осложнение – непроизвольные движения конечностей	30% (степень 1-2 – 25%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка неврологического статуса – осмотр и опрос
10. Афазия	Степень 1-2 – 12% Степень 3 – 1% Степень 4 – 0%	Неврологическое осложнение – нарушение речи	13% (степень 1-2 – 12%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка неврологического статуса – осмотр и опрос
	Степень 1-2 – 7%	Неврологическое осложнение	8% (степень 1-2 – 7%)	Начиная с первых суток	Оценка неврологичес

Головокружение	Степень 3 – 1% Степень 4 – 0%	– состояние кажущегося вращения вокруг		введения (длительность введения – 32 дня)	кого статуса – осмотр и опрос
12. Заторможенное состояние	Степень 1-2 – 4% Степень 3 – 1% Степень 4 – 0%	Неврологическое осложнение – замедление мышления	5% (степень 1-2 – 4%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка неврологического статуса – осмотр и опрос
13. Энцефалопатия	Степень 1-2 – 0% Степень 3 – 3% Степень 4 – 0%	Неврологическое осложнение – невоспалительное поражение головного мозга	5% (степень 1-2 – 0%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка неврологического статуса – осмотр и опрос
14. Судороги	Степень 1-2 – 1% Степень 3 – 1% Степень 4 – 0%	Неврологическое осложнение – непроизвольные мышечные сокращения	3% (степень 1-2 – 1%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка неврологического статуса – осмотр и опрос
15. Дезориентация	Степень 1-2 – 2% Степень 3 – 1% Степень 4 – 0%	Неврологическое осложнение – невозможность ориентироваться в пространстве	3% (степень 1-2 – 2%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка неврологического статуса – осмотр и опрос
16. Депрессивное настроение	Степень 1-2 – 0% Степень 3 – 1% Степень 4 – 0%	Неврологическое осложнение – подавленное настроение	1% (степень 1-2 – 0%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка неврологического статуса – осмотр и опрос
17. Генерализованные тонико-клонические судороги	Степень 1-2 – 0% Степень 3 – 1% Степень 4 – 0%	Неврологическое осложнение – генерализованные спонтанные неконтролируемые сокращения всей мускулатуры тела	1% (степень 1-2 – 0%)	Начиная с первых суток введения (длительность введения – 32 дня)	Оценка неврологического статуса – осмотр и опрос

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. Каприн А.Д., Старинский В.В. П.Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / П. Г. В. Каприн А.Д., Старинский В.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022 -239с..
2. Demichelis-Gómez R., Pérez-Sámano D., Bourlon C. Bispecific Antibodies in Hematologic Malignancies: When, to Whom, and How Should Be Best Used? *Curr Oncol Rep* 2019;21(2):17. doi: 10.1007/s11912-019-0759-5. Импакт-фактор: 3.1222.

3. Gore L., Locatelli F., Zugmaier G. et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2018;8(9):80. doi: 10.1038/s41408-018-0117-0. Импакт-фактор: 8.1253.
4. Algeri M., Del Bufalo F., Galaverna F., Locatelli F. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2018;11(12):945-56. doi: 10.1080/17474086.2018.1540928. Импакт-фактор: 1.9374.
5. Hilal T., Prasad V. Eliminating MRD-FDA approval of blinatumomab for B-ALL in complete remission. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(12):727-28. doi:10.1038/s41571-018-0087-y. Импакт-фактор: 24.6535.
6. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N. et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836-47. doi: 10.1056/NEJMoa1609783. Импакт-фактор: 79.2586.
7. Rank C.U., Stock W. Should immunologic strategies be incorporated into frontline ALL therapy? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(4):367-72. doi:10.1016/j.beha.2018.09.015. Импакт-фактор: 2.2637.
8. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2017; 10(12):1057-67. doi:10.1080/17474086.2017.1396890. Импакт-фактор: 1.937
9. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522-31. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322. Импакт фактор: 15.1329.
10. Jen EY., Xu Q., Schetter A. et al. FDA Approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. *Clin Cancer Res* 2019;25(2):473-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2337. Импакт-фактор: 10.199
11. Papayannidis C., Martinelli G. Blinatumomab in Ph* B-ALL: present perspectives. *Oncotarget*doi:2017;8(55):93309-10.10.18632/oncotarget.22071. Импакт-фактор: 5.168
12. Паровичникова Е.Н., и др., Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009, Терапевтический архив, №7, 2016, стр. 15-24. Импакт-фактор: 0,596
13. Gavrilina O., et al., Interim Results of Russian Acute Lymphoblastic Leukemia (RALL-2016) Study with Centralized MRD-Monitoring and Randomization for Autologous HSCT with Non-Myeloablative Conditioning in Adult Ph-Negative ALL Patients, *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 5072. Импакт-фактор: 10,558
- 14.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Acute+Lymphoblastic+Leukemia&term=blinatumomab&cntry=&state=&city=&dist=>

15. Advani A.S., Moseley A., O'Dwyer K.M., Wood B., Fang M., Wieduwilt M.J., Aldoss I., Park J.H., Klisovic R., Baer M.R., et al. Results of SWOG 1318: A phase 2 trial of blinatumomab followed by POMP (prednisone, vincristine, methotrexate, 6-mercaptopurine) maintenance in elderly patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;132:33. doi: 10.1182/blood-2018-99-111992. Импакт фактор: 15.1329.
16. FDA . Blinatumomab (Blincyto) Food and Drug Administration; Silver Spring, MD, USA: [(accessed on 10 May 2020)]. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125557s1250171...
17. Gokbuget N., Kantarjian H.M., Bruggemann M., Stein A.S., Bargou R.C., Dombret H., Fielding A.K., Heffner L., Rigal-Huguet F., Litzow M., et al. Molecular response with

- blinatumomab in relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2019;3:3033–3037. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000457. Импакт фактор: 15.1329.
18. Jabbour E.J., Sasaki K., Ravandi F., Short N.J., Garcia-Manero G., Daver N., Kadia T., Konopleva M., Jain N., Cortes J., et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (hcvad) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer.* 2019;125:2579–2586.
 19. Robin Foà, Renato Bassan, Antonella Vitale, Loredana Elia, Alfonso Piciocchi, Maria-Cristina Puzzolo, Martina Canichella, Piera Viero, Felicetto Ferrara, Monia Lunghi, Francesco Fabbiano, Massimiliano Bonifacio, Nicola Fracchiolla, Paolo Di Bartolomeo, Alessandra Mancino, Maria-Stefania De Propriis, Marco Vignetti, Anna Guarini, Alessandro Rambaldi, Sabina Chiaretti, GIMEMA Investigators. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2020 Oct 22;383(17):1613-1623. doi: 10.1056/NEJMoa2016272. Импакт-фактор: 79.2586.
 20. Nicola Gökbüget, Hervé Dombret, Sebastian Giebel, Monika Brüggemann, Michael Doubek, Robin Foa, Dieter Hoelzer, Christopher Kim, Giovanni Martinelli, Elena Parovichnikova, Josep Maria Ribera, Marieke Schoonen, Catherine Tuglus, Gerhard Zugmaier, Renato Bassan. Blinatumomab vs historic standard-of-care treatment for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia, *Eur J Haematol* 2020 Apr;104(4):299-309. doi: 10.1111/ejh.13375.
 21. Nicola Gökbüget, Gerhard Zugmaier, Hervé Dombret, Anthony Stein, Massimiliano Bonifacio, Carlos Graux, Christoph Faul, Monika Brüggemann, Kate Taylor, Noemi Mergen, Albrecht Reichle, Heinz-August Horst, Violaine Havelange, Max S. Topp & Ralf C. Bargou (2020) Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia & Lymphoma*, 61:11, 2665-2673, DOI: 10.1080/10428194.2020.1780583.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России осуществляет координирующую деятельность по диагностике и лечению пациентов с острыми лимфобластными лейкозами как в нескольких федеральных, так и региональных гематологических центрах; является консультативно-обучающим центром по диагностике и терапии острых лимфобластных лейкозов.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель – практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода (Метод иммунотерапии у взрослых пациентов с впервые установленным Ph-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом) для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Задачи:

1. сравнить безопасность метода (Метод иммунотерапии у взрослых пациентов с впервые установленным Ph-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом) и метода сравнения (Химиотерапия);
2. сравнить клиническую эффективность метода (Метод иммунотерапии у взрослых пациентов с впервые установленным Ph-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом) и метода сравнения (Химиотерапия);

3. сравнить клинико-экономическую эффективность метода (Метод иммунотерапии у взрослых пациентов с впервые установленным Rh-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом) и метода сравнения (Химиотерапия);

IV. Дизайн клинической апробации

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

Стандарты терапии Rh-негативным острым В-клеточного лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (МКБ-10 - С91.0) у взрослых в настоящее время предусматривают длительное в течение 2,5 лет использование полихимиотерапии (ПХТ), различных комбинаций цитостатических препаратов с известной активностью в отношении лейкемических клеток, с целью максимальной эрадикации опухолевого клона. Однако, несмотря на то, что современные программы химиотерапии позволяют добиваться ремиссии у 88-89% взрослых пациентов с В-ОЛЛ, у части пациентов невозможно достигнуть длительной ремиссии (до 50% рецидивов в течении 5 лет наблюдения). Также имеет место существенная токсичность терапии. Вышеперечисленные условия представляют большую проблему на пути к полному излечению взрослых с В-ОЛЛ.

Кроме того, используемые терапевтические программы создавались во многом эмпирически, поэтому необходимость и достаточность составляющих их терапевтических элементов не доказана, а оптимальный режим ПХТ по-прежнему не установлен. В последнее время пристальное внимание таргетным подходам в лечении ОЛЛ, в основе которых лежит воздействие с помощью моноклональных антител и малых молекул. В связи с тем, что лейкемический клон экспрессирует антигены, которые не встречаются на нормальных клетках, широкое применение в терапии онкогематологических пациентов получили моноклональные антитела (МКА) и конъюгированные МКА, в которых антитело связано с различными цитостатиками, радионуклеотидами или токсинами, что позволяет достичь уничтожения опухолевой клетки с минимальным повреждением здоровых тканей. Еще более многообещающими соединениями являются биспецифичные антитела (BiTE), которые напрямую соединяются с эффекторными Т-клетками и с В-лимфоцитами для достижения противоопухолевого эффекта, кроме того на биологических моделях показан «обучающий» собственные Т-клетки эффект, что может пролонгировать эффект иммунотерапии. Развитие инновационных иммунотерапевтических подходов в первой линии терапии позволяет изменить практику лечения В-ОЛЛ у взрослых.

Использование BiTE в качестве иммунотерапии у пациентов с ОЛЛ началось с исследований их в комбинированных режимах при рефрактерных/рецидивных (р/р) формах Rh-негативных ОЛЛ, где они показали свою эффективность [пункт 8, источники 2, 6-8]. В настоящем протоколе планируется применять биспецифичное анти-CD19/CD3-антитело, потенцирующее собственные Т-клетки пациента и индуцирующее прямую цитотоксичность против CD19+-лимфоцитов, которое показало эффективность в целом ряде клинических исследований. Так, в исследовании TOWER (мультицентровое, рандомизированное, Фазы III по сравнению эффективности BiTE и стандартной химиотерапии у 405 взрослых значительно предлеченных пациентов с В-ОЛЛ) частота достижения полных ремиссий (ПР) была выше при использовании BiTE и составила 34% (против 12% в группе химиотерапии), с медианой общей выживаемости (ОВ) 7,7 месяца. 76% ответивших в группе иммунотерапии достигли МОБ-негативного статуса. Безрецидивная выживаемость (БРВ) также была выше в этой группе пациентов (31% против 12%) [пункт 8, источники 2, 4, 6, 8].

Основываясь на результатах первых исследований и учитывая успешность использования BiTE у пациентов с р/р формами ОЛЛ, впоследствии началось его

исследование в качестве агента, способного индуцировать МОБ-негативные ремиссии в случае сохранения МОБ после курсов стандартной химиотерапии. Несмотря на интенсивную индукционную/консолидирующую химиотерапию с уровнем ПР 80-90%, приблизительно 30-50% взрослых МОБ-позитивный статус. Сохранение МОБ на этом этапе означает резистентность к стандартной химиотерапии и является наиболее важным фактором риска рецидива, что также подтверждается российскими протоколами ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2016 [пункт 8, источники 4, 5, 7, 9, 12, 13]. В многоцентровом исследовании (BLAST) изучалось раннее использование иммунотерапии с помощью ВиТЕ у взрослых пациентов, находившихся в МОБ-позитивной ПР после стандартной химиотерапии в целях достижения МОБ-негативного статуса. Из 116 пациентов, включенных в исследование, 78% достигли МОБ-негативной ремиссии после первого курса терапии. При этом, для достижения МОБ-негативной ремиссии нужно было проведение только 1 цикла терапии у 88 пациентов из 90. Хотя пропорция пациентов, не получивших впоследствии алло-ТГСК, была относительно небольшой (n=36), однако долгосрочная ремиссия, документированная у этих лиц с полным МОБ-негативным ответом, подтверждает данные других исследователей о возможности долгосрочной выживаемости без алло-ТГСК после иммунотерапии ВиТЕ [пункт 8, источники 4, 9, 10].

Проведенные исследования показали, что токсичность ВиТЕ является управляемой [пункт 8, источники 2-11]. Наиболее частыми осложнениями были фебрильная нейтропения, повышение печеночных ферментов и электролитные нарушения, неврологические реакции. Тяжелые осложнения наблюдались у 5-20% пациентов и включали энцефалопатию, тремор, афазию, судороги, нарушения координации и сознания, а также в редких случаях синдром высвобождения цитокинов (СВЦ). СВЦ связан с высвобождением интерлейкинов, интерферона, TNF-а из Т-клеток-эффекторов. Пик выброса этих цитокинов приходится на 1-й день терапии, приводя к гриппоподобному синдрому, гипотензии, ознобу, повышению проницаемости капилляров. СВЦ иногда может проявляться тошнотой, рвотой, сыпью или только лабораторными показателями уровня С-реактивного белка, АЛТ/АСТ, ферритина. Эти события происходят в первые дни введения препарата, а затем быстро развивается периферическая В-лимфоцитопения, и последующее связывание ВиТЕ с одним CD3 уже не приводит к выбросу цитокинов. Обычно при наличии неврологических осложнений или СВЦ пациентам назначается дексаметазон в течение 3 дней с быстрой отменой. Кроме того, дексаметазон назначают в качестве премедикации перед первым введением препарата или перед повышением дозы, что значительно снизило частоту СВЦ в последующих исследованиях. В связи с тем, что дифференцировать СВЦ с септическим состоянием бывает трудно, данные пациенты должны быть тщательно обследованы на предмет инфекционных осложнений и до их полного исключения получать терапию антибиотиками широкого спектра действия.

Безопасность использования иммунотерапии (ВиТЕ) в комбинированных режимах одновременно с ПХТ и ИТК (иматиниб, дазатиниб, понатиниб) была также показана в целом ряде исследований [пункт 8, источники 2, 4, 11, 19]. На сегодняшний день иммунотерапия с помощью ВиТЕ показала свою эффективность и безопасность в целом ряде международных клинических исследований. Использование комбинированных режимов химио- и иммунотерапии с помощью ВиТЕ одобрено различными регуляторными инстанциями для лечения взрослых и детей с В-ОЛЛ [пункт 8, источники 2, 4, 5, 9, 16].

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

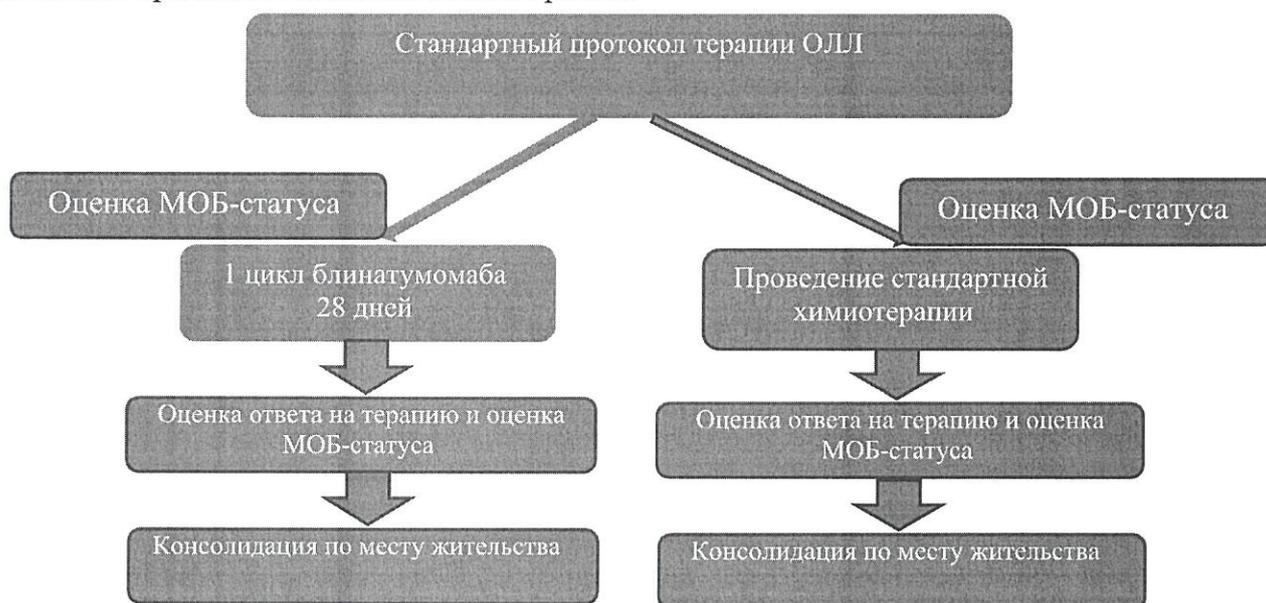
12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

№	Параметр
	Основные исследуемые параметры:

1	оценка МОБ перед и непосредственно после курса иммунотерапии
2	оценка непосредственной токсичности
3	оценка частоты развития и тяжести инфекционных осложнений
4	оценка частоты и объема заместительной терапии компонентами крови
<u>Дополнительные исследуемые параметры:</u>	
1	оценка показателей выживаемости (ОВ, БРВ и вероятность развития рецидива в течение 3-х лет)
2	оценка частоты выполнения алло-ТГСК

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

Схема протокола клинической апробации «Метод иммунотерапии у взрослых пациентов с впервые установленным Rh-негативным острым В-клеточным лимфобластным лейкозом (С91.0) с целью уменьшения потребности в проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и улучшения долгосрочных результатов терапии в сравнении с применением только химиотерапии»



В рамках протокола клинической апробации планируется проведение следующих лечебно-диагностических мероприятий:

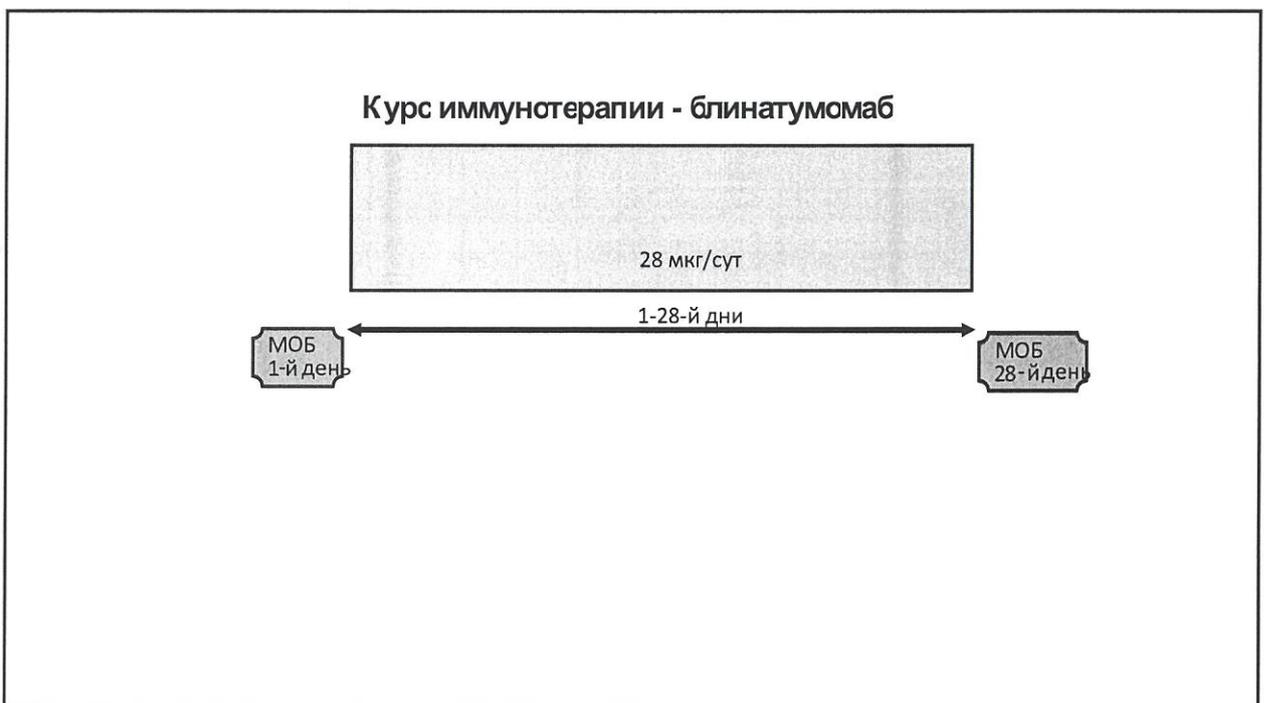
- оценка МОБ статуса на начало иммунотерапии при В-ОЛЛ;
- курс иммунотерапии;
- оценка ответа на терапию и оценка МОБ проводятся по окончании курса иммунотерапии.

Длительность терапии 1 пациента в рамках протокола клинической апробации составляет 28 дней (при отсутствии осложнений). Оценка ответа на терапию в рамках протокола КА проводится по окончании курса иммунотерапии (28-й день курса). Далее пациенты получают консолидацию и поддерживающую терапию по месту жительства в

соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с ОЛЛ (не входит в протокол клинической апробации).

Продолжительность наблюдения пациентов, получивших лечение в рамках клинической апробации, не ограничено и составляет не менее 3 лет от момента диагностики ОЛЛ (также проводится в соответствии с существующими стандартами оказания медицинской помощи и не входит в протокол клинической апробации). Длительность проведения протокола апробации 3 года (включение пациентов, проведение терапии). Оценка основных показателей эффективности проводится сразу после завершения терапии последнего включенного пациента на основании частоты достижения МОБ-негативных ремиссий и развития токсических и инфекционных осложнений. Оценка дополнительных показателей эффективности (ОВ, БРВ и вероятность развития рецидива) проводится через 2, 3 и 5 лет (будет оцениваться вне рамок данного протокола клинической апробации) от момента начала исследования.

Графическая схема терапии в рамках протокола клинической апробации представлена на рисунке:



Графическая схема набора пациентов



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Всем пациентам, которые согласно критериям включения и невключения одобрены для проведения КА, в первый день выполняется пункция костного мозга с морфологической и иммунофенотипической оценкой ответа (количество бластных клеток в % и количество МОБ в %). При получении результатов в тот же день начинается введение блинатумомаба - согласно официальной инструкции препарата его доза составляет 28 мкг/сут в течение 28 дней. [9] Дексаметазон назначается в дозе 20 мг как премедикация перед блинатумомабом и далее, при необходимости купирования реакций.

Непрерывная инфузия препарата осуществляется через программируемый инфузomat или через программируемую одноразовую инфузионную помпу с периодичностью замены через 72-96 ч.

На фоне терапии Блинатумомабом проведение люмбальных пункций с интратекальным введением метотрексата, цитарабина, дексаметазона противопоказано. Их необходимо осуществлять до назначения блинатумомаба и терапия блинатумомабом противопоказана при нейролейкемии до санации спинномозговой жидкости. Плановые интратекальные введения должны быть продолжены по протоколу после окончания курса блинатумомабом. Все интратекальные введения проводятся вне рамок КА. [9]

После окончания курса блинатумомабом на 28-й день КА выполняется повторная пункция костного мозга с морфологической и иммунофенотипической оценкой ответа (количество бластных клеток в % и количество МОБ в %).

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

Продолжительность клинической апробации составляет 3 года.

Продолжительность наблюдения одного пациента составляет проведение иммунотерапии в рамках КА и составляет 28 дней (4 недели).

Период последующего наблюдения после КА составляет 3 года (в рамках КА) и 5 лет (вне рамок протокола клинической апробации).

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.

В регистрационной карте пациента фиксируются следующие данные: ФИО пациента, дата рождения, пол, дата диагноза, иммунофенотипические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, инициальное количество лейкоцитов, наличие экстрамедуллярных очагов вовлечения, нейрорлейкемия, рост, вес, дата начала терапии, результаты измерения МОБ, даты начала и окончания курса иммунотерапии, события, осложнения и побочные эффекты.

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	Острый лимфобластный лейкоз
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C91.0
Пол пациентов	Мужской или женский
Возраст пациентов	18 лет и старше
Другие дополнительные сведения	- Подтвержденный диагноз CD19+ В-клеточного острого лимфобластного лейкоза на основании иммунофенотипического исследования опухолевых клеток костного мозга. - Подтверждение Rh-негативного В-ОЛЛ по данным стандартного цитогенетического и/или FISH исследования.
	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, страдающие психическими расстройствами и тяжелыми неврологическими расстройствами.
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Любое несоответствие критериям включения

6	Тяжелое инфекционное осложнение, требующее госпитализации и проведения противомикробной терапии
7	Наличие экстрамедуллярных очагов поражения без клинико-гематологического ответа после проведения индукционной химиотерапии по протоколам ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016
8	Предшествующая лучевая терапия, полихимиотерапия, длительная терапия глюкокортикостероидными гормонами до начала терапии по протоколу ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016
9	Наличие других злокачественных новообразований
10	Наличие тяжелого сопутствующего заболевания, которое существенно затрудняет проведение терапии по протоколу, включая наличие любых психических заболеваний

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Неприемлемая токсичность терапии, регистрация тяжелых (жизнеугрожающих) побочных эффектов.	однократно
2	Отклонения в терапии, не предусмотренные протоколом и не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями течения заболевания (отказ от существенных частей программы пациентами).	однократно
3	Отзыв добровольного информированного согласия	однократно
4	Возникновение нейрорлейкемии и необходимость интратекальной терапии	однократно
5	Летальный исход	однократно

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма оказания медицинской помощи: плановая
(экстренная, неотложная, плановая)

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и/или в дневном стационаре
(амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
---	--------	---------------------------------	-----------	-----------------

			Б	
Манипуляции во время иммунотерапии				
1.1.	A11.12.003.006	Внутривенное введение лекарственных препаратов	28	Введение препаратов
1.2.	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	2	Контроль показателей периферической крови с целью оценки функции костного мозга, а также для принятия решений о необходимости трансфузий гемокомпонентов
1.3	A12.05.123	Исследование уровня ретикулоцитов в крови	1	Оценка регенераторной способности костного мозга
1.4	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	4	Контроль показателей периферической крови с целью оценки функции костного мозга, а также для принятия решений о необходимости трансфузий гемокомпонентов
1.5	A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	4	Оценка нутритивного статуса, печеночной функции
1.6	A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	4	Оценка нутритивного статуса, печеночной функции
1.7	A09.05.013	Определение альбумин/глобулинового соотношения в крови	4	Оценка нутритивного статуса, печеночной функции
1.8	A09.05.173	Определение активности липазы в сыворотке крови	1	Оценка экзокринной функции поджелудочной железы
1.9	A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	4	Оценка азотистого обмена, почечной функции
1.10	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	4	Оценка почечной функции
1.11	A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	1	Оценка печеночной и почечной функции

1.1 2	A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	5	Оценка электролитов
1.1 3	A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	5	Оценка электролитов
1.1 4	A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	5	Оценка электролитов
1.1 5	A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	4	Оценка печеночной функции, гемолиза
1.1 6	A09.05.022.002	Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови	4	Оценка печеночной функции, гемолиза
1.1 7	A09.05.022.001	Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови	4	Оценка печеночной функции
1.1 8	A09.05.044	Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови	4	Оценка печеночной функции
1.1 9	A09.05.046	Определение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови	4	Оценка печеночной функции
1.2 0	A09.05.041	Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови	4	Оценка печеночной функции, цитолиза
1.2 1	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	4	Оценка печеночной функции, цитолиза
1.2 2	A09.05.180	Определение активности панкреатической амилазы в крови	1	Оценка экзокринной функции поджелудочной железы
1.2 3	A09.05.039	Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	1	Оценка цитолиза
1.2 4	A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	1	Оценка почечной функции, пуринового обмена
1.2 5	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	4	Оценка углеводного обмена
1.2 6	A12.05.039	Активированное частичное тромбопластиновое время	4	Оценка внутреннего пути свёртывания
1.2 7	A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	4	Оценка внешнего пути свёртывания
1.2 8	A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	1	Оценка общего пути свёртывания
1.2 9	A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	4	Оценка свертывающей системы, печеночной функции, инфекционных осложнений
				С целью

1.3 0	A09.05.054	Исследование уровня иммуноглобулинов в крови	1	исключения иммунодефицита
1.3 1	A08.23.007	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	1	Диагностика нейтролейкемии
1.3 2	A26.23.012	Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на криптококк (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	1	Мониторинг инфекционных осложнений на терапии
1.3 3	A26.19.081	Исследование кала на наличие токсина клостридии диффициле (<i>Clostridium difficile</i>)	1	Мониторинг инфекционных осложнений на терапии
1.3 4	A26.08.005	Микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	Мониторинг инфекционных осложнений на терапии
1.3 5	A26.19.008	Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	Мониторинг инфекционных осложнений на терапии
1.3 6	A26.05.001	Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	1	Мониторинг инфекционных осложнений на терапии
1.3 7	A26.28.003	Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	1	Мониторинг инфекционных осложнений на терапии
1.3 8	A26.05.035.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в крови, качественное исследование	1	Мониторинг инфекционных осложнений на терапии
1.3 9	A26.05.017.002	Определение ДНК цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование	1	Мониторинг инфекционных осложнений на терапии
1.4 0	A04.10.002	Эхокардиография	1	Контроль кардиальной функции
1.4 1	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	Оценка кардиальной функции
1.4 2	A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	1	Исключение пневмонии
1.4 3	A06.23.004	Компьютерная томография головного мозга	1	Оценка состояния головного мозга, поиск очага инфекции
1.4 4	A05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	1	Оценка состояния головного мозга, поиск очагов инфекции
1.4 5	B03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1	Оценка состояния органов брюшной

				полости, поиск очагов инфекции
1.4 6	A04.30.010	Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)	1	Оценка состояния органов малого таза
1.4 7	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	Мониторинг состояния больного
1.4 8	A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	Обеспечение венозного доступа
1.4 9	A11.23.001	Спинальная пункция	1	Диагностическая – с целью исключения нейтропении, нейроинфекции
1.5 0	A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	5	Получение биологического материала для анализа
1.5 1	B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	28	Пребывание пациента для оказания медицинской помощи
Анализ резидуального лейкоэмического клона до и после терапии				
2.1	A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	2	Получение материала для исследования
2.2	A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	2	Оценка достижения и сохранения полной ремиссии
2.3	A12.30.012.002	Имунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластазах	2	Определение резидуального лейкоэмического клона методом проточной цитометрии

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	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Иммунотерапия и сопроводительная терапия								
1.1	Блинатумомаб [6]	в/в	28 мкг	1	28 дней	784	мкг	Иммунотерапия

1.2	Дексаметазон	в/в	20 мг	1	4 дня	80	мг	Профилактика синдрома выброса цитокинов
1.3	Цефоперазон+[Сульбактам]	в/в	4 г	2	5 дня	40	г	Антибактериальная терапия при развитии инфекционных осложнений
1.4	Омепразол	внутрь	20 мг	1	28 дней	560	мг	Профилактики с целью гастропротекции на фоне терапии глюкокортикостероидами
Анализ резидуального лейкомиического клона во время терапии								
2.1	Лидокаин	п/к	2 мл (2% р-р)	1	1	2	мл	Инфильтрационная анестезия (при пункции)
2.2	Прокаин	п/к	2 мл (0,5% р-р)	1	1	2	мл	Инфильтрационная анестезия (при пункции)

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

нет.

перечень используемых биологических материалов;

нет.

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	Цель применения
---	--	---	-----------------

Иммунотерапия			
1.1	Катетер венозный центральный периферически вводимый	1	Круглосуточная инфузия препарата иммунотерапии

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Снижение потребности в проведении алло-ТГСК на 80%

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Увеличение доли МОБ-негативной ремиссии до 95%
2.	Увеличение общей выживаемости на 19%

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Отсутствие рецидива после достижения первой полной ремиссии	Регистрация рецидива	Каждый месяц до поддерживающей терапии, каждые три месяца на поддерживающей терапии
2.	Доля больных, у которых диагностика резидуального лейкоемического клона позволила отказаться от алло-ТГСК	Регистрация проведения алло-ТГСК	От начала лечения до 12 месяцев
3.	Увеличение безрецидивной выживаемости	Регистрация даты рецидива, даты смерти, даты последнего контакта	До 12 мес
4.	Увеличение общей выживаемости	Регистрация даты смерти, даты последнего контакта	До 12 мес

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.

Для оценки частоты достижения уровня МОБ-негативной ремиссии будет применяться z-test. Отличия в частотах случаев, в которых возможно отказаться от проведения алло-ТГСК, будут рассчитаны по методу χ^2 . Достоверными принимаются различия между группами сравнения при $p < 0,05$.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

Статистическая гипотеза: ответ по достижению МОБ-негативной ремиссии в группе клинической апробации – 95%, в группе сравнения – 72% при уровне альфа-ошибки – 5% и уровне статистической мощности – 90%. Учтена вероятность выбывания около 6% пациентов, в связи с этим – расчетное количество пациентов – 106 (по 53 в каждой группе). Ожидается 5% выбывания пациентов, и с учетом этих 5% получается по 53 пациента в группе.

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	Кратность применения	Усредненный показатель частоты предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Манипуляции во время иммунотерапии						
1.1	Внутривенное введение лекарственных препаратов	830,00	28	1	23 240,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.2	Общий (клинический) анализ крови развернутый	850,00	2	1	1 700,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.3	Исследование уровня ретикулоцитов в крови	350,00	1	1	350,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.4	Общий (клинический) анализ крови развернутый	850,00	4	1	3 400,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.5	Исследование уровня общего белка в крови	310,00	4	1	1 240,00	Прейскурант на платные медицинские услуги

1.6	Исследование уровня альбумина в крови	330,00	4	1	1 320,00	услуги Прейскурант на платные медицинские услуги
1.7	Определение альбумин/глобулинового соотношения в крови	100,00	4	1	400,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.8	Определение активности липазы в сыворотке крови	480,00	1	0,1	48,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.9	Исследование уровня мочевины в крови	340,00	4	1	1 360,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.10	Исследование уровня креатинина в крови	350,00	4	1	1 400,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.11	Исследование уровня холестерина в крови	310,00	1	1	310,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.12	Исследование уровня общего кальция в крови	320,00	5	1	1 600,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.13	Исследование уровня натрия в крови	240,00	5	1	1 200,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.14	Исследование уровня калия в крови	240,00	5	1	1 200,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.15	Исследование уровня общего билирубина в крови	310,00	4	1	1 240,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.16	Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови	100,00	4	1	400,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.17	Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови	320,00	4	1	1280,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.18	Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови	320,00	4	1	1 280,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.19	Определение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови	300,00	4	1	1 200,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.20	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	300,00	4	1	1 200,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.21	Определение активности аланинаминотрансферазы в	300,00	4	1	1 200,00	Прейскурант на платные медицинские услуги

	крови					услуги
1.22	Определение активности панкреатической амилазы в крови	440,00	1	1	440,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.23	Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	300,00	1	1	300,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.24	Исследование уровня мочевого кислоты в крови	320,00	1	1	320,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.25	Исследование уровня глюкозы в крови	300,00	4	1	1 200,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.26	Активированное частичное тромбопластиновое время	260,00	4	1	1 040,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.27	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	310,00	4	1	1 240,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.28	Определение тромбинового времени в крови	210,00	1	0,1	21,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.29	Исследование уровня фибриногена в крови	250,00	4	1	1 000,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.30	Исследование уровня иммуноглобулинов в крови	1 650,00	1	0,1	165,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.31	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	1 100,00	1	0,1	110,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.32	Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на криптококк (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	1 180,00	1	0,1	118,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.33	Исследование кала на наличие токсина клостридии диффициле (<i>Clostridium difficile</i>)	1 780,00	1	0,1	178,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.34	Микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1 780,00	1	0,5	890,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.35	Микробиологическое	2 620,00	1	0,1	262,00	Прейскурант на платные

	(культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно- анаэробные микроорганизмы					медицински е услуги
1.36	Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	1 970,00	1	0,1	197,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.37	Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно- анаэробные условно- патогенные микроорганизмы	1 380,00	1	0,1	138,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.38	Определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, качественное исследование	800,00	1	0,1	80,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.39	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) вметодом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование	2 340,00	1	0,1	234,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.40	Эхокардиография	2500,00	1	0,1	250,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.41	Регистрация электрокардиограммы	1 150,00	1	1	1 150,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.42	Компьютерная томография органов грудной полости	6 270,00	1	0,1	627,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.43	Компьютерная томография головного мозга	6 710,00	1	0,1	671,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.44	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	15 520,00	1	0,1	1 552,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.45	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	4 370,00	1	0,1	437,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.46	Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)	2 500,00	1	0,1	250,00	Прейскурант на платные медицински е услуги
1.47	Общий (клинический) анализ мочи	750,00	1	1	750,00	Прейскурант на платные медицински е услуги

1.48	Катетеризация подключичной и других центральных вен	2 620,00	1	1	2 620,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.49	Спинально-мозговая пункция	2 600,00	1	0,1	260,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.50	Взятие крови из центральной вены	420,00	5	1	2 100,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
1.51	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	18 800,00	28	1	282 800,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
Анализ резидуального лейкомиического клона до и после терапии						
2.1	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	2 340,00	2	1	4 680,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
2.2	Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	2 500,00	2	1	5 000,00	Прейскурант на платные медицинские услуги
2.3	Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах	9 800,00	2	1	19 600,00	Прейскурант на платные медицинские услуги

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

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Блинатумомаб	171 678,00	28	4 806 984,00	1	4 806 984,00	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
2	Дексаметазон	51,95	4	207,80	1	207,80	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
3	Цефоперазон+[Сул	345,32	10	3 453,20	0,2	690,94	Государственный

	ьбактам]						реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
4	Омепразол	15,11	28	44,94	1	44,94	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
5	Лидокаин	5,02	1	5,02	0,95	4,77	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)
6	Прокаин	10,33	1	10,33	0,05	0,52	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	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Катетер венозный центральный периферически вводимый	20 000,00	1	1	20 000,00	Реестр контрактов в ЕИС

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

нет

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

нет

иное.

нет

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	231,12
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	4 906,64
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	4,53
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)	62,89
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	37,73
Итого:	5 205,18

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	3	15 615,54
2024	25	130 129,50
2025	25	130 129,50
Итого:	53	275 874,54

Подпись руководителя федеральной медицинской организации



Дата
М.П.

28.02.2023

(Handwritten signature)
Таровикова Е.И.