


**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел +7 (495) 612-21-23 факс +7 (495) 612-42-52 E-mail: director@blood.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 17 пациентов, в том числе: в 2023 г. – 1 пациент; в 2024 – 8 пациентов; в 2025 – 8 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 28 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор


(подпись)

Паровичникова Е.Н.
(Ф.И.О.)

«___» февраля 2023 г.

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации «Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
д.м.н.



Е.Н. Паровичникова

Отделение гематологии и химиотерапии лимфом с блоком ТКМ и ГСК

Регистрационная карта пациента

Название протокола

Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)

Персональные данные

Фамилия Имя Отчество

Дата рождения Пол Дата трансплантации

Диагноз, локализация

Дата диагноза

Индукция ремиссии

Кондиционирование

Поддерживающая терапия

Исходы

Исходы

ПР
 ЧР
 ПЗ
 Стабилизация

ПР
 ЧР
 ПЗ
 Стабилизация

ПР
 ЧР
 ПЗ
 Стабилизация

Рецидив

Дата

Локализация

Смерть

Да

Дата

Нет

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

«Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)».

название протокола клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)»

название метода клинической апробации

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

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

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

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

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Профилактика ранних рецидивов заболевания с целью увеличения безрецидивной выживаемости у больных с первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой ЦНС (ДВККЛ ЦНС)
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Класс С81-С96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворных и родственных им тканей Блок С83 Нефолликулярные лимфомы Код С83.3 Диффузная В-крупноклеточная лимфома
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	<p>Первичная ДВККЛ ЦНС является редкой В-клеточной лимфомой, с крайне агрессивным течением и высоким процентом развития, как правило, некурабельных рецидивов.</p> <p>Применение интенсивных программ лечения (TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90) у пациентов с ПДВККЛ ЦНС позволяло достичь до 65% полных ремиссий (ПР), однако показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) составили всего 26%. Таким образом, существует необходимость поиска новых подходов для профилактики развития ранних рецидивов у этой группы пациентов.</p> <p>С целью повышения эффективности и предотвращения ранних рецидивов у больных ПДВККЛ ЦНС предлагается протокол лечения ПДВККЛ ЦНС («CNS-2021») с использованием таргетных препаратов (антиPD1 моноклональное антитело) в качестве поддерживающей терапии. В 2021 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ был разработан и одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК)</p>

	<p>протокол терапии больных ДВККЛ ЦНС «CNS-2021», В 2021-2023 гг. протоколу «CNS-2021» была проведена терапия 17 пациентам с ПДВККЛ ЦНС. При сроках наблюдения от 1 до 19 месяцев у 16 пациентов сохраняется ПР заболевания, у 1 больного было констатировано первично-рефрактерное течение ПДВККЛ ЦНС [1,2].</p>
<p>Форма оказания медицинской помощи с применением метода</p>	<p>Плановая</p>
<p>Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода</p>	<p>Специализированная, в том числе, высокотехнологичная медицинская помощь</p>
<p>Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода</p>	<p>Исследование может быть выполнено в круглосуточном стационаре</p>
<p>Название метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90</p>
<p>Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>От 18 до 70 лет вне зависимости от половой принадлежности</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>С 1998 по 2007 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ была проведена терапия 83 больным ПДВККЛ ЦНС. Результаты лечения и отдаленная выживаемость были проанализированы у 70 пациентов. В качестве противоопухолевой терапии применялись схемы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90 с метотрексатом в высоких дозах. Применение данных программ позволило достичь до 65% ПР, однако, общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость оставались крайне низкими. Частота рецидивов и прогрессирования заболевания составили 27% и 32% соответственно. Смертность, связанная с лечением достигла 15%, от ПДВККЛ ЦНС погибло 56% больных. БРВ и ОВ составили 26% и 27% соответственно [3]. Применяемый с 2015 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ протокол «CNS-2015» для лечения ПДВККЛ ЦНС продемонстрировал высокую эффективность и</p>

	<p>приемлемый профиль токсичности (смертность, связанная с лечением, составила 0%) [4], однако, в виду отсутствия ряда препаратов на территории РФ (тиотепа, прокарбазин) данная схема лечения в настоящее время не применяется и не может быть использована в качестве метода сравнения. Доступные схемы терапии демонстрируют более низкую эффективность и высокий процент развития рецидивов заболевания.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных	
Первичная заболеваемость в РФ заболеванием/состоянием (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных	
Смертность в РФ от заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных	
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию (на 10 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет данных	
Иные социально-значимые сведения о заболевании/состоянии, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	ПДВККЛ ЦНС – редкая опухоль, с частотой встречаемости 4 случая на 1.000.000 населения в год. Ежегодно на территории РФ возникает	

	<p>примерно 700 новых случаев ПДВККЛ ЦНС [4,5]. Половина этих пациентов работоспособного возраста. Несмотря на агрессивное течение и первичную локализацию в головном мозге, современная высокодозная химиотерапия (ХТ) позволяет вылечить практически всех пациентов до 65 лет, а при отсутствии тяжелой коморбидности и до 70 лет [6]. Другие «варианты терапии» - пониженной интенсивности, с помощью осмотического разрыва ГЭБ, лучевая терапия и т.д. дают кратковременный и часто инвалидизирующий эффект [7,8]. Развитие рецидива заболевания, как правило, представляет собой некурабельную ситуацию, что сопряжено с высокими затратами на проведение множества линий противорецидивной ХТ и, в большинстве случаев, летальным исходом. Интеграция таргетных препаратов в</p>	<p>4-5</p> <p>6</p> <p>7-8</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------

	<p>качестве поддерживающей терапии позволяет в большинстве случаев предотвращать развитие ранних рецидивов и, соответственно, снижать затраты на лечение [9–11]. Помимо повышения эффективности, включение новых таргетных препаратов в существующую схему ХТ имеет большое научное значение (для изучения биологии опухоли).</p>	9-11
<p>Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому), входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)</p>	<p>Согласно российским клиническим рекомендациям (КР) при первичной лимфоме ЦНС показано проведение курсов ХТ с включением метотрексата в высоких дозах, с последующей консолидацией с выполнением ауто-ТГСК или лучевой терапии [5]. В случае достижения частичной ремиссии (ЧР) рекомендовано проведение второй линии терапии с использованием цитарабина и этопозида с последующей лучевой терапией на область резидуальных образований и</p>	5

	<p>тотально на весь головной мозг. В качестве метода сравнения определены курсы ХТ, ранее применявшиеся для лечения пациентов с ПДВККЛ ЦНС в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ - TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90 [3].</p>	3
<p>Описание проблем текущей практики оказания медицинской помощи при заболеваниях/состояниях, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которых направлен метод, с целью подтверждения необходимости проведения клинической апробации</p>	<p>Согласно существующим клиническим рекомендациям в высоком проценте случаев для лечения больных ПДВККЛ ЦНС используют лучевую терапию, что нередко приводит к ухудшению неврологического дефицита, снижению нейрокогнитивных функций и инвалидизации больных [8]. Выполнение ауто-ТГСК способствует увеличению БРВ и ОВ больных, не оказывая негативного влияния на качество жизни [4,6]. Кроме того, согласно КР обязательным условием для выполнения ауто-ТГСК является достижение ПР заболевания, а в случае достижения только ЧР предусмотрено применение второй линии ХТ с</p>	8 4,6

	<p>последующей лучевой терапией [5]. Применение нескольких линий терапии приводит к повышению токсичности, увеличению межкурсовых интервалов, и как следствие, к невозможности полностью в сроки выполнить всю программу терапии, что, в свою очередь, может приводить к развитию рецидива. Предлагаемый метод КА позволяет нивелировать развитие ранних рецидивов заболевания. Профилактика ранних рецидивов заболевания позволит избежать последующего дорогостоящего и, как правило, неэффективного противорецидивного лечения.</p>	5
<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода (в том числе организационные, клинические, экономические аспекты)</p>	<p>Разработанные современные протоколы терапии позволили достичь небывалых результатов, однако, в ряде случаев больные развивают ранний рецидив заболевания [4,6]. Предлагаемая методика потенциально может уменьшить рецидивы ПДВККЛ ЦНС, тем самым, снижая потребность в проведении</p>	4,6

	<p>нескольких линий дорогостоящей противорецидивной терапии, лечении тяжелых осложнений, связанных с проведением ХТ и опухолевой прогрессии [1]. Таким образом, при использовании данного протокола возможно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - значительное снижение прямых расходов бюджета на одного пациента. - достижение излечения у большинства пациентов в возрасте до 70 лет с сохранением работоспособности с предотвращением развития ранних рецидивов. 	1
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	«Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы	

	TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)»	
Страна-разработчик метода	РФ	
История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации	<p>Предлагаемый метод КА предполагает использование поддерживающей терапии антиPD1-ингибиторами в течение 6 месяцев после выполнения консолидирующей ауто-ТГСК.</p> <p>Проведенное исследование (в том числе в рамках КА в период с 2017 по 2019 гг.) с использованием программы, основанной на применении метотрексата в высоких дозах в сочетании с винкристином и прокарбазином, с последующей высокодозной консолидацией в режиме тиотепа, бусульфана, циклофосфамида с последующей ауто-ТГСК и поддерживающей терапией темозоломидом позволило достичь 80% показателей БРВ у больных первичной лимфомой ЦНС (протокол «CNS-2015») [4]. Однако, наличие ранних рецидивов (в первые 6 месяцев после ауто-ТГСК) у пациентов из исследования «CNS-2015» демонстрирует необходимость изменения стратегии лечения этой группы больных.</p> <p>Следует отметить, что наиболее эффективным</p>	

	<p>препаратами «второй линии» для больных с ранними рецидивами ПДВККЛ ЦНС оказались иммуномодуляторы и антиPD1 моноклональные антител [9–11]. Эффективность этих препаратов отмечена и в других клинических исследованиях, описанных в литературе. Теоретическим объяснением эффективности иммуномодуляторов (леналидомид) может служить высокая экспрессия опухолевыми клетками ПДВККЛ ЦНС белка IRF/MUM1, который служит мишенью для этой группы иммуномодулирующих препаратов [10,12]. Кроме того, для опухолевых В-клеток ПДВККЛ ЦНС характерная высокая экспрессия белка PDL-1 на своей поверхности, что определяет сниженный Т-клеточный иммунологический контроль и потенциальные возможности применения ингибиторов контрольных точек в терапии этих опухолей [10,11]. Рациональна интеграция этих таргетных препаратов в первую линию терапии, учитывая их минимальную токсичность и высокую эффективность в</p>	<p>9-11</p> <p>10,12</p> <p>10,11</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

		ния, анемия, миокардит, дерматит и пр.		ингибиторам и	анти TNF α ингибиторами
--	--	----------------------------------------	--	---------------	--------------------------------

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. Звонков Е.Е., Королева Д.А, Габеева Н.Г. и соавт. Первый опыт терапии больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфом центральной нервной системы (ПДВВКЛ ЦНС) по протоколу "CNS-2021" Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):203–4.

Импакт-фактор: 1,481

2. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05425654>. 2022.

3. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Ковригина А.М. и соавт. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. Клиническая онкогематология. 2008;323–32.

Импакт-фактор: 0,514

4. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и соавт. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола „CNS-2015“. Гематология и трансфузиология. 2019;64(4):447–61. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461>

Импакт-фактор: 1,481

5. Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной лимфомы центральной нервной системы. 2014;

6. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M. и соавт. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood. 2015;125(9):1403–10. DOI:10.1182/blood-2014-10-604561.

Импакт-фактор: 22,113

7. Angelov L., Doolittle N.D., Kraemer D.F. и соавт. Blood-Brain Barrier Disruption and Intra-Arterial Methotrexate-Based Therapy for Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: A Multi-Institutional Experience. J Clin Oncol. 2009;27(21):3503–9. DOI:10.1200/JCO.2008.19.3789.

Импакт-фактор: 4,126

8. Houillier C., Taillandier L., Dureau S. и соавт. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. J Clin Oncol. 2022;37(10). DOI:10.1200/JCO.18.00306.

Импакт-фактор: 4,126

9. Ghesquieres H., Chevrier M., Laadhari M. и соавт. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed / refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma : a multicenter prospective ' proof of concept ' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC). Ann Lymphoma. 2019;(January):621–8. DOI:10.1093/annonc/mdz032.

Импакт-фактор: 32,976

10. Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S. и соавт. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. Cancer. 2021;13(3073):1–13.

Импакт-фактор: 14,226

11. Terziev D., Hutter B., Klink B. и соавт. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long-term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma. Eur J Haematol. 2018;101(1):115–8. DOI:10.1111/ejh.13072.

Импакт-фактор: 3,674

12. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. Ann Oncol. 2019;30(8):1397–8. DOI:10.1093/annonc/mdz142.

Импакт-фактор: 51,769

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода «Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)» для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Задачи:

1. Сравнить безопасность метода «Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью профилактики ранних рецидивов заболевания по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed,

MATILDE, mNHL-BFM-90)» и метода сравнения (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)

2. Сравнить клиническую эффективность метода «Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)» и метода сравнения (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)
3. Сравнить клиничко-экономическую эффективность «Использование таргетной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС (С83.3) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови с целью увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с историческим контролем (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)» и метода сравнения (программы TioCaTeMed, MATILDE, mNHL-BFM-90)

IV. Дизайн клинической апробации

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

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

Первые опубликованные результаты клинических исследований применения протокола «CNS - 2021» демонстрируют до 90% эффективности в терапии больных ПДВККЛ ЦНС [1]. Применение ингибиторов контрольных точек доказало свою эффективность в терапии рецидивов ПДВККЛ ЦНС [10,11]. Однако, ранний рецидив у больных ПДВККЛ ЦНС представляет собой некурабельную ситуацию. Применение таргетной терапии в рецидиве заболевания позволяет в ряде случаев достичь второй полной ремиссии, однако, продолжительность ремиссии, как правило, не превышает 6 месяцев. Использование альтернативных вариантов терапии, таких как, лучевая терапия, также не позволяет достичь длительной второй ремиссии заболевания, и, кроме того, обладает выраженным нейрочогнитивным действием, что приводит к инвалидизации пациентов [8]. Таким образом, основной целью данной клинической апробации, является достижение первой полной длительной ремиссии заболевания у этой группы пациентов. Кроме того,

проведение множества курсов противорецидивной терапии требует существенных затрат, что нивелирует затраты на применение поддерживающей таргетной терапии.

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

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

№	Параметр
1	Возможность достижения длительных ремиссий у пациентов с ПДВККЛ ЦНС
2	Однолетняя безрецидивная выживаемость
3	Однолетняя общая выживаемость

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

Каждому пациенту планируется проведение поддерживающей терапии антиPD1-ингибиторами ниволумабом в течение 6 месяцев.

Детально схема клинической апробации представлена в таблице 1.

Таблица 1. Схема клинической апробации

Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Суммарная доза	Дни введения	Порядок введения
Поддерживающая терапия					
Ниволумаб	240 мг	240 мг	2880 мг	по 1 введению каждые 14 дней (12 циклов)	Инфузия в течение 30 мин в/в капельно



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Клиническая апробация включает 1 этап:

1. Через месяц после завершения ВХТ + ауто-ТГСК в рамках клинической апробации проводятся циклы поддерживающей терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг/сутки, с интервалом 14 дней, в течение 6 месяцев (суммарно 12 циклов). При выявлении прогрессии заболевания на любом этапе поддерживающей терапии пациент исключается из протокола клинической апробации.

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 участия в протоколе апробации составляет по 2 дня с интервалом в 2 недели в течение 6 месяцев (12 циклов – 24 дня).

продолжительность клинической апробации – 4 года

продолжительность наблюдения одного пациента – 6 месяцев

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

1. Персональные данные (фамилия, имя, отчество, возраст, пол, диагноз, локализация)
2. Дата начала поддерживающей терапии
3. Статус заболевания на момент начала поддерживающей терапии, через каждые 3 месяца (полная/частичная ремиссия заболевания/стабилизация/прогрессирование)

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Диффузная В-крупноклеточная лимфома
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C83.3
Пол пациентов	Мужчины и женщины
Возраст пациентов	От 18 до 70 лет
Другие дополнительные сведения	Наличие подтвержденного диагноза ПЛЦНС
	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, страдающих психическими расстройствами ³ .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании
6	Возраст старше 71 (включительно) лет
7	Тяжелая сопутствующая патология: хронические обструктивные заболевания легких; сердечная недостаточность (ФК III-IV по NYHA), острый инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев, нарушения ритма по типу желудочковых тахикардий, дилатационная кардиомиопатия, нестабильная ишемическая болезнь сердца; неконтролируемый сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому/геморрагическому типу, перенесенные в последние 6 месяцев
8	Наличие других злокачественных новообразований
9	Аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, врожденные геморрагические диатезы
10	Длительная иммобилизация, гемипарез/гемиплегия
11	Большие хирургические операции, проведенные в последние 4 недели до начала исследовательского протокола
12	Наличие активных бактериальных, вирусных, грибковых, микобактериальных, паразитарных на момент начала исследования, требующие госпитализации и проведения антибиотической терапии
13	Тяжелые психические нарушения

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Отказ от продолжения терапии	
2	Прогрессирующее течение заболевания	После 6 циклов поддерживающей терапии (1р/84 дня)
3	Тяжелые токсические и инфекционные осложнения	На любом цикле поддерживающей терапии

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.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

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

Форма оказания медицинской помощи - плановая

Условия оказания медицинской помощи - в круглосуточном стационаре

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
1	В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови, развернутый	8	Контроль на фоне курса терапии
2	A12.05.001	Исследование скорости оседания эритроцитов	2	Контроль на фоне курса терапии
3	В03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	2	Контроль на фоне курса терапии
4	A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
5	A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
6	A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
7	A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
8	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
9	A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
10	A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
11	A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
12	A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
13	A09.05.039	Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
14	A09.05.041	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
15	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
16	A12.05.039	Активированное частичное тромбопластиновое время	8	Контроль на фоне курса терапии
17	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	8	Контроль на фоне курса терапии
18	A26.05.017.002	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в	1	Поиск очага инфекции при развитии

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Наименование этапа				
		периферической и пуповинной крови, количественное исследование		инфекционных осложнений
19	A26.05.035.002	Определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование	1	Поиск очага инфекции при развитии инфекционных осложнений
14	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	8	Контроль на фоне курса терапии
15	A05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	2	Контроль эффективности лечения
16	A05.23.001	Электроэнцефалография	1	Контроль эффективности противосудорожного лечения
17	A05.23.005	Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов коры головного мозга	1	Контроль эффективности противосудорожного лечения

B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	16	Пребывание пациента для оказания медицинской помощи
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	-----------------------------------------------------

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное наименование (химическое) наименование (для ЛП вне показаний указать номер источника п.8 Протокола КА)	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Этап поддерживающей терапии									
1.1	Ниволумаб [1,2]		в/в капельно	240	1 р/день	1 р/день каждые 14 день (суммарно 12	2880	мг	В качестве поддерживающей

						введени й)			терапии, с целью профила ктики раннего рецидив а
--	--	--	--	--	--	---------------	--	--	--------------------------------------------------------------------

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

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

перечень используемых биологических материалов;

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

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;

и иное.

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

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности	
1.	Снижение частоты ранних рецидивов на 70%

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Увеличение однолетней безрецидивной выживаемости до 70%
2.	Увеличение однолетней общей выживаемости до 90%

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Частота достижения полной/частичной ремиссии	Инструментальные методы исследования (МРТ головного мозга)	Через каждые 3 месяца на фоне поддерживающей терапии
2.	Безрецидивная выживаемость	Оценка БРВ методом Каплан-Майера	Через 12 месяцев
3.	Общая выживаемость	Оценка ОВ методом Каплан-Майера	Через 12 месяцев

VIII. Статистика

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

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

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

При заявленной ожидаемой вероятности в ветке клинической апробации (Ветка А) – 70% (Percentage «success» in experimental group), а в контрольной ветке (Ветка В) – 26% (Percentage «success» in control group), с учетом допустимого уровня альфа-ошибки (5%, статистическая значимость 0,05) мощность исследования составит более 80%. Расчетный объем выборки (по данным <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>) при заданных параметрах составляет 17 пациентов в каждой из исследуемых групп. Итого в ветку А (клиническая апробация) планируется включить 17 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2023 году планируется включить 1 пациента, в 2024 – 8 пациентов, в 2025 – 8 пациентов. Контрольная ветка В (ветка метода сравнения) – исторический контроль.

IX. Объем финансовых затрат

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

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

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1. Поддерживающая терапия						
1.1	Общий (клинический) анализ крови, развернутый	850,00	8	1	6 800,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.2	Исследование скорости оседания эритроцитов	360,00	2	1	720,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.3	Общий (клинический) анализ мочи	750,00	2	1	1 500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.4	Исследование уровня общего белка в крови	310,00	8	1	2 480,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.5	Исследование уровня альбумина в крови	330,00	8	1	2 640,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.6	Исследование уровня мочевины в крови	340,00	8	1	2 720,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.7	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	320,00	8	1	2 560,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
						ии» МЗ РФ
1.8	Исследование уровня креатинина в крови	350,00	8	1	2 800,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.9	Исследование уровня общего билирубина в крови	310,00	8	1	2 480,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.10	Исследование уровня натрия в крови	240,00	8	1	1 920,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.11	Исследование уровня калия в крови	240,00	8	1	1 920,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.12	Исследование уровня общего кальция в крови	320,00	8	1	2 560,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.13	Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	300,00	8	1	2 400,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.14	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	300,00	8	1	2 400,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.15	Определение активности	300,00				Прейскурант ФГБУ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	аланинаминотрансферазы в крови		8	1	2 400,00	«НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.1 6	Активированное частичное тромбопластиновое время	260,00	8	1	2 080,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.1 7	Исследование уровня глюкозы в крови	300,00	8	1	2 400,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.1 8	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование	2 340,00	1	0,1	234,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.1 9	Определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование	930,00	1	0,1	93,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.2 0	Регистрация электрокардиограммы	1 150,00	8	1	9 200,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.2 1	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	15 520,00	2	1	31 040,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
1.2 2	Электроэнцефалография	4 760,00	1	1	4 760,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
						гематологии» МЗ РФ
1.23	Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов коры головного мозга	3 570,00	1	1	3 570,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

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

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Ниволумаб	219 462,00	12	2 188 901,68	1	2 188 901,68	Государственный реестр предельных отпускных цен (ГРЛС)

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

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

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

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

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

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

иное.

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

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

Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	150,03
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	2 246,89
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	3,04
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)	42,22
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	25,33
Итого:	2 442,18

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	1 пациент	2 442,18
2024	8 пациентов	19 537,44
2025	8 пациентов	19 537,44
Итого:		41 517,06

Подпись руководителя федеральной медицинской организации



Дата

М.П.

18.02.2023

Таровишкова Е.И.