

## 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 детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  |
| 2. Адрес места нахождения организации   | 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1   |
| 3. Контактные телефоны и адреса электронной почты   | телефон (495) 287-65-70, факс (495) 664-70-90<br>info@fnkc.ru  |
| 4. Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  | Клиническая апробация метода лечения пациентов детского возраста (от 5 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней) с ранними рецидивами лимфомы Ходжкина или рефрактерных к стандартной терапии первой линии (с кодом С81.0, С81.1, С81.2, С81.3, С81.4, С81.7, С81.9 по МКБ) с применением инновационной схемы химиотерапии для достижения метаболической ремиссии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со стандартным подходом к лечению в рамках клинических рекомендаций |
| 5. Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации  | Всего 21 пациент, в том числе: в 2023 г. – 3 пациента, в 2024 г. – 9 пациентов, в 2025 г. – 9 пациентов  |

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 39 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 6 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети Интернет на 1 л.

Руководитель организации



Генеральный директор Новичкова Г.А.

(должность, ф.и.о., подпись)

28" февраля 2023 г.

**Согласие**  
**на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте**  
**Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»**

Авторы протокола клинической апробации метода «Клиническая апробация метода лечения пациентов детского возраста (от 5 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней) с ранними рецидивами лимфомы Ходжкина или рефрактерных к стандартной терапии первой линии (с кодом С81.0, С81.1, С81.2, С81.3, С81.4, С81.7, С81.9 по МКБ) с применением инновационной схемы химиотерапии для достижения метаболической ремиссии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со стандартным подходом к лечению в рамках клинических рекомендаций», представленного ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор



Г.А. Новичкова

**Протокол клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  
«Клиническая апробация метода лечения пациентов детского возраста (от 5 лет до  
17 лет 11 месяцев 29 дней) с ранними рецидивами лимфомы Ходжкина или  
рефрактерных к стандартной терапии первой линии (с кодом С81.0, С81.1, С81.2,  
С81.3, С81.4, С81.7, С81.9 по МКБ) с применением инновационной схемы  
химиотерапии для достижения метаболической ремиссии перед аутологичной  
трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со  
стандартным подходом к лечению в рамках клинических рекомендаций».**

Идентификационный № \_\_\_\_\_  
Дата «28» февраля 2023 г.

**I. Паспортная часть**

**1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).** Клиническая апробация метода лечения пациентов детского возраста (от 5 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней) с ранними рецидивами лимфомы Ходжкина или рефрактерных к стандартной терапии первой линии (с кодом С81.0, С81.1, С81.2, С81.3, С81.4, С81.7, С81.9 по МКБ) с применением инновационной схемы химиотерапии для достижения метаболической ремиссии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со стандартным подходом к лечению в рамках клинических рекомендаций.

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации).** ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

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

1. Новичкова Галина Анатольевна, генеральный директор.
2. Карачунский Александр Исаакович, заместитель генерального директора.
3. Мякова Наталья Валериевна, заместитель главного врача.

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода.**

| Параметр  | Значение/описание  |
|---|--|
| Цель внедрения метода   | Обоснование экономической эффективности использования инновационной схемы химиотерапии второй линии у детей и подростков с ранними рецидивами и рефрактерными формами течения лимфомы Ходжкина (ЛХ) для достижения метаболической ремиссии перед последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТТСК) |
| Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем) | С81.0, С81.1, С81.2, С81.3, С81.4, С81.7, С81.9  |

|   |   |
|---|---|
| (МКБ-10) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод  |   |
| Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода  | Дети от 5 лет до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно женского и мужского пола  |
| <p>Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения</p> | <p>На сегодняшний день ЛХ является одним из наиболее благоприятных онкогематологических заболеваний у детей и подростков. Более 90% пациентов отвечают на первую линию терапии. Однако в ряде случаев у пациентов может возникать рецидив заболевания. Прогноз после рецидива зависит от срока его возникновения и распространенности патологического процесса. Дети с локализованным поздним рецидивом (рецидив на сроке <math>\geq 12</math> месяцев после завершения терапии), получившие на начальном этапе ограниченное количество циклов риск-адаптированной химиотерапии и/или лучевую терапию в низкой дозе на вовлеченные поля (LD-IRFT) в качестве консолидации, имеют высокую вероятность долгосрочной выживаемости после проведения стандартной интенсивной химиотерапии второй линии. Дети и подростки с ранними и/или распространенными рецидивами требуют интенсивной терапии второй линии с последующей ауто-ТГСК.</p> <p>В основе инновационного метода лежит совместное применение цитостатического препарата бендамустина и иммуноконъюгата брентуксимаба ведотина, обладающего направленным действием на CD30-позитивные клетки ЛХ.</p> <p>Основные преимущества предлагаемого метода заключаются в снижении токсичности и повышении эффективности достижения метаболической ремиссии перед ауто-ТГСК у пациентов с ранними</p> |

|   |  |
|---|--|
|   | рецидивами или рефрактерными формами ЛХ. Недостатками инновационного метода при сравнении со стандартным методом терапии рефрактерной ЛХ могут быть наличие аллергических реакций на брентуксимаб ведотин  |
| Форма оказания медицинской помощи с применением метода  | Плановая   |
| Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода  | В рамках клинической апробации   |
| Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода   | Стационарно и в дневном стационаре   |
| Название метода, предложенного для сравнительного анализа   | Стандартное лечение по поводу рефрактерных и рецидивных форм ЛХ  |
| Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа  | Дети от 5 лет до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно женского и мужского пола   |
| 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) | В качестве метода сравнения будут использованы ретроспективные данные применения стандартного метода лечения второй линии рефрактерной и рецидивной ЛХ, заключающийся в применении высокодозной полихимиотерапии [13]. Оказание медицинской помощи при стандартном лечении рефрактерной и рецидивной ЛХ осуществлялось в плановом порядке в условиях стационара и дневного стационара за счет средств высокотехнологичной медицинской помощи II группы и обязательного медицинского страхования. Недостатками стандартного метода терапии рефрактерной и рецидивной ЛХ при сравнении с предлагаемым инновационным подходом являются более высокая токсичность, необходимость высокодозной терапии, что в последующем может скомпрометировать результаты афереза и ауто-ТГСК. |

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

| Параметр | Значение/описание | Номер источника |
|----------|-------------------|-----------------|
|----------|-------------------|-----------------|

|  |   | информации в списке литературы (при необходимости) |
|--|---|--|
| Распространенность в РФ заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения  | Частота заболеваемости ЛХ составляет примерно 2,3 случая на 100 000 человек, чаще всего заболевают подростки и лица в возрасте 50-60 лет. Рецидивы и рефрактерное течение встречаются примерно у 10-15% пациентов детского возраста   | [1-4]  |
| Заболеваемость в РФ (по заболеванию/состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения   | Показатель заболеваемости детского населения – 0,96 на 100 тыс. детской популяции   | [1-4]  |
| Смертность в РФ от заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения   | Статистические данные отсутствуют   |  |
| Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию, на 10 тыс. населения   | Статистические данные отсутствуют   |  |
| Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии  | Отсутствуют   |  |
| Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание) | Химиотерапия 2 линии согласно клиническим рекомендациям по лечению ЛХ у детей, включающая курсы высокодозной терапии второй линии с оценкой эффективности и последующей ауто-ТГСК в случае достижения ремиссии.   | [13]   |
| Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации            | ЛХ характеризуется наиболее благоприятным течением из всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Выживаемость у детей составляет 85-90%. При этом, ответ на терапию и прогноз при первично-рефрактерном течении заболевания и ранних рецидивах остается сомнительным. | [2-5]  |

|   |   |              |
|---|---|--------------|
|   | <p>Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: при лечении ранних рецидивов и рефрактерных форм ЛХ для получения хороших результатов принципиально важно достижение ремиссии у детей перед ауто-ТГСК (у пациентов с отсутствием прогрессии перед ауто-ТГСК выживаемость была 80% по сравнению с 0% среди тех, у кого была зафиксирована химиорезистентность). При этом, токсичность режима 2-й линии должна быть приемлемой, чтобы не повышать риск тяжелых осложнений. Одним из элементов такой инновационной схемы терапии является применение конъюгата антитело-лекарственной субстанции (КАТЛС), воздействующей на CD30-позитивные опухолевые клетки совместно с алкилирующим агентом, комбинация которых показала впечатляющие результаты – у 75% пациентов с рефрактерной ЛХ отмечалось сокращение размеров опухоли.</p> |              |
| <p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p> | <p>Успех в применении инновационной схемы терапии позволит сократить финансовые затраты на оказание медицинской помощи пациентам с рефрактерной и рецидивной ЛХ детского и подросткового возраста за счет снижения расходов на лекарственные препараты (патогенетическая терапия и сопроводительное лечение, в том числе, лечение осложнений), уменьшить длительность пребывания пациентов в стационаре. Значительный социально-экономический эффект будет достигнут вследствие увеличения числа излеченных пациентов, продолжительности их жизни, достижения пациентами экономически-активного возраста</p>  | <p>[6-8]</p> |

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

| Параметр | Значение/описание | Номер источника информации в списке литературы |
|----------|-------------------|--|
|----------|-------------------|--|

|  |   | (при необходимости) |
|--|---|---------------------|
| Название предлагаемого метода  | Клиническая апробация метода лечения пациентов детского возраста (от 5 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней) с ранними рецидивами ЛХ или рефрактерных к стандартной терапии первой линии (с кодом С81.0, С81.1, С81.2, С81.3, С81.4, С81.7, С81.9 по МКБ) с применением инновационной схемы химиотерапии для достижения метаболической ремиссии перед ауто-ТГСК по сравнению со стандартным подходом к лечению в рамках клинических рекомендаций.   | [9]                 |
| Страна-разработчик метода  | Россия  |                     |
| История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации | На сегодняшний день исследования, посвященные терапии пациентов детского возраста с первично-рефрактерной ЛХ и рецидивами ЛХ, немногочисленны. С одной стороны, это объясняется хорошими результатами терапии первой линии, а с другой – в целом медленным внедрением новых препаратов в практику детской онкогематологии. Учеными ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было проведено клиническое исследование, доказавшее эффективность и безопасность предложенного инновационного метода терапии второй линии рефрактерной ЛХ и пациентов с ранними рецидивами заболевания. Результаты исследования, опубликованные в рецензируемых научных журналах, позволяют утверждать о безопасности применения и эффективности данной схемы терапии у детей и подростков. Клиническая | [11, 12]            |



|   |   |                 |
|---|---|-----------------|
|   | <p>апробация инновационного метода лечения, включающего применение CD30-позитивного КАТЛС у детей и подростков с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ, необходимы для получения доказательств его экономической эффективности в условиях реальной клинической практики и дальнейшего внедрения данного метода в отечественную детскую онкогематологию</p>   |                 |
| <p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p> | <p>Инновационность заключается в том, что в качестве метода клинической апробации предложена схема терапии для достижения ПЭТ-негативной ремиссии у пациентов детского и подросткового возраста с ранними рецидивными и рефрактерными вариантами ЛХ с использованием CD30-позитивного КАТЛС в сочетании с алкилирующим агентом. Имеющиеся в распоряжении авторов опубликованные результаты клинических исследований, публичные доклады предварительных результатов свидетельствуют о достоверности и обоснованности опубликованных данных об эффективности и безопасности использования предлагаемой схемы терапии у пациентов с ЛХ. У ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России имеется опыт эффективного и безопасного применения инновационного метода у детей и подростков с ЛХ, полученный при проведении клинических исследований. Метод является уникальной отечественной клинической</p> | <p>[11, 12]</p> |

|  |   |         |
|--|---|---------|
|  | технологией, имеются зарубежные публикации в небольших группах пациентов.   |         |
| Основные преимущества метода клинической апробации по сравнению с текущей практикой в РФ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Повышение доли пациентов с полной ремиссией перед проведением ауто-ТГСК.</li> <li>2. Повышение числа излеченных пациентов.</li> <li>3. Сокращение финансовых затрат на оказание медицинской помощи, в том числе за счет сокращения затрат на лекарственные препараты (патогенетическая терапия и сопроводительное лечение, в том числе лечение осложнений) и уменьшения длительности пребывания пациентов в стационаре</li> </ol> | [9, 10] |
| Возможные недостатки метода клинической апробации по сравнению с текущей практикой       | Отсутствуют   | [12]    |

**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   |
|--|--------------------------------------|--|----------------------------------|--|---|
| Отсутствие ремиссии после 3 блоков инновационной терапии | Тяжелая                              | Рефрактерность заболевания   | 30%                              | 70 дней                                  | Проведение позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) |
| Токсические эффекты лечения                              | Легкая, средняя, тяжелая             | Гематологическая токсичность (нейтропения, анемия, тромбоцитопения), нейротоксичность (полинейропатия), органная токсичность (токсический гепатит, | 15%                              | Интервал между курсами (блоками) терапии | Лабораторные и инструментальные методы обследования                           |

|                          |                          |   |      |  |  |
|--------------------------|--------------------------|---|------|--|--|
|                          |                          | панкреатит, холецистит)   |      |  |  |
| Инфекционные осложнения  | Легкая, средняя          | Инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, включая инвазивные микозы, в том числе проявляющиеся фебрилитетом | 10%  | Ежедневно                                | Осмотр, контроль гемодинамических параметров, лабораторные и инструментальные методы обследования, гемокультивирование крови |
| Аллергические осложнения | Легкая, средняя, тяжелая | Крапивница, озноб, отек Квинке, анафилактическая реакция  | 1,1% | С 1 по 3 день курсов (блоков) лечения    | Осмотр, контроль гемодинамических параметров   |
| Вторичный иммунодефицит  | Легкая, средняя          | Дефицит клеточного и гуморального звеньев, в том числе гипогаммаглобулинемия  | 30%  | Интервал между курсами (блоками) терапии | Контроль уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови   |
| Нутритивный дефицит      | Легкая, средняя          | Дефицит массы тела, нарушение баланса жировой и мышечной массы, гипоальбуминемия  | 30%  | Ежедневно                                | Антропометрия, контроль уровня альбумина сыворотки крови   |
| Эметический синдром      | Легкая, средняя          | Тошнота, рвоты  | 90%  | С 1 по 3 день курсов (блоков) лечения    | Осмотр, контроль гемодинамических параметров   |

**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. Teicher B.A., Chari R.V. Antibody conjugate therapeutics: challenges and potential. Clin Cancer Res 2011; 17 (20): 6389–97. Импакт-фактор: 8.1

2. Katz J., Janik J.E., Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). Clin Cancer Res 2011; 17 (20): 6428–36. Импакт-фактор: 8.1

3. Younes A. CD30-targeted antibody therapy. Curr Opin Oncol 2011; 23 (6): 587–93. Импакт-фактор: 4.4

4. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group, Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous

haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9323): 2065–71. Импакт-фактор: 39.2

5. Vaklavas C., Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2012; 3 (4): 209–25. Импакт-фактор: нет

6. Oflazoglu E., Kissler K.M., Sievers E.L. et al. Combination of the anti-CD30-auristatin-E antibody-drug conjugate (SGN-35) with chemotherapy improves antitumour activity in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 142 (1): 69–73. Импакт-фактор: 4.9

7. Chen R.W., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results from a pivotal phase II study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). *J Clin Oncol* 2011; 29: 8031. Импакт-фактор: 2.1

8. Ansell S.M., Horwitz S.M., Engert A. et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (19): 2764–9. Импакт-фактор: 10.12

9. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2183–9. Импакт-фактор: 11.33

10. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. et al. AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1853–62. Импакт-фактор: 44.002

11. Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С. и др. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология* 2016; 11 (1): 8–13. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-8-13. Импакт-фактор: 0,553

12. Корсантия М.Н., Романкова Ю.Е., Мякова Н.В., Пшонкин А.В. Опыт применения препарата брентуксимаб ведотин в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами лимфомы Ходжкина. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 47–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52. Импакт-фактор: 0,259

13. Клинические рекомендации по лечению лимфомы Ходжкина у взрослых и детей, год утверждения: 2020.  
<http://nodgo.org/sites/default/files/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9B%D0%A5%202020.pdf>.  
Импакт-фактор: не предусмотрено.

**9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.** Нет. Все сведения представлены выше.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

**10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.** Цель – обоснование экономической эффективности использования инновационной схемы химиотерапии второй линии у детей и подростков с ранними рецидивами и рефрактерными формами течения ЛХ для достижения метаболической ремиссии перед последующей ауто-ТТСК.

Задачи:

- 1) сравнить клиническую эффективность двух методов – эффективность (достижение ремиссии) терапии 2–3-й линии инновационной схемы лечения и стандартной химиотерапии согласно клиническим рекомендациям по ретроспективным данным;
- 2) сравнить экономическую эффективность двух методов;
- 3) сравнить токсичность терапии второй линии инновационной схемы лечения и стандартной химиотерапии согласно клиническим рекомендациям.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

11. **Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.** Эффективность и токсичность CD30-позитивного КАТЛС были оценены у взрослых пациентов с ЛХ [8, 9]. В исследованиях I фазы у взрослых с CD30-положительными лимфомами была определена рекомендуемая для II фазы доза 1,8 мг/кг каждые 3 недели с частотой объективного ответа 50% (6 из 12 пациентов). В исследованиях II фазы у взрослых пациентов с ЛХ ( $n = 102$ ) с рецидивами после ауто-ТГСК применение CD30-позитивного КАТЛС показало возможность увеличения частоты достижения полной ремиссии на 32% и частичной ремиссии на 40%. Имеются опубликованные данные исследования эффективности препарата на животных моделях, а также результаты зарубежных исследований по эффективности и безопасности использования схемы терапии у пациентов с ЛХ. Назначение этих препаратов при ЛХ основывается на международном опыте безопасности их применения у детей, опыте применения специалистами Центра им. Дмитрия Рогачева в случаях, когда риски осложнений основного заболевания превышают теоретические риски применения данных препаратов в детском возрасте [10]. В 2020 г. в рецензируемом научном издании опубликованы результаты завершеного пилотного исследования, показавшего низкую токсичность и высокую эффективность метода у детей и подростков, исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на протяжении 2012–2019 гг. [12]. Таким образом, метод лечения пациентов детского возраста (от 5 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней) с ранними рецидивами ЛХ и рефрактерных к стандартной терапии (с кодом С81.0, С81.1, С81.2, С81.3, С81.4, С81.7, С81.9 по МКБ) во второй линии терапии путем использования инновационной схемы химиотерапии с целью достижения метаболической ремиссии перед ауто-ТГСК является эффективным и безопасным методом лечения, имеющим безусловные клинические преимущества перед стандартной терапией заболевания.

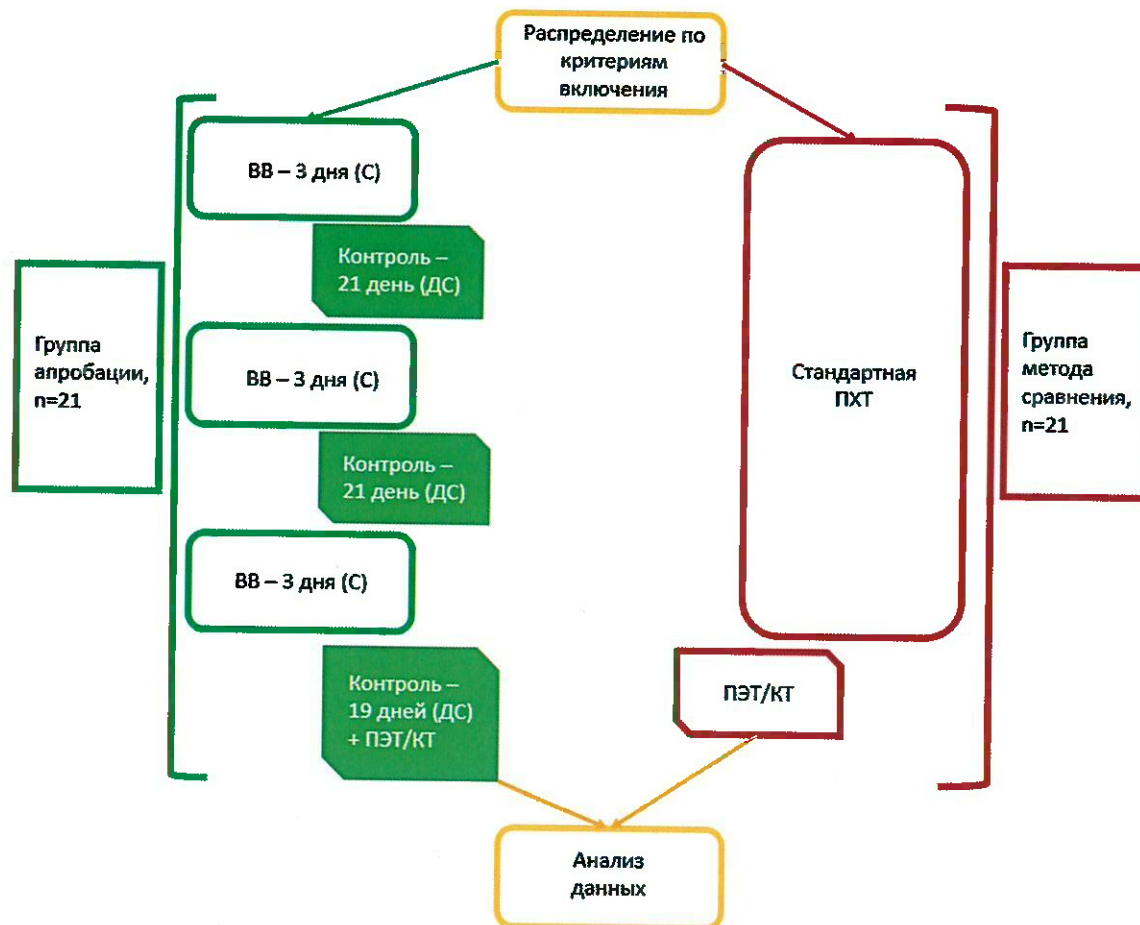
12. **Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

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

| № | Параметр (основной)  |
|---|--|
| 1 | Достижение метаболической ремиссии после 3 курсов терапии по схеме ВВ (по данным ПЭТ/КТ) в баллах по шкале Deauville |

| № | Параметр (дополнительный)  |
|---|--|
| 1 | Уровень токсичности терапии с оценкой выраженности по шкале NCI CTCAE v5.0 |

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



*Графическая схема клинической апробации*

С – стационар, ДС – дневной стационар, ВВ – брентуксимаб ведотин + бендамустин+дексаметазон, ПХТ – полихимиотерапия.

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

Пациент включается в протокол клинической апробации в случае:

- отсутствия ремиссии после 1-й линии терапии (блок IGЕV);
- наличии частичной ремиссии после 2-й линии терапии (повторный блок IGЕV).

Продолжительность блока ВВ 3 дня. Всего проводится 3 блока, каждый последующий блок начинают на 22-й день от окончания предыдущего. Блок проводится в стационаре. В дальнейшем пациент наблюдается в условиях дневного стационара с целью контроля токсичности проведенного лечения, инфекционных осложнений, проведения сопроводительной терапии.

На 70-е сутки проводится оценка клинической эффективности метода.

При достижении полного метаболического ответа после терапии по инновационной схеме проводится ауто-ТГСК вне рамок протокола клинической апробации.

**Схема блоков ВВ**

*Брентуксимаб ведотин* [12]: 1,8 мг/кг вводится внутривенно за 30 минут в 1-й день курса. У пациентов с массой тела более 100 кг доза рассчитывается на 100 кг веса. Препарат разводится в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Предусмотрена коррекция дозы в случае токсичности.

*Бендамустин* [12]: 120 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно капельно за 60 минут во 2–3-й дни курса. Препарат разводится в 0,9% растворе натрия хлорида. Предусмотрена коррекция дозы в случае токсичности.

*Дексаметазон*: 20 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно капельно за 1 час в 1–3-й дни курса, доза может быть разделена на два введения. Препарат разводится в 0,9% растворе натрия хлорида.

*Полная ремиссия устанавливается, если:*

1) наблюдается полное исчезновение всех клинических проявлений опухоли по данным физикального обследования, КТ, магнитно-резонансной томографии, клинических симптомов, лабораторных изменений, если они имели место на момент диагностики заболевания;

2) ПЭТ-негативность согласно критериям шкалы Deauville;

3) наличие резидуальной опухоли любых размеров допустимо при ее ПЭТ-негативности после терапии;

4) при исходном вовлечении печени и/или селезенки по данным КТ или при их увеличении по данным физикального обследования данные органы не должны быть увеличены при контрольном обследовании (при пальпации, лучевой визуализации). При исходном очаговом поражении печени/селезенки все очаги не должны определяться при контрольном обследовании. В то же время оценка вовлечения селезенки должна проводиться с осторожностью, так как вовлечение этого органа возможно и при нормальных размерах, в то время как увеличение селезенки не всегда означает специфическое поражение и может являться вариантом анатомического строения, последствием использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и следствием других причин, не связанных с опухолевым поражением.

*Частичная ремиссия устанавливается, если:*

1) имеет место сокращение на 50% и более суммы диаметров пораженных лимфоузлов и/или органов (оценивается до 6 регионов максимально);

2) нет увеличения в размерах каких-либо других лимфоузлов, печени или селезенки;

3) отмечается уменьшение на 50% и более очагов в печени и селезенке по данным суммы диаметров или при единичных очагах его максимального поперечного диаметра;

4) нет данных о появлении новых областей поражения;

5) исследование костного мозга не имеет значения для установления частичной ремиссии в случае его исходного поражения;

6) сохраняется ПЭТ-позитивность по крайней мере в одной первично-пораженной области.

*Стабилизация заболевания устанавливается, если:*

1) нет полной или частичной ремиссии;

2) нет признаков прогрессии заболевания;

3) ПЭТ-позитивность в первично пораженных областях, однако без появления новых областей поражения.

*Прогрессия заболевания устанавливается, если:*

1) отмечается появления любого нового лимфатического или экстранодального очага размером более 1,5 см в любом максимальном измерении – на фоне или на момент окончания терапии, даже в случае, если другие области уменьшаются в размерах. Появление новых ПЭТ-позитивных областей может рассматриваться как признак прогрессии/рецидива только в случае, если оно подтверждено данными лучевой визуализации/гистологического исследования;

2) увеличение любых ранее пораженных областей или единичного участка, или очагов в печени/селезенке по крайней мере на 50% суммы диаметров по сравнению с минимальным значением, достигнутым на фоне терапии;

3) увеличение по крайней мере на 50% наибольшего диаметра любого ранее выявленного лимфоузла размером более 1 см по его минимальному диаметру;

4) данные должны быть позитивны по данным ПЭТ-исследования;

5) экстранодальные области, у которых невозможно точное определение размеров (например, плевральный выпот, кости), оцениваются только терминами «поражена» или «не поражена». В сомнительных случаях, когда изменения продолжают выявляться по данным физикального обследования или визуализации, может быть показано гистологическое исследование данных областей.

*Смерть, связанная с лечением* – это смерть, имеющая временную и/или причинную связь с лечением, которая случилась после достижения полной ремиссии.

**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 пациентов в протоколе клинической апробации составляет 70 дней. Период набора пациентов – 3 года (2023–2025 гг.). Год окончания набора пациентов – 2025. Период последующего наблюдения не предусмотрен.

**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 индивидуальной регистрационной карте пациента фиксируются следующие данные:**

- Ф.И.О. пациента,
- дата рождения,
- пол,
- номер рецидива,
- срок рецидива,
- дата диагноза,
- протокол терапии,
- локализация опухоли,
- срок достижения ответа,
- информированное добровольное согласие законных представителей,
- события,
- осложнения и нежелательные 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 | ЛХ, нодулярный склероз<br>ЛХ, смешанно-клеточный вариант<br>ЛХ, лимфоидное истощение<br>ЛХ неуточненная  |
| Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10          | Пациенты с подтвержденным диагнозом ЛХ и резистентностью к химиотерапии 1-й линии с или без лучевой терапии и пациенты с ранним рецидивом ЛХ, т. е. рецидивом, возникшим в течение 12 месяцев после окончания лечения с кодом по МКБ-10: С81.0, С81.1, С81.2, С81.3, С81.4, С81.7, С81.9 |
| Пол пациентов   | Мужского и женского пола   |
| Возраст пациентов   | Дети от 5 лет до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно  |
| Другие дополнительные сведения  | Морфологически подтвержденный рецидив или рефрактерное течение заболевания   |
|   | Наличие подписанного информированного добровольного согласия пациента и/или законного представителя на участие в клинической апробации   |
|   | Уровень трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) не более 5 норм, мочевины и креатинина не более 2 норм  |

**14. Критерии невключения пациентов.**

| № | Критерий невключения пациентов |
|---|--------------------------------|
|---|--------------------------------|



|     |   |
|-----|---|
| 1.  | Женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания   |
| 2.  | Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту   |
| 3.  | Лица, страдающих психическими расстройствами  |
| 4.  | Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста  |
| 5.  | Терапия отклонена самим пациентом или его законными представителями   |
| 6.  | Не получено согласие на передачу данных   |
| 7.  | Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, препятствующих лечению по протоколу (множественные уродства, порок сердца, метаболические расстройства, психические расстройства)  |
| 8.  | Поздний рецидив ЛХ  |
| 9.  | Первичный иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека, трансплантация органов (в данной ситуации пациент должен получать терапию по модифицированному протоколу)   |
| 10. | Граждане, указанные в пункте 30 раздела III «Порядок оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации» положения «Об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядок направления пациентов для оказания такой медицинской помощи)». |

**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   | Перед каждым блоком           |
| 2. | Основная часть противорецидивной терапии отклонена пациентом или его законными представителями, или не может быть проведена по медицинским причинам | Перед каждым блоком           |

**VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

**16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.**

*Вид медицинской помощи:* медицинская помощь в рамках клинической апробации

*Форма оказания помощи:* плановая.

*Услуга оказывается в условиях:* стационара (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение), дневного стационара.

**17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).**

| № | Код медицинской услуги (МУ)  | Наименование МУ  | Кратность применения | Цель назначения  |
|---|--|--|----------------------|--|
| 1 | A04.16.001<br>A04.28.002.0<br>01<br>A04.28.002.0<br>02<br>A04.28.002.0<br>03 | Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и мочевыделительной системы (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевой пузырь) | 3                    | Оценка функционального состояния органов брюшной полости, органной токсичности лечения |

| № | Код<br>медицинско<br>й услуги<br>(МУ)                          | Наименование МУ   | Кратност<br>ь<br>применен<br>ия | Цель назначения  |
|---|--|---|---------------------------------|--|
| 2 | A04.06.002   | УЗИ периферических<br>лимфатических узлов всех групп<br>(с доплерографией)  | 3                               | Динамический<br>контроль<br>вовлеченных<br>периферических<br>лимфатических<br>узлов  |
| 3 | A06.09.005.0<br>02<br>A06.30.005.0<br>03<br>A06.20.002.0<br>02 | Мультиспиральная<br>компьютерная томография<br>(МСКТ) мягких тканей шеи,<br>грудной клетки, брюшной<br>полости, малого таза с<br>контрастом | 2                               | Оценка<br>ремиссионного<br>статуса   |
| 4 | A07.03.006   | ПЭТ/КТ всего тела   | 2                               | Оценка<br>ремиссионного<br>статуса   |
| 5 | A05.10.006<br>A05.10.004                                       | Электрокардиография в покое,<br>дети 1–18 лет   | 3                               | Динамический<br>контроль<br>проводящей<br>системы сердца,<br>интервала PQ,<br>исключение<br>аритмий  |
| 6 | нет кода<br>номенклатур<br>ы                                   | Дуплексное сканирование<br>экстракраниальных отделов<br>брахиоцефальных вен   | 1                               | Оценка состояния<br>сосудов перед<br>постановкой<br>центрального<br>венозного катетера<br>(ЦВК)  |
| 7 | A04.10.002   | Эхокардиография (УЗИ сердца)  | 3                               | Оценка<br>функционального<br>состояния<br>миокарда, фракции<br>выброса   |
| 8 | A03.16.001   | Эзофагогастродуоденоскопия<br>диагностическая   | 1                               | Исключение<br>гастроэзофагеальн<br>о-рефлюксной<br>болезни,<br>эрозивных<br>поражений<br>верхних отделов<br>желудочно-<br>кишечного тракта |
| 9 | A03.09.003.0<br>01   | Бронхофиброскопия<br>диагностическая  | 1                               | Оценка состояния<br>бронхиального<br>дерева, взятие<br>лаважа на<br>микробиологическ<br>ое исследование                                    |

| №  | Код<br>медицинско<br>й услуги<br>(МУ)  | Наименование МУ  | Кратност<br>ь<br>применен<br>ия | Цель назначения   |
|----|--|--|---------------------------------|---|
| 10 | A26.09.011   | Микробиологическое исследование (посев) жидкости бронхоальвеолярного лаважа  | 1                               | Определение возбудителя инфекционного поражения органов дыхательной системы |
| 11 | A26.06.006   | Диагностика инвазивного аспергиллёза. Определение антигенов аспергилл; галактоманнан ( <i>Aspergillus Ag</i> )   | 1                               | Выявление возбудителя поражения органов дыхательной системы                 |
| 12 | A26.08.022.0<br>01<br>A26.09.018.0<br>01<br>A26.09.037.0<br>01<br>A26.09.039.0<br>01<br>A26.09.040.0<br>01<br>A26.09.041.0<br>01<br>A26.09.043.0<br>01<br>A26.09.057.0<br>01<br>A26.09.058.0<br>01 | ОРВИ-панель (12 вирусов).<br>Комплексное выявление возбудителей острых респираторных вирусных инфекций: респираторно-синцитиальный вирус (hRSv), метапневмовирус (hMPv), вирусы парагриппа тип 1,2,3,4 (hPiv), коронавирус (hCov), риновирус (hRv), аденовирусы групп В,С,Е (hAdv), бокавирус (hBov) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) | 1                               | Выявление возбудителя поражения органов дыхательной системы                 |
| 13 | A26.09.071.0<br>01<br>A26.30.017.0<br>02<br>A26.30.018.0<br>02   | Выявление ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса 6-го типа методом ПЦР (количественно)  | 1                               | Выявление возбудителя поражения органов дыхательной системы                 |
| 14 | B03.016.003  | Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов   | 3                               | Контроль гематологической токсичности метода                                |
| 15 | A09.05.042   | АЛТ  | 3                               | Контроль органной токсичности метода  |
| 16 | A09.05.041   | АСТ  | 3                               | Контроль органной токсичности метода  |
| 17 | A09.05.021   | Билирубин общий  | 3                               | Контроль органной   |

| №  | Код<br>медицинско<br>й услуги<br>(МУ) | Наименование МУ                              | Кратност<br>ь<br>применен<br>ия | Цель назначения                               |
|----|---------------------------------------|--|---------------------------------|---|
|    |                                       |  |                                 | токсичности<br>метода                         |
| 18 | A09.05.039                            | Лактатдегидрогеназа                          | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 19 | A09.05.044                            | Гамма-глутамилтрансфераза                    | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 20 | A09.05.017                            | Мочевина (в крови)                           | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 21 | A09.05.020                            | Креатинин (в крови)                          | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 22 | A09.05.009                            | С-реактивный белок                           | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 23 | A09.05.023                            | Глюкоза (в крови)                            | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 24 | A09.05.031                            | Калий (в крови, K <sup>+</sup> )             | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 25 | A09.05.030                            | Натрий (в крови, Na <sup>+</sup> )           | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 26 | A09.05.173                            | Липаза<br>(триацилглицеролацилгидролаза<br>) | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 27 | A09.05.076                            | Ферритин                                     | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |
| 28 | B03.016.011                           | Кислотно-основной гомеостаз<br>(КЩС)         | 3                               | Неотложный<br>контроль системы<br>гомеостаза  |
| 29 | A09.05.010                            | Белок общий (в крови)                        | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода |

| №  | Код<br>медицинско<br>й услуги<br>(МУ) | Наименование МУ   | Кратност<br>ь<br>применен<br>ия | Цель назначения   |
|----|---------------------------------------|---|---------------------------------|---|
| 30 | A09.05.011                            | Альбумин (в крови)  | 3                               | Контроль<br>органной<br>токсичности<br>метода                       |
| 31 | B03.016.006                           | Общеклиническое исследование мочи (общий анализ мочи, определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка) | 3                               | Контроль<br>состояния<br>мочевыделительно<br>й системы              |
| 32 | A11.12.001                            | Постановка центрального венозного катетера/порта (без учета стоимости катетера, порта)  | 1                               | Для проведения<br>лечения   |
| 33 | B01.003.004                           | Анестезиологическое пособие при операциях 1 степени риска под наркозом до 1 ч   | 1                               | Анестезиологическ<br>ое пособие во<br>время постановки<br>ЦВК       |
| 34 | A06.09.007.0<br>01                    | Рентгенография грудной клетки (1 проекция)  | 1                               | Контроль<br>постановки ЦВК  |
| 35 | A09.05.065                            | Тиреотропный гормон   | 2                               | Оценка состояния<br>щитовидной<br>железы                            |
| 36 | A09.05.063                            | Тироксин свободный (Т4 свободный)   | 2                               | Оценка состояния<br>щитовидной<br>железы                            |
| 37 | A09.05.061                            | Трийодтиронин свободный (Т3 свободный)  | 2                               | Оценка состояния<br>щитовидной<br>железы                            |
| 38 | A12.06.017                            | Антитела к тиреоглобулину   | 1                               | Оценка состояния<br>щитовидной<br>железы                            |
| 39 | A12.06.045                            | Антитела к тиреопероксидазе   | 1                               | Оценка состояния<br>щитовидной<br>железы                            |
| 40 | A09.05.054                            | Популяции иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM)  | 1                               | Выявление<br>снижения уровня<br>иммуноглобулинов                    |
| 41 | A04.22.001                            | УЗИ щитовидной железы   | 1                               | Оценка состояния<br>щитовидной<br>железы                            |
| 42 | B01.005.003                           | Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара                 | 10                              | Лечение пациента<br>– проведение<br>инновационной<br>терапии        |
| 43 | B01.005.002                           | Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный   | 60                              | Курация пациента,<br>клиническая<br>оценка состояния<br>амбулаторно |

| №  | Код<br>медицинско<br>й услуги<br>(МУ) | Наименование МУ  | Кратност<br>ь<br>применен<br>ия | Цель назначения   |
|----|---------------------------------------|--|---------------------------------|---|
| 44 | A26.05.001                            | Микробиологическое исследование крови на стерильность (флакон для гемокультивирования) | 3                               | Выявление возбудителя – причины фебрилитета                             |
| 45 | B01.023.001                           | Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный                                 | 1                               | Выявление, контроль и лечение полинейропатии                            |
| 46 | B01.029.001                           | Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный                              | 1                               | Динамический контроль застойных явлений диска зрительного нерва         |
| 47 | B01.028.001                           | Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный                        | 1                               | Выявление, динамический контроль очагов инфекции со стороны ЛОР-органов |
| 48 | B01.023.001                           | Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный                                 | 1                               | Выявление, контроль и лечение полинейропатии                            |
| 49 | B01.029.001                           | Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный                              | 1                               | Динамический контроль застойных явлений диска зрительного нерва         |
| 50 | B01.028.001                           | Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный                        | 1                               | Динамический контроль очагов инфекции со стороны ЛОР-органов            |

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

Расчет лекарственных препаратов произведен на модель пациента весом 35 кг и площадью поверхности тела 1,2 м<sup>2</sup>.

| №                                    | Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование | Дозировка (при необходимости) | Способ введения   | Средняя разовая доза | Частота приема в день | Продолжительность приема* | Средняя курсовая доза | Единицы измерения дозы | Обоснование назначения   |
|--------------------------------------|---|-------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|--|
| <b>1. Инновационный блок терапии</b> |   |                               |                   |                      |                       |                           |                       |                        |  |
| 1.1                                  | Брентуксимаб ведотин [12]   | 1,8 мг/кг                     | в/в               | 63                   | 1                     | 3 дня                     | 189                   | мг                     | Инновационная схема терапии  |
| 1.2                                  | Бендамустин [12]  | 120 мг/м <sup>2</sup>         | в/в               | 144                  | 1                     | 6 дня                     | 864                   | мг                     | Инновационная схема терапии  |
| 1.3                                  | Дексаметазон [12]   | 20 мг /м <sup>2</sup>         | в/в               | 24                   | 1                     | 3 дня                     | 72                    | мг                     | Инновационная схема терапии  |
| <b>2. Сопроводительная терапия</b>   |   |                               |                   |                      |                       |                           |                       |                        |  |
| 2.1                                  | Цефепим   |                               | Внутривенно (в/в) | 1750                 | 3                     | 10                        | 52500                 | мг                     | Инфекционно-воспалительные заболевания (фебрильная нейтропения), вызванные чувствительными к цефепиму микроорганизмами |
| 2.2                                  | Амикацин  |                               | В/в               | 175                  | 3                     | 7                         | 3675                  | мг                     | Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными   |

|     |            |  |     |     |   |    |       |    |  |
|-----|------------|--|-----|-----|---|----|-------|----|--|
|     |            |  |     |     |   |    |       |    | микроорганизмами, ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, чувствительными к амикацину микроорганизмами |
| 2.3 | Ванкомицин |  | В/в | 350 | 4 | 7  | 9800  | мг | Тяжелые инфекции, вызванные чувствительными к ванкомицину микроорганизмами   |
| 2.4 | Линезолид  |  | В/в | 350 | 3 | 10 | 10500 | мг | Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными                   |



|     |  |  |                    |      |   |    |       |    |   |
|-----|--|--|--------------------|------|---|----|-------|----|---|
|     |  |  |                    |      |   |    |       |    | ми к<br>линезол<br>иду<br>аэробн<br>ыми и<br>анаэроб<br>ными<br>грампол<br>ожитель<br>ными<br>микроо<br>рганизм<br>ами                                      |
| 2.5 | Ко-<br>тримоксазол<br>[Сульфаметок<br>сазол+Тримет<br>оприм] |  | В/в                | 2100 | 2 | 14 | 58800 | мг | Лечени<br>е<br>пневмо<br>нии,<br>вызванн<br>ой<br>Pneumo<br>cystis<br>jirovecii<br>, в том<br>числе<br>при<br>выраже<br>нном<br>иммуно<br>дефици<br>те      |
| 2.6 | Ко-<br>тримоксазол<br>[Сульфаметок<br>сазол+Тримет<br>оприм] |  | В/в                | 630  | 2 | 14 | 17640 | мг | Профил<br>актика<br>пневмо<br>нии,<br>вызванн<br>ой<br>Pneumo<br>cystis<br>jirovecii<br>, в том<br>числе<br>при<br>выраже<br>нном<br>иммуно<br>дефици<br>те |
| 2.7 | Ко-<br>тримоксазол<br>[Сульфаметок<br>сазол+Тримет<br>оприм] |  | Пер<br>орал<br>ьно | 1050 | 4 | 14 | 58800 | мг | Лечени<br>е<br>пневмо<br>нии,<br>вызванн<br>ой<br>Pneumo  |

|      |   |  |            |       |   |   |        |    |   |
|------|---|--|------------|-------|---|---|--------|----|---|
|      |   |  |            |       |   |   |        |    | cystis jirovecii, в том числе при выраженном иммунодефиците   |
| 2.8  | Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм] |  | Перорально | 540   | 2 | 6 | 6480   | мг | Профилактика пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii, в том числе при выраженном иммунодефиците |
| 2.9  | Метронидазол (первые 3 дня лечения)           |  | В/в        | 262,5 | 3 | 3 | 2362,5 | мг | Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами, чувствительных к метронидазолу            |
| 2.10 | Метронидазол                                  |  | В/в        | 262,5 | 2 | 4 | 2100   | мг | Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами,   |

|          |                               |         |     |     |   |        |       |    |  |
|----------|-------------------------------|---------|-----|-----|---|--------|-------|----|--|
|          |                               |         |     |     |   |        |       |    | чувствительных к метронидазолу (4-7 день лечения)  |
| 2.1<br>1 | Меропенем                     |         | В/в | 700 | 3 | 7      | 14700 | мг | Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к меропенему микроорганизмами              |
| 2.1<br>2 | Флуконазол                    |         | В/в | 210 | 1 | 7      | 1470  | мг | Лечение инвазивного кандидоза, профилактика кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой |
| 2.1<br>3 | Амфотерицин В [липосомальный] | 1 мг/кг | В/в | 35  | 1 | 21 дня | 735   | мг | Эмпирическая терапия у пациентов с предполагаемой грибков  |

|          |             |                |     |     |   |            |           |    |  |
|----------|-------------|----------------|-----|-----|---|------------|-----------|----|--|
|          |             |                |     |     |   |            |           |    | ой<br>инфекц<br>ией, с<br>симпто<br>мами<br>фебрил<br>ьной<br>нейтроп<br>ении в<br>случае,<br>если<br>лечение<br>антибак<br>териаль<br>ными<br>препара<br>тами не<br>дало<br>положи<br>тельного<br>о<br>результ<br>ата   |
| 2.1<br>4 | Вориконазол | 9<br>мг/к<br>г | В/в | 315 | 2 | 1          | 630       | мг | Профил<br>актика<br>«проры<br>вных»<br>грибков<br>ых<br>инфекц<br>ий у<br>пациент<br>ов со<br>снижен<br>ной<br>функци<br>ей<br>иммунн<br>ой<br>систем<br>ы,<br>лихорад<br>кой и<br>нейтроп<br>ений, из<br>группы<br>высоког<br>о риска<br>(насыщ<br>ающая<br>доза) |
| 2.1<br>5 | Вориконазол | 8<br>мг/к<br>г | В/в | 280 | 2 | 20<br>дней | 11<br>760 | мг | Профил<br>актика<br>«проры   |

|          |                      |                 |     |     |   |    |           |    |   |
|----------|----------------------|-----------------|-----|-----|---|----|-----------|----|---|
|          |                      |                 |     |     |   |    |           |    | ВННЫХ»<br>грибков<br>ых<br>инфекц<br>ий у<br>пациент<br>ов со<br>снижен<br>ной<br>функци<br>ей<br>иммунн<br>ой<br>систем<br>ы,<br>лихорад<br>кой и<br>нейтроп<br>ений, из<br>группы<br>высоког<br>о риска<br>(поддер<br>живаю<br>щая<br>доза) |
| 2.1<br>6 | Ацикловир            | 20<br>мг/к<br>г | В/в | 700 | 3 | 14 | 29<br>400 | мг | Лечени<br>е и<br>профил<br>актика<br>инфекц<br>ий,<br>вызванн<br>ых<br>вирусо<br>м<br>простог<br>о<br>герпеса,<br>в том<br>числе у<br>пациент<br>ов с<br>иммуно<br>дефици<br>том  |
| 2.1<br>7 | Альбумин<br>человека |                 | В/в | 50  | 1 | 10 | 500       | мл | Восстан<br>овление<br>и<br>поддер<br>жание<br>объема<br>циркул<br>ирующе  |

|      |                                    |                 |            |      |   |   |       |    |   |
|------|------------------------------------|-----------------|------------|------|---|---|-------|----|---|
|      |                                    |                 |            |      |   |   |       |    | й крови при недостаточности объема и целесообразности применения коллоидов.     |
| 2.18 | Иммуноглобулин человека нормальный | 0,4 г/кг        | В/в        | 14   | 1 | 3 | 42    | г  | Заместительная терапия при иммунодефиците                                       |
| 2.19 | Ондансетрон                        | 0,15 мг/кг<br>г | В/в        | 5,25 | 3 | 1 | 15,75 | мг | Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией |
| 2.20 | Ондансетрон                        |                 | Перорально | 4    | 2 | 5 | 64    | мг | Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией |
| 2.21 | Фуросемид                          |                 | В/в        | 20   | 1 | 9 | 180   | мг | Поддержание форсированного  |

|          |               |                 |     |      |   |    |           |     |  |
|----------|---------------|-----------------|-----|------|---|----|-----------|-----|--|
|          |               |                 |     |      |   |    |           |     | диуреза при отравлениях  |
| 2.2<br>2 | Натрия хлорид | 50<br>мл/к<br>г | В/В | 1750 | 1 | 10 | 17<br>500 | мл  | Дезинтоксикация  |
| 2.2<br>3 | Декстроза     | 50<br>мл/к<br>г | В/В | 1750 | 1 | 10 | 17<br>500 | мл  | Дезинтоксикация, терапия дегидратации  |
| 2.2<br>4 | Филграстим    | 5<br>мкг/<br>кг | п/к | 175  | 1 | 3  | 525       | мкг | Нейтропения, фебрильная нейтропения у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний, с целью снижения длительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении |

Примечание. \* – учитывается продолжительность курса лечения лекарственными препаратами только в рамках протокола клинической апробации.

**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                             |
|---|---|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| 1 | Изокалорическая полимерная смесь для энтерального питания | 200                   | 2                     | 12 000                 | мл                       | 30                       | Дополнительное питание в период проведения терапии |

**перечень используемых биологических материалов;**

| №                | Наименование              | Средняя разовая потребность | Средняя курсовая потребность | Единицы измерения | Цель назначения                                 |
|------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|---|
| Компоненты крови |                           |                             |                              |                   |   |
| 1                | Эритроцитарная взвесь     | 300                         | 300                          | мл                | Коррекция анемии и анемического синдрома        |
| 2                | Тромбоцитарный концентрат | 120                         | 120                          | мл                | Коррекция тромбоцитопении, лечение кровотечения |

**перечень медицинских изделий;**

| №                             | Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам   | Количество использованных медицинских изделий | Цель применения                             |
|-------------------------------|--|---|---|
| 1. Инновационный блок терапии |  |   |   |
| 1.1                           | 328210 14 Сердечно-сосудистые медицинские изделия 14.08 Инфузионные/аспирационные катетеры | 1   | Проведение инфузии лекарственных препаратов |

**VII. Оценка эффективности метода**

**19. Перечень показателей эффективности.**

| Наименование основного критерия эффективности   |
|---|
| Достижение метаболической ремиссии по данным ПЭТ/КТ соответственно критериям после 3 блоков курса ВВ, указанным в пункте 12.3 |

**20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

| № | Наименование вторичного критерия эффективности   |
|---|--|
| 1 | Снижение токсичности лечения в рамках протокола клинической апробации по сравнению со стандартным подходом к лечению в рамках клинических рекомендаций |



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

| № | Показатель эффективности               | Методы оценки   | Сроки оценки   |
|---|--|---|--|
| 1 | Оценка статуса метаболической ремиссии | ПЭТ/КТ, шкала Deauville                                   | После 3-го курса (блока) терапии – 70 день протокола |
| 2 | Оценка токсичности                     | Регистрация событий в ИПР, оценка по шкале NCI CTCAE v5.0 | После каждого курса (блока) терапии                  |

**VIII. Статистика**

**22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.** Предполагается, что для достижения требуемого количества случаев набор пациентов будет завершён за 3 года. Результаты исследования будут представлены в виде числа пациентов, достигших и не достигших полной метаболической ремиссии перед проведением ауто-ТГСК. Достоверность различий между группами при сравнении с историческим контролем будет определена с использованием непараметрического критерия «Хи-квадрат». Результаты оценки токсических эффектов инновационного метода будут представлены в виде непрерывной величины (средняя арифметическая). Для оценки различий после анализа нормальности распределения будет применен критерий t Стьюдента (при нормальном распределении) или критерий Манна–Уитни (при ненормальном распределении). Применяемые программы обработки данных: Statistica for Windows.

**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.** Расчет выборки был произведен на основании данных о клинической эффективности стандартного метода терапии (метода сравнения) (50%) и ожидаемой эффективности инновационного метода в протокол клинической апробации, полученной на основе данных проведенного клинического исследования [12] (не менее 87%) при мощности 80% и значении альфа 5%. Таким образом, 21 пациенту будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации.

**Significance level (alpha)**  
5%

**Power (1-beta)**  
80%

**Percentage 'success' in control group**  
50 %

**Percentage 'success' in experimental group**  
87 %

**Calculate sample size**

**Sample size required per group**  
21

**Total sample size required**  
42

#### IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации. Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с «Методическими рекомендациями по расчёту финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.08.2015 г. №556. Расчет дан в среднем на одного пациента.

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 частота предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|--|--------------|----------------------|---|---------------------|-------------------------------|
| 1 | УЗИ органов брюшной полости и мочевыделительной системы (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевой пузырь) | 6 000,00     | 3                    | 1   | 18 000,00           | Прейскурант МО                |
| 2 | УЗИ периферических лимфатических узлов всех групп (с доплерографией)   | 4 000,00     | 3                    | 1   | 12 000,00           | Прейскурант МО                |

| №  | Наименование медицинской услуги (МУ)  | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости |
|----|---|--------------|----------------------|---|---------------------|-------------------------------|
| 3  | МСКТ мягких тканей шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастом   | 24 000,00    | 2                    | 1   | 48 000,00           | Прейскурант МО                |
| 4  | ПЭТ/КТ всего тела   | 44 000,00    | 2                    | 1   | 88 000,00           | Прейскурант МО                |
| 5  | Электрокардиография в покое, дети 1–18 лет  | 1 500,00     | 3                    | 1   | 4 500,00            | Прейскурант МО                |
| 6  | Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных вен   | 2 500,00     | 1                    | 0,5   | 1 250,00            | Прейскурант МО                |
| 7  | Эхокардиография (УЗИ сердца)  | 6 000,00     | 3                    | 1   | 18 000,00           | Прейскурант МО                |
| 8  | Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая  | 4 000,00     | 1                    | 0,15  | 600,00              | Прейскурант МО                |
| 9  | Бронхофиброскопия диагностическая   | 4 500,00     | 1                    | 0,3   | 1 350,00            | Прейскурант МО                |
| 10 | Микробиологическое исследование (посев) жидкости бронхоальвеолярного лаважа   | 1 500,00     | 1                    | 0,3   | 450,00              | Прейскурант МО                |
| 11 | Диагностика инвазивного аспергиллёза. Определение антигенов аспергилл; галактоманнан ( <i>Aspergillus Ag</i> )  | 2 500,00     | 1                    | 0,3   | 750,00              | Прейскурант МО                |
| 12 | ОРВИ-панель (12 вирусов). Комплексное выявление возбудителей острых респираторных вирусных инфекций: респираторно-синцитиальный вирус (hRSv), метапневмовирус (hMPv), вирусы парагриппа тип 1,2,3,4 (hPIv), коронавирус (hCoV), риновирус (hRv), аденовирусы групп В,С,Е (hAdv), бокавирус (hBov) методом ПЦР | 6 000,00     | 1                    | 0,3   | 1 800,00            | Прейскурант МО                |
| 13 | Выявление ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса 6 типа  | 2 500,00     | 1                    | 0,3   | 750,00              | Прейскурант МО                |

| №  | Наименование медицинской услуги (МУ)  | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости |
|----|---|--------------|----------------------|---|---------------------|-------------------------------|
|    | методом ПЦР (количественно)   |              |                      |   |                     |                               |
| 14 | Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов  | 500,00       | 3                    | 1   | 1 500,00            | Прейскурант МО                |
| 15 | АЛТ   | 250,00       | 3                    | 1   | 750,00              | Прейскурант МО                |
| 16 | АСТ   | 250,00       | 3                    | 1   | 750,00              | Прейскурант МО                |
| 17 | Билирубин общий   | 270,00       | 3                    | 1   | 810,00              | Прейскурант МО                |
| 18 | Лактатдегидрогеназа   | 280,00       | 3                    | 1   | 840,00              | Прейскурант МО                |
| 19 | Гамма-глутамилтрансфераза   | 260,00       | 3                    | 1   | 780,00              | Прейскурант МО                |
| 20 | Мочевина (в крови)  | 270,00       | 3                    | 1   | 810,00              | Прейскурант МО                |
| 21 | Креатинин (в крови)   | 270,00       | 3                    | 1   | 810,00              | Прейскурант МО                |
| 22 | С-реактивный белок  | 500,00       | 3                    | 1   | 1 500,00            | Прейскурант МО                |
| 23 | Глюкоза (в крови)   | 250,00       | 3                    | 1   | 750,00              | Прейскурант МО                |
| 24 | Калий (в крови, K <sup>+</sup> )  | 160,00       | 3                    | 1   | 480,00              | Прейскурант МО                |
| 25 | Натрий (в крови, Na <sup>+</sup> )  | 160,00       | 3                    | 1   | 480,00              | Прейскурант МО                |
| 26 | Липаза (триацилглицеролацилгидролаза)   | 360,00       | 3                    | 1   | 1 080,00            | Прейскурант МО                |
| 27 | Ферритин  | 700,00       | 3                    | 1   | 2 100,00            | Прейскурант МО                |
| 28 | Кислотно-основной гомеостаз (КЩС)   | 600,00       | 3                    | 1   | 1 800,00            | Прейскурант МО                |
| 29 | Белок общий (в крови)   | 280,00       | 3                    | 1   | 840,00              | Прейскурант МО                |
| 30 | Альбумин (в крови)  | 250,00       | 3                    | 1   | 750,00              | Прейскурант МО                |
| 31 | Общеклиническое исследование мочи (общий анализ мочи, определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка) | 750,00       | 3                    | 1   | 2 250,00            | Прейскурант МО                |

| №  | Наименование медицинской услуги (МУ)  | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости |
|----|---|--------------|----------------------|---|---------------------|-------------------------------|
| 32 | Постановка центрального венозного катетера/порта (без учета стоимости катетера, порта)  | 4 000,00     | 3                    | 0,5   | 6 000,00            | Прейскурант МО                |
| 33 | Анестезиологическое пособие при операциях 1 степени риска под наркозом до 1 ч   | 6 300,00     | 1                    | 0,5   | 3 150,00            | Прейскурант МО                |
| 34 | Рентгенография грудной клетки (1 проекция)  | 1 300,00     | 1                    | 0,5   | 650,00              | Прейскурант МО                |
| 35 | Тиреотропный гормон   | 500,00       | 2                    | 1   | 1 000,00            | Прейскурант МО                |
| 36 | Тироксин свободный (Т4 свободный)   | 500,00       | 2                    | 1   | 1 000,00            | Прейскурант МО                |
| 37 | Трийодтиронин свободный (Т3 свободный)  | 500,00       | 2                    | 1   | 1 000,00            | Прейскурант МО                |
| 38 | Антитела к тиреоглобулину   | 600,00       | 1                    | 1   | 600,00              | Прейскурант МО                |
| 39 | Антитела к тиреопероксидазе   | 600,00       | 1                    | 1   | 600,00              | Прейскурант МО                |
| 40 | Популяции иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM)  | 1 100,00     | 1                    | 1   | 1 100,00            | Прейскурант МО                |
| 41 | УЗИ щитовидной железы   | 3 000,00     | 1                    | 1   | 3 000,00            | Прейскурант МО                |
| 42 | Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара | 15 000,00    | 10                   | 1,00  | 150 000,00          | Прейскурант МО                |
| 43 | Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный   | 4 500,00     | 60                   | 1,00  | 270 000,00          | Прейскурант МО                |
| 44 | Микробиологическое исследование крови на стерильность (Флакон для гемокультивирования)  | 2 200,00     | 3                    | 0,3   | 1 980,00            | Прейскурант МО                |
| 45 | Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный  | 2 500,00     | 1                    | 1   | 2 500,00            | Прейскурант МО                |
| 46 | Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный   | 2 500,00     | 1                    | 1   | 2 500,00            | Прейскурант МО                |
| 47 | Прием (осмотр, консультация) врача-   | 2 500,00     | 1                    | 0,3   | 750,00              | Прейскурант МО                |

| №  | Наименование медицинской услуги (МУ)                            | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости |
|----|---|--------------|----------------------|---|---------------------|-------------------------------|
|    | оториноларинголога первичный                                    |              |                      |   |                     |                               |
| 48 | Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный          | 2 000,00     | 2                    | 1   | 4 000,00            | Прейскурант МО                |
| 49 | Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный       | 2 000,00     | 2                    | 1   | 4 000,00            | Прейскурант МО                |
| 50 | Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный | 2 000,00     | 1                    | 0,1   | 200,00              | Прейскурант МО                |

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, руб. | Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб. | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на лекарственный препарат, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|--|------------------------|--|--|---|---|-------------------------------|
| 1 | Брентуксимаб ведотин   | 232733,34              | 3  | 698200,02                                  | 1,00  | 698 200,02                              | ЖНВЛ П                        |
| 2 | Бендамустин  | 8692,56                | 6  | 52155,36                                   | 1,00  | 52 155,36                               | ЖНВЛ П                        |
| 3 | Дексаметазон   | 45,20                  | 3  | 135,59                                     | 1,00  | 135,59                                  | ЖНВЛ П                        |
| 4 | Цефепим  | 390,45                 | 20   | 7809,00                                    | 0,30  | 2 342,70                                | ЖНВЛ П                        |
| 5 | Амикацин   | 22,48                  | 7  | 157,37                                     | 0,15  | 23,61                                   | ЖНВЛ П                        |
| 6 | Ванкомицин   | 76,38                  | 28   | 2138,64                                    | 0,15  | 320,80                                  | ЖНВЛ П                        |
| 7 | Линезолид  | 865,24                 | 21   | 18170,10                                   | 0,10  | 1 817,01                                | ЖНВЛ П                        |
| 8 | Котримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], концентрат для приготовления | 27,28                  | 28   | 763,78                                     | 0,10  | 76,38                                   | ЖНВЛ П                        |

| №  | Международное непатентованное наименование              | Стоимость 1 дозы, руб. | Среднее количество доз на 1 пациента, руб. | Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб. | Усредненный показатель частота предоставления | Загрты на лекарственный препарат, руб. | Источник сведений о стоимости |
|----|---|------------------------|--|--|---|--|-------------------------------|
|    | раствора для инфузий                                    |                        |  |  |   |  |                               |
| 9  | Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], таблетки | 2,60                   | 28   | 72,68                                      | 0,90  | 65,41                                  | ЖНВЛ П                        |
| 10 | Метронидазол  | 16,54                  | 21   | 347,40                                     | 0,15  | 52,11                                  | ЖНВЛ П                        |
| 11 | Меропенем   | 166,94                 | 21   | 3505,70                                    | 0,10  | 350,57                                 | ЖНВЛ П                        |
| 12 | Флуконазол  | 297,98                 | 7  | 2085,83                                    | 0,30  | 625,75                                 | ЖНВЛ П                        |
| 13 | Амфотерицин В   | 2,16                   | 21   | 45,36                                      | 0,10  | 4,54                                   | ЖНВЛ П                        |
| 14 | Вориконазол   | 4275,32                | 42   | 179563,44                                  | 0,10  | 17 956,34                              | ЖНВЛ П                        |
| 15 | Ацикловир   | 589,34                 | 42   | 24752,45                                   | 0,10  | 2 475,24                               | ЖНВЛ П                        |
| 16 | Альбумин  | 19604,25               | 10   | 196042,50                                  | 0,10  | 19 604,25                              | ЖНВЛ П                        |
| 17 | Иммуноглобулин человека нормальный                      | 106390,13              | 3  | 319170,39                                  | 0,15  | 47 875,56                              | ЖНВЛ П                        |
| 18 | Ондансетрон   | 26,75                  | 27   | 722,17                                     | 1,00  | 722,17                                 | ЖНВЛ П                        |
| 19 | Фуросемид   | 4,03                   | 18   | 72,45                                      | 1,00  | 72,45                                  | ЖНВЛ П                        |
| 20 | Натрия хлорид   | 103,46                 | 10   | 1034,64                                    | 1,00  | 1 034,64                               | ЖНВЛ П                        |
| 21 | Декстроза   | 100,01                 | 10   | 1000,08                                    | 1,00  | 1 000,08                               | ЖНВЛ П                        |
| 22 | Филграстим  | 1217,00                | 3  | 3651,01                                    | 0,15  | 547,65                                 | ЖНВЛ П                        |

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 | 328210 14 Сердечно-сосудистые медицинские изделия 14.08 Инфузионные/аспирационные катетеры | 1 287,00            | 1          | 0,5   | 643,50                               | Сведения о закупках МО        |

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

| № | Наименование              | Цена 1 курса, руб. | Усредненный показатель частота предоставления | Общая стоимость, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|---------------------------|--------------------|---|-----------------------|-------------------------------|
| 1 | Эритроцитная взвесь       | 11 400,00          | 0,15  | 1 710,00              | Прейскурант МО                |
| 2 | Тромбоцитарный концентрат | 9 360,00           | 0,15  | 1 404,00              | Прейскурант МО                |

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

| № | Наименование  | Стоимость 1 курса, руб. | Усредненный показатель частота предоставления | Общая стоимость, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|---|-------------------------|---|-----------------------|-------------------------------|
| 1 | Изокалорическая полимерная смесь для энтерального питания, пациенты до 10 лет     | 5 210,70                | 0,3   | 1 563,21              | Сведения о закупках МО        |
| 2 | Изокалорическая полимерная смесь для энтерального питания, пациенты старше 10 лет | 9 288,00                | 0,3   | 2 786,40              | Сведения о закупках МО        |

иное  
Отсутствует.

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №556 от 13 августа 2015 года.

| 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   | 302,476          |
| 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 | 1 019,999        |
| 3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации   | 0,000            |
| 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)   | 322,641          |
| 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  | 120,990          |
| <b>Итого:</b>  | <b>1 645,116</b> |

| Год реализации протокола клинической апробации | Количество пациентов | Сумма (тыс. руб.) |
|--|----------------------|-------------------|
| 2023 год                                       | 3                    | 4 935,348         |
| 2024 год                                       | 9                    | 14 806,044        |
| 2025 год                                       | 9                    | 14 806,044        |
| <b>Итого:</b>                                  | <b>21</b>            | <b>34 547,436</b> |

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России



Г.А. Новичкова

«28» февраля 2023 г.  
М.П.



**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода лечения пациентов детского возраста (от 5 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней) с ранними рецидивами лимфомы Ходжкина или рефрактерных к стандартной терапии первой линии (с кодом С81.0, С81.1, С81.2, С81.3, С81.4, С81.7, С81.9 по МКБ) с применением инновационной схемы химиотерапии для достижения метаболической ремиссии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со стандартным подходом к лечению в рамках клинических рекомендаций**

Фамилия Имя Отчество \_\_\_\_\_

Пол            мужской             женский

Дата рождения           

Дата поступления           

Дата постановки диагноза           

Дата начала терапии           

Возраст на момент постановки диагноза ( рецидива)           

**ИНИЦИАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ**

Рост \_\_\_\_\_ см            Вес \_\_\_\_\_ кг

Гемограмма

СОЭ

Б/х

ЛДГ

СРБ

Рецидив

Ранний \_\_\_\_\_ Поздний

Зона рецидива

Облученная зона

Необлученная зона

Гистология рецидива

CD 15

CD 20

CD 30

EBV

ПЭТ КТ                    нет        да   

5 бальная шкала Deauville

После трех блоков ВВ

ПЭТ КТ                    нет        да   

5 бальная шкала Deauville

**Инфекционные эпизоды**  
(заполняется на каждый инфекционный эпизод)

|                                |                         |                               |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>ФИО пациента</b>            |                         |                               |
| <b>Этап терапии</b>            |                         |                               |
| <b>Длительность ИЭ</b>         | До 10 дней.....≥10 дней |                               |
| <b>Лихорадка</b>               | Нет                     | Да..... До 5 дней.....≥5 дней |
| <b>Нарушения гемодинамики</b>  | Нет.....Да.....         |                               |
| <b>Нахождение в реанимации</b> | Нет.....Да.....<br>.... | ИВЛ: нет.....да.....          |

|                                  |   |  |
|----------------------------------|---|--|
| <b>Антибактериальная терапия</b> | Per os.....<br>в/в.....                     | Смена а/б терапии в процессе лечения<br>1 комб.....2-3 комб.....≥4 комб..... |
|                                  | Использование карбопенемов: нет.....да..... |  |
|                                  | Противогрибковые препараты: нет.....да..... |  |
|                                  | Противовирусная терапия: нет.....да.....    |  |

| <b>Очаги инфекции</b> |    |
|-----------------------|----|
| 1.                    | 4. |
| 2.                    | 5. |
| 3.                    | 6. |

|                      |                 |    |  |
|----------------------|-----------------|----|--|
| <b>Агранулоцитоз</b> | Нет             | Да | Длительность: <1 нед.....1-2 нед.....≥2 нед..... |
| <b>Г-КСФ</b>         | Нет.....Да..... |    |  |

| <b>Микробиологические исследования</b> |  |
|--|--|
| <b>Материал</b>                        | <b>Идентифицированные микроорганизмы</b> |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

|              |  |   |
|--------------|--|---|
| <b>Исход</b> | Смерть.....                            | Выздоровление,<br>возобновление ХТ..... |
|              | Улучшение без<br>возобновления ХТ..... | Персистирование<br>инфекции.....        |

---

---

**Катамнез**

---

---

**Фамилия Имя Отчество** \_\_\_\_\_

---

---

**События:**

**Пациент потерян из-под наблюдения**  **Дата последнего контакта**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

**Рефрактерное течение**  **Дата регистрации**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

**Смерть пациента**  **Дата**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

  
**Причина смерти** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

## Токсичность

ФИО \_\_\_\_\_

Этап терапии \_\_\_\_\_

|   | 0     | 1                                     | 2   | 3  | 4   |
|---|-------|---------------------------------------|---|--|---|
| <b>Общее состояние</b>                                | Норма | Хорошее                               | Удовлетворительное  | Плохое   | Очень плохое                              |
| <b>Гемоглобин</b>                                     | Норма | НГН-100 г/л                           | 80-100 г/л  | 65-80 г/л  | <65 г/л                                   |
| <b>Лейкоциты</b>                                      | Норма | НГН- $3,0 \times 10^9$ /л             | $2,0-3,0 \times 10^9$ /л                                    | $1,0-2,0 \times 10^9$ /л                                 | $<1,0 \times 10^9$ /л                     |
| <b>Нейтрофилы</b>                                     | Норма | $1,5-2,0 \times 10^9$ /л              | $1,0-1,5 \times 10^9$ /л                                    | $0,5-1,0 \times 10^9$ /л                                 | $<0,5 \times 10^9$ /л                     |
| <b>Тромбоциты</b>                                     | Норма | НГН- $75 \times 10^9$ /л              | $50-75 \times 10^9$ /л                                      | $10-50 \times 10^9$ /л                                   | $<10 \times 10^9$ /л                      |
| <b>Тошнота</b>  | Нет   | Может есть                            | Пероральный прием значительно снижен                        | Практически не ест                                       | Требуется парентеральное питание          |
| <b>Рвота</b>  | Нет   | 1 эпизод за 24 часа                   | 2-5   | 6 и более  | Требуется парентеральное питание          |
| <b>Стоматит</b>                                       | Нет   | Безболезненная язва, эритема          | Болезненные эритема или язвы, но может быть                 | Болезненные эритема или язвы, не может быть              | Необходимо парентеральное питание         |
| <b>Амилаза</b>  | норма | >ВГН- $1,5 \times$ ВГН                | > $1,5-2 \times$ ВГН  | > $2-5 \times$ ВГН                                       | > $5 \times$ ВГН                          |
| <b>Гипоальбуминемия</b>                               | нет   | >3 г/дл                               | 2-3 г/дл  | <2 г/дл  |   |
| <b>Фибриноген</b>                                     | норма | <20% снижение                         | 20-40% снижение   | 40-70% снижение  | <50 мг% (0,5 г/л)                         |
| <b>Протромбиновое время</b>                           | норма | Увеличение в 1,5 раза                 | >1,5-2 раз  | >2 раз   |   |
| <b>Тромбоз</b>  | нет   |                                       | Тромбоз глубоких вен, не требующий терапии антикоагулянтами | Тромбоз глубоких вен, требующий терапии антикоагулянтами | Эмболия, включая эмболию легочной артерии |
| В таблице выделить соответствующую степень проявлений |       |                                       |   |  |   |
| <b>Гипертензия</b>                                    | Нет   | Асимптоматическая, не требует терапии | Симптоматическое повышение более чем на 20 мм Hg, не        | Необходимость терапии или более интенсивной              | Гипертензионные кризы                     |

|  |       |                       | требуется<br>терапия                                      | терапия,<br>чем<br>ранее   |                                 |
|--|-------|-----------------------|---|--|---------------------------------|
| <b>Гипергликемия</b>                       | Нет   | >ВГН-8,9<br>ммоль/л   | >8,9-13,9<br>ммоль/л                                      | >13,9-27,8<br>ммоль/л  | >27,8 ммоль/л<br>или кетоацидоз |
| <b>АЛТ/АСТ</b>                             | норма | >ВГН-<br>2,5×ВГН      | >2,5-5 ×ВГН   | >5-20 ×ВГН   | >20 ×ВГН                        |
| <b>Билирубин</b>                           | норма | >ВГН- 1,5 ×<br>ВГН    | >1,5-3 × ВГН  | >3-10 × ВГН  | >10 × ВГН                       |
| <b>ЦНС<br/>токсичность</b>                 | Нет   | Временная<br>летаргия | Сомноленция <<br>50% времени,<br>средняя<br>дезориентация | Сомноленция ≥<br>50% по времени,<br>галлюцинации                   | Кома, судороги                  |
| <b>Периферическая<br/>нейротоксичность</b> | нет   | парестезии            | Выраженные<br>парестезии и/или<br>умеренная<br>слабость   | Выраженные па-<br>рестезии,<br>ведущие к<br>моторным<br>нарушениям | паралич                         |