

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической аprobации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической аprobации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон (495) 937-50-24, факс (495) 664-70-90 <a href="mailto:info@fnkc.ru">info@fnkc.ru</a>
4.	Название предлагаемого для клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническое применение селективной деплеции TCR-αβ-позитивных и бортезомиба в профилактике реакции трансплантат-против-хозяина у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической аprobации	Всего 240 пациентов, в том числе: в 2015 г. (4 мес.) – 20 пациентов, в 2016 г. – 120 пациентов, в 2017 г. – 100 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической аprobации на 19 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической аprobации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической аprobации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор Румянцев А.Г.

(должность, ф.и.о., подпись)

"14" августа 2015 г.

**Протокол клинической аprobации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  
«Клиническое применение селективной деплеции TCR-αβ-позитивных и  
бортезомиба в профилактике реакции трансплантат-против-хозяина у  
реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых  
клеток»**

Идентификационный №\_\_\_\_\_  
Дата «14» августа 2015 г.

**I. Паспортная часть**

**1. Название предлагаемого к проведению клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). Клиническое применение селективной деплеции TCR-αβ-позитивных и бортезомиба в профилактике реакции трансплантат-против-хозяина у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.**

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической аprobации). ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.**

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

- Румянцев Александр Григорьевич, генеральный директор.
- Масchan Михаил Александрович, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий.
- Балашов Дмитрий Николаевич, заведующий отделением ТГСК №2.
- Шелихова Лариса Николаевна, заведующий отделением ТГСК №1.
- Масchan Алексей Александрович, заместитель генерального директора.

**II. Обоснование клинической аprobации метода**

**4. Аннотация метода.** Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от аллогенного донора – общепринятый метод лечения широкого спектра тяжелых злокачественных и врожденных заболеваний крови и иммунной системы. Реакция трансплантат-против-хозяина (РТПХ) – главный барьер для успешного выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственных и частично совместимых (гаплоидентичных) родственных доноров. Удаление из трансплантата Т-лимфоцитов – наиболее эффективный метод профилактики РТПХ, позволяющий безопасно выполнять такие трансплантации.

Однако, в ряде случаев проблема РТПХ остается по-прежнему крайне актуальной. Кроме того, лечение РТПХ может способствовать развитию вирусных инфекций (в частности, ЦМВ-инфекции). Контроль таких инфекций требует существенных ресурсов и резко ограничивает количество выполняемых трансплантаций. Предлагаемый метод включает выполнение модификации *ex-vivo* субпопуляционного состава лимфоцитов трансплантата, направленной на удаление TCR-αβ-позитивных лимфоцитов. В результате иммуномагнитной селекции в составе трансплантата сохраняются НК-клетки, γδ-Т лимфоциты, обеспечивающие приживление и противоопухолевую активность. В данном случае введение Бортезомиба позволяет снизить риск развития РТПХ. ТГСК в данном случае выполняется по стандартной технологии, донором может выступать парциально совместимый родственный (гаплоидентичный) или совместимый неродственный донор. После подготовительной высокодозной химио +/- лучевой терапии пациент получает двухэтапную, двухкомпонентную инфузию гемопоэтического трансплантата, состоящего из TCR-αβ-деплетированной фракции. Тайминг введения и дозы трансплантируемых клеток определяются в зависимости от индивидуальных характеристик пары донор-реципиент.

**5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.** Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – дефицитная и дорогостоящая технология, доступ к которой в России для пациентов критически ограничен. Согласно экспертной оценке, не более 40% детей и не более 15% взрослых пациентов в России получают необходимую помощь по данному направлению. Одним из ключевых факторов, ограничивающих число трансплантаций, является доступность совместимых неродственных доноров. Предлагаемый метод в перспективе позволяет расширить донорскую базу за счет частично совместимых родственных доноров и довести потенциальную доступность трансплантации до >95%. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является высокотехнологичным методом лечения, сопряженным с риском смерти пациента от осложнений (до 20%) и от рецидива основного заболевания (до 30%). Уменьшение количества инфекционных и иммунологических осложнений ожидаемо снизит срок пребывания пациента в условиях стационара и повысит пропускную способность трансплантационного центра. Предлагаемая методика потенциально может снизить частоту смертельных осложнений до 5%, а рецидивов до 20%, таким образом, общая эффективность метода составит не менее 75%. Повышение эффективности метода существенно увеличит эффективность затрат в расчете на одного вылеченного пациента. Сокращение срока пребывания в стационаре способствует снижению более чем в 2 раза прямых расходов бюджета на одного пациента. Кроме того, снижается число инфекционных осложнений (которые связаны с проведением дополнительной иммуносупрессивной терапии), что напрямую ведет к удешевлению терапии за счет сокращения числа применяемых препаратов.

**6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.** Предлагаемая методика является пионерской для нашей страны, так как ставка делается на применение иммуномагнитной селекции отдельных субпопуляций лимфоцитов, в соответствии с их биологической и патогенетической ролью в процессе трансплантации и регенерации иммунитета. Иммуномагнитная селекция выполняется при помощи реагентов клинического качества, специально разработанных для выполнения трансплантации гемопоэтических клеток. Данный метод на этапах тестирования в Европе и США показал себя как эффективный.

Стандартом терапии для данных пациентов является длительная многокомпонентная фармакологическая иммуносупрессивная терапия. Длительная фармакологическая иммуносупрессия недостаточно эффективна с точки зрения профилактики РТПХ и ассоциирована с рядом тяжелых осложнений, таких как острые нейротоксичность (PRES-синдром), аваскулярный некроз суставов, нефротоксичность и др. Применявшиеся ранее методики Т-деплеции были либо недостаточно эффективны (CD3 деплеция, Е-розеткообразование), либо ассоциированы с высоким риском инфекционных осложнений (CD34 –селекция, алемтузумаб).

Бортезомиб – препарат из группы ингибиторов протеасом, обладает собственной противоопухолевой и иммуносупрессивной активностью. Трансплантация с TCR-αβ-деплецией в комбинации с бортезомибом ранее широко не применялась, однако применение данного метода в рамках исследования показало свою эффективность. Для пациентов с незлокачественными заболеваниями в посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии вместо бортезомиба используется стандартная схема, в соответствии с нозологией, до +45 дня после трансплантации.

*Радикальные отличия метода:*

- Отсутствие относительно токсичной длительной фармакологической иммуносупрессии.
- Комбинированное проведение TCR-αβ-деплетированной алло-ТСГК и Бортезомиба.

*Методы сравнения:*

- Длительная многокомпонентная фармакологическая иммуносупрессия.

**7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.** Известным теоретическим риском для реципиентов ТГСК с инновационной методикой Т-деплеции по отношению к стандартной методике является повышение риска первичного не приживления трансплантата. Согласно историческим данным при использовании CD3-деплеции риск не приживления составляет до 10% (при недеплетированной трансплантации – до 5%). Применение бортезомиба ассоциировано с риском развития обратимой периферической нейропатии в менее 2% случаев.

**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) HLA-haploididentical stem cell transplantation after removal of  $\alpha\beta+$  T and B cells in children with nonmalignant disorders. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, Pende D, Falco M, Handgretinger R, Moretta F, Lucarelli B, Brescia LP, Li Pira G, Testi M, Cancrini C, Kabbara N, Carselli R, Finocchi A, Moretta A, Moretta L, Locatelli F. Blood. 2014 Jul 31;124(5):822-6. doi: 10.1182/blood-2014-03-563817.

*Импакт-фактор: 10.452*

2) A Bortezomib-Based Regimen Offers Promising Survival and Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Myeloablative HLA-Mismatched and Unrelated Donor Transplantation: A Phase II Trial. Koreth J(1), Kim HT(2), Lange PB(3), Bindra B(3), Reynolds CG(3), Chammas MJ(3), Armand P(3), Cutler CS(3), Ho VT(3), Glotzbecker B(3), Nikiforow S(3), Ritz J(3), Blazar BR(4), Soiffer RJ(3), Antin JH(3), Alyea EP 3rd(3). Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jun 6. pii: S1083-8791(15)00388-2. Doi 10.1016/j.bbmt.2015.05.027.

*Импакт-фактор: 3.404*

**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 аprobации.** Цель – улучшить результаты аллогенных ТСР-альфа/бета-деплетированных ТГСК от гаплоидентичных и неродственных доноров за счет использования бортезомиба для профилактики острой и хронической РТПХ.

*Задачи:*

- 1) Показать кинетику иммунореконституции на основании анализа содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови и анализа репертуара Т-клеточного рецептора.
- 2) Подтвердить снижение спектра висцеральной токсичности в раннем посттрансплантационном периоде.
- 3) Показать улучшение общей и бессобытийной выживаемости в группе клинической аprobации.
- 4) Подтвердить снижение кумулятивного риска смерти от осложнений трансплантации (transplant-related mortality, TRM).

### **IV. Дизайн клинической аprobации**

**11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.** Имеющиеся в распоряжении авторов заявки опубликованные результаты клинических исследований, публичные доклады предварительных результатов и репутация академических центров, разработавших данную методику (St.Jude Children's Research Hospital, Университетская клиника г. Тюбинген, Институт Gaslini, г. Рим), свидетельствуют о высокой достоверности и обоснованности предварительных данных о применении указанной методики. Первые опубликованные результаты клинических исследований метода TCR-αβ-деплекции для профилактики РТПХ показали >90% эффективность в профилактике острой и хронической РТПХ у детей с незлокачественными заболеваниями. Показано также раннее восстановление субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Кроме того, были представлены данные, что введение Бортезомиба снижает риск возникновения РТПХ без ухудшения противоопухолевого действия.

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

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

*Основные исследуемые параметры:*

- 1) Кумулятивный риск развития острой РТПХ 2-4 степени.
- 2) Кумулятивный риск развития хронической экстенсивной РТПХ.
- 3) Кумулятивная вероятность приживления трансплантата.
- 4) Кумулятивная вероятность развития ЦМВ-виремии (детекции ДНК цитомегаловируса в периферической крови при еженедельном мониторинге методом RT-PCR).

*Дополнительные исследуемые параметры:*

- 1) Общая выживаемость (1 год и 3 года).
- 2) Бессобытийная выживаемость (1 год и 3 года).
- 3) Смертность от осложнений трансплантации (transplant-related-mortality) (100 дней и 1 год).
- 4) Разнообразие репертуара Т-клеточного рецептора через 1, 3, 6 и 12 месяцев от трансплантации.
- 5) Абсолютное и относительное содержание основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови через 1, 3, 6 и 12 месяцев от трансплантации.
- 6) Абсолютное содержание патоген (ЦМВ, ЭБВ, аденоовирус) – специфичных лимфоцитов в периферической крови.

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

*Клиническое исследование включает два инновационных терапевтических этапа:*

1) Инфузия TCR-альфа/бета деплетированного трансплантата (день 0).

Основным методом процессинга трансплантата является комбинированная ТСРαβ/CD19-деплеция. Целевое значение содержания CD34+ клеток в трансплантате составляет  $> 7 \times 10^6/\text{кг}$  массы тела реципиента. Целевое значение содержания ТСРαβ+ клеток в трансплантате составляет  $< 2,5 \times 10^4/\text{кг}$  (гаплоидентичный донор) и  $1 \times 10^5/\text{кг}$  (неродственный донор) массы тела реципиента. Процессинг трансплантата выполняется с применением технологии иммуномагнитной сортировки клеток на платформе. Цитометрический анализ клеточного состава трансплантата выполняется в соответствии с рекомендацией производителя.

2) Введение бортезомиба в дни -5, -2, +2, +5 после инфузии гемопоэтических стволовых клеток.

*Диагностика и терапия острой РТПХ:* Клиническая диагностика и стадирование острой РТПХ осуществляется в соответствии со стандартными критериями. При появлении изолированной сыпи обязательно выполнение биопсии кожи. При появлении клиники оРТПХ с поражением верхних отделов ЖКТ (тошнота, рвота) обязательно выполнение гастроскопии с биопсией слизистой желудка, оРТП XI ст. – терапия не проводится, оРТП XII-IV ст. – метилпреднизолон 2 мг/кг/сутки в/в. Срок оценки ответа на терапию первой линии: 72 часа, 7 суток, 14 суток от начала терапии. Терапия второй линии назначается при:

- 1) прогрессии проявлений оРТПХ через 72 часа;
- 2) отсутствии улучшения через 7 дней;
- 3) неполном разрешении клинических и лабораторных проявлений через 14 дней.

*Диагностика и терапия хронической РТПХ:* Диагностика и стадирование хронической РТПХ выполняются в соответствии с критериями NIH. В связи с тем, что развитие хронической РТПХ является одним из главных параметров оценки исследования, диагностика и стадирование хрРТПХ выполняются проспективно, ежемесячно с дня +100, с помощью структурированного обследования в соответствии с приложением. Терапия хрРТПХ проводится в соответствии с принятым в клинике стандартом.

*Графические схемы представлены в п. 12.3*

**12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.** Графические схемы кондиционирования (предтрансплантационной химиотерапии):

Кондиционирование (Острый миелобластный лейкоз)				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м <sup>2</sup>	14 г/м <sup>2</sup>	-5,-4,-3	Инфузия за 2 часа
Мелфалан	140 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>	-2	Инфузия за 1 час
Флударабин	150 мг/м <sup>2</sup>	30 мг/м <sup>2</sup>	-6,-5,-4,-3,-	Инфузия за 1 час

			2	
Ритуксимаб	100 мг/м <sup>2</sup>	100 мг/м <sup>2</sup>	-1	Инфузия за 1 час
Бортезомиб	2,6 мг/м <sup>2</sup>	1,3 мг/м <sup>2</sup>	-5, -2	Подкожно
Иммуноглобулин антитимоцитарный	5 мг/кг	1-2-2 мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 6 часов

Кондиционирование (Незлокачественные заболевания, базовое)				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м <sup>2</sup>	14 г/м <sup>2</sup>	-5,-4,-3	Инфузия за 2 часа
Мелфалан **	140 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>	-2	Инфузия за 1 час
Флударабин	150 мг/м <sup>2</sup>	30 мг/м <sup>2</sup>	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Ритуксимаб	100 мг/м <sup>2</sup>	100 мг/м <sup>2</sup>	-1	Инфузия за 1 час
Иммуноглобулин антитимоцитарный	5мг/кг	1-2-2 мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 6 часов

\*\* при незлокачественных заболеваниях с высоким потенциалом отторжения трансплантата

Кондиционирование (Острый лимфобластный лейкоз)				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Тиотепа	10 г/м <sup>2</sup>	5 мг/м <sup>2</sup>	-4,-3	Инфузия за 2 часа
Тотальное облучение тела	12Gy	2Gy	-6,-5,-4	Две фракции в день
Флударабин	150 мг/м <sup>2</sup>	30 мг/м <sup>2</sup>	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Ритуксимаб	100 мг/м <sup>2</sup>	100 мг/м <sup>2</sup>	-1	Инфузия за 1 час
Бортезомиб	2,6 мг/м <sup>2</sup>	1,3 мг/м <sup>2</sup>	-5, -2	Подкожно
Иммуноглобулин антитимоцитарный	5мг/кг	1-2-2 мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 6 часов

**12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.** Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации и период наблюдения пациентов после трансплантации составляет 5 лет.

В 2015 году в протокол планируется включить 40 пациентов.

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

1. Степень острой РТПХ, сроки развития РТПХ (в днях после трансплантации).

2. Данные исследования клеточного химеризма после трансплантации через 30, 60, 120, 180 и 360 дней после трансплантации.
3. Срок восстановления лейкопоэза.
4. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови на сроках через 30, 60, 120, 180 и 360 дней после трансплантации (CD3, CD4, CD8, CD16CD56, CD20, CD3CD45CD197).
5. Сроки реактивации ЦМВ-инфекции.
6. Регистрация событий (осложнения, рецидив, отторжение и т.д.).
7. Оценка висцеральной токсичности по шкале СТС до дня +45.

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

**13. Критерии включения пациентов.** В исследование включаются пациенты с медицинскими показаниями к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток:

- Возраст 0-25 лет
- Индекс Карнофского/Ланского > 70%
- Фракция выброса > 40%
- Клиренс по эндогенному креатинину > 90 мл/минуту
- Билирубин, АЛТ/АСТ, ЩФ < 2 x нормального возрастного значения

**14. Критерии не включения пациентов.**

- Наличие родственного полностью совместимого донора.
- Клинические проявления острой или хронической РТПХ (за исключением изолированной кожной 1-2 степени).
- Неконтролируемая грибковая или бактериальная инфекция, септический статус.
- Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.

**15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода).**

- 1) При отзыве добровольного информированного согласия.
- 2) При развитии острой или хронической РТПХ, требующей назначения системной иммуносупрессивной терапии.
- 3) При развитии тяжелой бактериальной или грибковой инфекции.

Данные по исключенным пациентам должны быть собраны не позднее 10 дней с момента исключения пациента из исследования.

Наблюдение за пациентами, исключенными из исследования составляет не менее 2-х лет.

#### **VI. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации**

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

*Вид медицинской помощи:* медицинская помощь в рамках клинической аprobации.

*Оказывается в условиях:* стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

*Форма оказания помощи:* плановая.

В протокол клинической аprobации будут включены пациенты, находящиеся на стационарном этапе лечения для выполнения ТГСК.

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

Проведение высокодозной полихимиотерапии с последующей аллогенной ТГСК.

**18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.**

*Лекарственные препараты (схемы введения представлены в п. 12.3):*

- Треосульфан, порошок для приготовления раствора для инфузий, 1 г, флакон 100 мл.
- Мелфалан, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутрисосудистого введения, 50 мг, с растворителем.
- Флударабин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 50 мг.
- Иммуноглобулин антитимоцитарный (кроличий), лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий, 25 мг.
- Гранисетрон, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл, ампулы, 3 мл.
- Аллопуринол, таблетки, 100 мг.
- Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 г.
- Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 г.
- Ванкомицин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий, 1 г.
- Линезолид, раствор для инфузий, 2 мг/мл, пакет разовый, 300 мл.
- Метронидазол, раствор для инфузий, 5 мг/мл, флакон, 100 мл.
- Амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 500 мг, флакон, 10 мл.
- Микафунгин, лиофилизат, раствор для инфузий, 50 мг.

- Ацикловир, лиофилизат, раствор для инфузий, 250 мг, фл., 250 мг.
- Ганцикловир, лиофилизат, раствор для инфузий, 500 мг, фл., 10 мл.
- Ганцикловир, таблетки покрытые оболочкой, 450 мг.
- Валацикловир, таблетки покрытые оболочкой, 500 мг.
- Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий, 50 мг/мл, флакон, 50 мл.
- Азитромицин, капсулы, 250 мг.
- Ко-тримоксазол, таблетки, 480 мг.
- Альбумин человека, раствор для инфузий, 20 %, флакон, 50 мл.
- Морфин, раствор для инфузий, 10 мг/мл, ампула, 1 мл.
- Омепразол, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл, флакон, 10 мл.
- Золедроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг/5 мл.
- Преднизолон, таблетки, 5 мг.
- Жировая эмульсия для парентерального питания +Декстроза + Минералы, эмульсия для инфузий, контейнер трехкамерный, 1 500 мл.
- Поливитамины, эмульсия для инфузий, ампулы, 10 мл.
- Поливитамины, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий, флакон, 10 мл.
- Жировая эмульсия для парентерального питания +Декстроза+ Минералы, эмульсия для инфузий, контейнер пластиковый «Биофин», трехкамерный, 1 540 мл.
- Бортезомиб, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения, 3,5 мг.

**Биологические материалы:**

- Тромбоцитарная взвесь – 6 пакетов;
- Эритроцитарная взвесь – 6 пакетов;
- СЗП – 2 пакета;
- Трансплантат.

*Использование химических реагентов:* Сет для деплеции типа DTS, Набор реагентов TCR-альфа/бета/анти-биотин/CD19.

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

- Кумулятивный риск развития острой РТПХ.
- Кумулятивный риск развития экстенсивной хронической РТПХ.
- Кумулятивный риск реактивации цитомегаловирусной инфекции.
- Кумулятивный риск смерти от осложнений трансплантации.

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности. Не заявляются.**

**21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.** Оценка эффективности методики проводится на основании следующих параметров:

- Кумулятивный риск развития острой РТПХ 2-4 и 3-4 степени (сроки оценки: 100 день от ТГСК).
- Кумулятивный риск развития экстенсивной хронической РТПХ (срок оценки: 12 месяцев от ТГСК).
- Кумулятивный риск реактивации цитомегаловирусной инфекции (срок оценки: 100 день и 12 месяцев от ТГСК).
- Кумулятивный риск смерти от осложнений трансплантации (transplant-related mortality, TRM) (срок оценки: 100 день и 12 месяцев от ТГСК).

Оценка всех параметров эффективности производится на основании расчета методом конкурирующих рисков, в качестве конкурирующих событий принимают рецидив основного заболевания, отторжение трансплантата, смерть от причины, не связанной с процедурой трансплантации.

### **VIII. Статистика**

**22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической аprobации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.** Общая и бессобытийная выживаемость будут рассчитаны по методу Kaplan-Mayer, кумулятивная вероятность по методу конкурирующих рисков. Достоверным результатом принимается различия между группами сравнения при  $p<0,05$ .

**23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической аprobации с целью доказательной эффективности аprobируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.** В протокол планируется включить 240 пациентов (40% с незлокачественными и 60% со злокачественными заболеваниями). В 2015 году (4 мес.) – 20 пациентов, в 2016 г. – 120 пациентов, в 2017 г. – 100 пациентов.

Расчет основан на цели демонстрации различия в кумулятивной частоте реактивации цитомегаловирусной инфекции в 30% по отношению к контрольной группе (исторический контроль) при принятом уровне ошибки  $\alpha=5\%$  и  $\beta=20\%$ .

### **IX. Объем финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.** Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по

расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента. Расчет дан в среднем на одного пациента.

**25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации 1 пациенту, который включает:** перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

**Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции:**

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции.	Усредненная кратность применения
1	Автоматический анализ капиллярной/венозной крови (СВС -лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты)	60
2	Биохимия крови "МИКРО" (общий билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, электролиты (К, Na))	38
3	Биохимия крови "МИНИ" (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, электролиты (К, Na)), АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза)	16
4	Биохимия крови "МАКРО" (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, электролиты (К, Na)), АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, ЛПНП, ЛПВП)	16
5	Кислотно-основной гомеостаз (КЦС)	15
6	Иммунофенотипирование лейкоцитов, расширенная панель (CD45/CD3/CD4/CD8/ CD19/CD16+56, CD3+HLADR+, индекс CD4/CD8)	6

7	Исследование TCRαβ субпопуляции Т-лимфоцитов крови	6
8	Исследование TCRγδ субпопуляции Т-лимфоцитов крови	6
9	Иммуноглобулины сыворотки: Иммуноглобулин А	6
10	Иммуноглобулины сыворотки: Иммуноглобулин М	6
11	Иммуноглобулины сыворотки: Иммуноглобулин G	6
12	HLA-типирование высокого разрешения (1 локус)	5
13	Мониторинг линейного химеризма (1 линия в 1 образце)	18
14	Выявление возбудителей инфекций методом ПЦР (1 возбудитель)	100
15	Микробиологическое исследование крови (посев) с идентификацией выделенных микроорганизмов и антибиотикограммой	6
16	Определение групповой принадлежности по системе АВО, определение фенотипа Резус фактора	6
17	Прямая проба Кумбса	2
18	Индивидуальный подбор эритромассы	2
19	Т3 свободный (трийодтиронин свободный)	2
20	Т4 свободный (тиroxин свободный)	2
21	Анти -ТПО (антитела к тиреопероксидазе)	2
22	Гормоны: Кортизол	3
23	IGF-I, инсулиноподобный фактор роста	2
24	Фолликулостимулирующий гормон	2
25	Лютенизирующий гормон	2
26	Гормоны: Эстрадиол	2
27	Гормоны: Тестостерон	2
28	Протромбиновый комплекс (протромбиновый индекс по Квику, МНО, протромбиновое время)	10
29	Протромбин (активность по Квику)	10
30	МНО	10
31	Определение активированного частичного тромбопластинового времени	10
32	Тромбиновое время	10
33	Определение галактомананна <i>Playelia Aspergillus</i>	1
34	Определение HBsAg в сыворотке и плазме	3
35	Определение Анти-HbsAg в сыворотке и плазме	1
36	Определение комплекса антиген Анти HCV IgG	1

37	Определение комплекса антиген PCR-HBV	1
38	Определение комплекса антиген PCR-HCV	1
39	Определение антиген/антитело к ВИЧ	1
40	Определение и подтверждение наличия антигена RW	1
41	Полуколичественное определение IgM к ЦМВ	1
42	Полуколичественное определение IgM к ЦМВ	1
43	Количественное определение IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барра	1
44	Полуколичественное определение IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барра	1
45	Количественное определение IgG к вирусу Вариселла-Зостер	1
46	Полуколичественное определение IgM к вирусу Вариселла-Зостер	1
47	Количественное определение IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа	1
48	Полуколичественное определение IgM к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа	1
49	Количественное определение IgG к Токсоплазме	1
50	Полуколичественное определение IgM к Токсоплазме	1
51	Определение токсина A/B Clostridium difficile в кале	3
52	Микробиологическое исследование отделяемого носоглотки, носа, зева при выделении микроорганизмов с изучением морфологических свойств с идентификацией до вида + антибиотикочувствительность	1
53	Микробиологическое исследование биологического материала при выделении микроорганизмов с изучением морфологических свойств и идентификацией до вида + антибиотикочувствительность	4
54	Морфологическое и цитохимическое исследование пунктатов костного мозга для диагностики острого лейкоза	1
55	Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (исследование физических свойств, подсчет клеток в счетной камере, цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости)	2
56	Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)	12
57	Биохимический анализ мочи: Белок	2

58	Биохимический анализ мочи: Глюкоза	2
59	Биохимический анализ мочи: Креатинин	2
60	Биохимический анализ мочи: Магний	2
61	Биохимический анализ мочи: Микроальбумин	2
62	Биохимический анализ мочи: Цинк	2
63	Биохимический анализ мочи: Мочевина	2
64	Биохимический анализ мочи: Мочевая кислота	2
65	Биохимический анализ мочи: Кальций	2
66	Биохимический анализ мочи: Оксалаты	2
67	Биохимический анализ мочи: Фосфор	2
68	Электрофорез белковых фракций мочи	2
69	Электролиты мочи (K, Na, Cl)	2
70	Альфа-амилаза	2
71	Оsmоляльность мочи (разовая порция)	2
72	Оsmоляльность мочи (суточная моча)	2
73	NGAL (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин), ранний маркер повреждения клеток почки	2
74	Ванилилминдельная кислота (ВМК) в моче (ИФА)	2
75	Гомованилиновая кислота (ГВК) в моче (ИФА)	2
76	Катехоламины в моче (адреналин, норадреналин, дофамин)	2
77	Клиренс по эндогенному креатинину	10
78	Морфологическое исследование биоптата	4
79	Рентгенография грудной клетки	2
80	МСКТ брюшной полости (нативное исследование)	1
81	МСКТ околоносовых пазух	1
82	МСКТ грудной клетки (нативное исследование)	4
83	МРТ головного мозга с внутривенным струйным введением контрастного вещества	1
84	УЗИ органов брюшной полости и мочевыделительной системы (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевой пузырь)	4
85	ЭКГ	4
86	СМАД	1
87	Спирометрия с пробой с бронхолитиком у детей	4
88	УЗДГ сосудов portalной системы	2

89	Дуплексное исследование артерий нижних конечностей с цветовым картированием кровотока.	2
90	Тональная пороговая аудиометрия	1
91	Денситометрия. Компьютерная ЭЭГ с видеомониторингом в состоянии дневного сна	4
92	Компьютерная ЭЭГ с видеомониторингом до 1 часа	2
93	Костномозговая пункция под общим обезболиванием без учета стоимости анестезии	1
94	Спинномозговая пункция под общим обезболиванием без учета стоимости анестезии	1
95	Аnestезиологическое пособие при операциях 1 степени риска под наркозом до 1 часа	1
96	Аnestезиологическое пособие при операциях 4 степени риска под наркозом от 1 до 2 часов	2
97	Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая, эндоскопическая биопсия для гистологического исследования (1 фрагмент, 2-ой и последующие фрагменты)	1
98	Колоноскопия диагностическая, эндоскопическая биопсия для гистологического исследования (1 фрагмент, 2-ой и последующие фрагменты)	1
99	Биопсия кожи, подкожной клетчатки, мягких тканей	1
100	Аферез мононуклеаров	1
101	Процессинг трансплантата	1

**Применение химреактивов и медицинских расходных материалов:**

№ п/п	Наименование химреактивов и медицинских расходных материалов	Усредненное количество
1	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови тромбоцитарной взвеси	6
2	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови эритроцитарной взвеси	6
3	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови свежезамороженной плазмы	2

**Применение лекарственных препаратов:**

№ п/п	Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения
1	Треосульфан, порошок для приготовления раствора для инфузий	14	42	г
2	Мелфалан, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутрисосудистого введения	140	140	мг
3	Флюдарабин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	30	150	мг
4	Тимоглобулин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий	75	150	мг
5	Гранисетрон, концентрат для приготовления раствора для инфузий,	3	21	мг
6	Аллопуринол	300	2100	мг
7	Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	3	42	г
8	Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	2	14	г
9	Ванкомицин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий	1,5	10,5	г
10	Линезолид, раствор для инфузий	600	4200	мг
11	Метронидазол, раствор для инфузий	900	9000	мг
12	Амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	600	3000	мг
13	Микаfungин, лиофилизат, раствор для инфузий	50	700	мг
14	Ацикловир, лиофилизат, раствор для инфузий	900	22500	мг
15	Ганцикловир, лиофилизат, раствор для инфузий	300	4200	мг
16	Ганцикловир, таблетки покрытые оболочкой	700	9800	мг

17	Валацикловир, таблетки покрытые оболочкой	600	57000	мг
18	Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий	10	120	мг
19	Азитромицин, капсулы	250	18000	мг
20	Бисептол, таблетки	160	24000	мг
21	Альбумин человека, раствор для инфузий	50	250	мл
22	Морфин, раствор для инфузий	20	200	мг
23	Омепразол, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий	20	500	мг
24	Золедроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий	4	8	мг
25	Преднизолон	30	210	мг
26	Оликлиномель N7-1000Е, эмульсия для инфузий, контейнеры 3х-камерные	1500	30000	мл
27	Виталипид™ Н детский, эмульсия для инфузий, ампулы	1	20	ампула
28	Солувит™ Н, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий	1	20	ампула
29	Кабивен центральный, эмульсия для инфузий, контейнер пластик трехкамерный	1540	1540	мл
30	Бортезомиб, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения	3,5	14	мг

**Лечение пациента:**

№ п/п	Наименование	Усредненная кратность применения
1	Пребывание пациента в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	35

Расчет объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	1 527,522
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	2 497,026
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	0,000
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, прочие работы услуги и т.д.), связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	75,703
<b>ИТОГО:</b>		<b>4 100,251</b>

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 240 пациентов составляет **984 060,240 тысяч рублей**, том числе:

2015 г. (20 пациентов) – **82 005,020 тысяч рублей;**  
 2016 г. (120 пациентов) – **492 030,120 тысяч рублей;**  
 2017 г. (100 пациентов) – **410 025,100 тысяч рублей.**

Подпись руководителя  
федеральной медицинской организации

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



А.Г. Румянцев

## Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева

## Регистрационная карта пациента

Клиническое применение селективной деплеции TCR- $\alpha\beta$ -позитивных и бортезомиба в профилактике реакции трансплантат-против-хозяина у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Персональные данные		ПИН МИС ФНКЦ	
Фамилия	Имя	Отчество	
Дата рождения	Пол	Дата трансплантации	
Диагноз			
Дата диагноза			
Статус заболевания перед выполнением трансплантации			
Тип донора			
Реципиент		Донор	
Пол			
Возраст			
HLA	A	B	C
DR	DQ		
Группа крови			
CMV IgG			
EBV IgG			
Toxo IgG			
Трансплантат			
Источник трансплантата			
Обработка трансплантата			
Клеточный состав трансплантата			
Нуклеары *10E9			
CD34*10E6/кг			
CD3*10E6/кг			
TCRab*10E3/кг			
TCRgd*10E6/кг			
CD19*10E3/кг			
CD56*10E6/кг			
Кондиционирование			
препарат	Σдоза	препарат	Σдоза
препарат	Σдоза	препарат	Σдоза

препарат	Σдоза

препарат	Σдоза

препарат	Σдоза

препарат	Σдоза

препарат	Σдоза

препарат	Σдоза

**Профилактика РТПХ**

Препарат	Сроки введения

**Исходы**

Приживление	дата	день от ТГСК
Лейкоциты		
Тромбоциты		

иммунокореконституция	день 30	60	90	120	180	270	365
абс/мкл	CD3						
	TCRab						
	TCRgd						
	CD19						
	CD56						
	CD3/45RA/197						

**Степень**

острая РТПХ	Кожа

**Кишечник**

**Печень**

**Общая**

Терапия 1-й линии	Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию

Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию

Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию

Терапия 2-й линии	Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию

Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию

Хроническая РТПХ	Дата диагноза	Степень

**Кожа**

**Суставы**

**Глаз**

**Кишечник**

**Печень**

**Легкие**

Придатки кожи	
---------------	--

Склеродерма	
-------------	--

Рецидив
---------

Дата
------

Локализация
-------------

Смерть
--------

Да
----

Дата	
------	--

Нет
-----

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

Авторы протокола клинической аprobации метода «Клиническое применение селективной деплеции TCR- $\alpha\beta$ -позитивных и бортезомиба в профилактике реакции трансплантат-против-хозяина у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», представленного ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор,  
академик РАН, профессор



А.Г. Румянцев