

**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 info@fnkc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническое применение инфузий донорских лимфоцитов с предварительной селективной деплецией CD45RA+ позитивных лимфоцитов с целью профилактики оппортунистических инфекций 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.) – 30 пациентов, в 2016 г. – 110 пациентов, в 2017 г. – 100 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической аprobации на 12 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 инфузий донорских лимфоцитов с  
предварительной селективной деплецией CD45RA+ позитивных  
лимфоцитов с целью профилактики оппортунистических инфекций 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 инфузий донорских лимфоцитов с предварительной селективной деплецией CD45RA+ позитивных лимфоцитов с целью профилактики оппортунистических инфекций 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. Одним из негативных последствий удаления Т-лимфоцитов из трансплантата является медленное восстановление функции иммунной системы. Следствием отсроченной иммунореконституции является высокий риск развития тяжелых вирусных инфекций, в особенности ЦМВ-инфекции, которые могут привести к смерти пациента. 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. Предполагается, что инфузии CD45RA-деплетированной фракции донорских лимфоцитов на ранних сроках после трансплантации создают протективный адаптивный иммунитет и не ассоциированы с повышенным риском 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. Введение CD45RA-деплетированной фракции донорских лимфоцитов осуществляется планово с эскалацией дозы, 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 ТГСК – дефицитная и дорогостоящая технология, доступ к которой в России для пациентов достаточно ограничен. Согласно экспертной оценке, не более 40% детей и не более 15% взрослых пациентов в России получают необходимую помочь 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%.

В свою очередь ТГСК 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 пропускную способность трансплантационного центра, равно как и нагрузку на медицинский персонал. 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, 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, 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 ТГСК и показала безопасность и эффективность при испытаниях в Европе и США.

Традиционным методом терапии для пациентов после ТГСК является длительная многокомпонентная фармакологическая иммуносупрессивная терапия, которая 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, применение препарата «Алемтузумаб»). Комбинация трансплантации TCR-αβ-деплетированного трансплантата и инфузий CD45RA-деплетированной фракции является уникальной методикой, изученной в нашем Центре и может быть клинически апробирована.

*Радикальные отличия метода:*

- Отсутствие относительно токсичной длительной фармакологической иммуносупрессии.
- Комбинированное введение TCR-αβ-деплетированного трансплантата и CD45RA-деплетированной фракции лимфоцитов.

*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%). Инфузии донорских лимфоцитов ассоциированы с риском развития РТПХ в 10-20% 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-haploidentical 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, Carsetti 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) Rapid memory T-cell reconstitution recapitulating CD45RA-depleted haploidentical transplant graft content in patients with hematologic malignancies. Triplett BM, Shook DR, Eldridge P, Li Y, Kang G, Dallas M, Hartford C, Srinivasan A, Chan WK, Suwannasaen D, Inaba H, Merchant TE, Pui CH, Leung W. Bone Marrow Transplant. 2015 Feb 9. doi: 10.1038/bmt.2014.324. [Epub ahead of print]

*Импакт-фактор: 3.570*

**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* - улучшить результаты аллогенных ТСК-альфа/бета-деплетированных ТГСК от гаплоидентичных и неродственных доноров с профилактикой вирусных инфекций посредством трансфузий CD45RA–деплетированного трансплантата.

*Задачи:*

1) Оценить улучшение кинетики иммунореконституции на основании анализа содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови и анализа репертуара Т-клеточного рецептора.

2) Оценить ускорение становления патоген-специфического иммунного ответа в отношении ключевых вирусных и грибковых патогенов на основании методики Elispot.

3) Показать улучшение общей и бессобытийной выживаемости в группе пациентов клинической апробации.

4) Показать снижение кумулятивного риска смерти от осложнений трансплантации (transplant-related mortality, TRM) в аprobируемой группе.

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

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

Имеющиеся в распоряжении авторов заявки опубликованные результаты клинических исследований, 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. Опубликованные результаты применения CD45RA-деплекции показали низкий риск развития РТПХ и быстрое восстановление противоинфекционного иммунитета у детей-реципиентов ТГСК от гаплоидентичных доноров.

## **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.**

*Основные исследуемые параметры:*

- 1) Кумулятивный риск развития острой РТПХ 2-4 степени.
- 2) Кумулятивный риск развития хронической экстенсивной РТПХ.
- 3) 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 апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия из проведения, иное). Клиническое исследование включает один инновационный терапевтический этап:**

Этапные инфузии CD45RA-деплектированного трансплантата (день 0(10), 30, 60, 90, 120).

Клеточный препарат производится путем иммуномагнитной деплекции CD45RA-позитивных лимфоцитов. Источником клеточного материала для производства препарата может быть продукт афереза мононуклеаров периферической крови после стимуляции Г-КСФ (собственно трансплантат гемопоэтических стволовых клеток) или без стимуляции, а также мононуклеарная фракция, полученная при стандартной заготовке компонентов крови. Процессинг трансплантата выполняются с применением технологии иммуномагнитной сортировки клеток, с модификацией исходного количества мононуклеаров –  $2 \times 10^9$ , реагента CD45RA – 1,5 мл и пропорциональной коррекцией объема инкубации. Цитометрический анализ клеточного состава трансплантата выполняется в соответствии с рекомендацией производителя.

**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.

оРТПХ I ст. – терапия не проводится.

оРТПХ II-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.

**12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.** Схема 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,-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
<b>Кондиционирование (Незлокачественные заболевания, базовое)</b>				
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 транспланта				

<b>Кондиционирование (Острый лимфобластный лейкоз)</b>				
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	12Гр	2Гр	-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

**Графическая схема и дозы инфузий CD45RA-деплетированного транспланта**

День	Доза лимфоцитов (расчет на CD3+)
0(+10)в зависимости от применения препарата антитимоцитарного глобулина	
+30	25x10 <sup>3</sup> /кг ГАПЛО/ММНД* 100x10 <sup>3</sup> /кг СНД**
+60	50x10 <sup>3</sup> /кг ГАПЛО/ММНД* 200x10 <sup>3</sup> /кг СНД**
+90	100x10 <sup>3</sup> /кг ГАПЛО/ММНД* 300x10 <sup>3</sup> /кг СНД**
+120	200x10 <sup>3</sup> /кг ГАПЛО/ММНД* 500x10 <sup>3</sup> /кг СНД**

\* - ММНД – не полностью совместимый неродственный донор

\*\* - СНД – совместимый неродственный донор

**12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической аprobации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической аprobации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.** Продолжительность наблюдения пациентов, получивших трансплантацию в рамках клинической аprobации, не ограничено и составляет не менее 5 лет от момента выполнения трансплантации. Продолжительность участия в протоколе аprobации составляет 6 месяцев и далее – в зависимости от клинической картины.

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

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, CD16, CD56, CD20, CD3, CD45, CD197).

5. Сроки реактивации ЦМВ-инфекции.

6. Регистрация событий (осложнения, рецидив, отторжение и т.д.).

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

**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).** Пациент исключается из исследования:

- 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) либо в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения).

*Форма оказания помощи:* плановая.

В клиническую аprobацию будут включены пациенты, находящиеся на стационарном этапе лечения для выполнения ТГСК.

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

Проведение высокодозной полихимиотерапии с последующей аллогенной ТГСК и этапными инфузиями CD45RA-деплелированного трансплантата.

**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.**

*Использование химических реагентов:* Сет для процессинга трансплантата типа T310, Реагент типа CD45RA.

## **VII. Оценка эффективности**

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

1. Кумулятивный риск реактивации цитомегаловирусной инфекции.
2. Суммарная длительность ЦМВ-виремии.
3. Суммарная длительность противовирусной терапии.
4. Кумулятивный риск смерти от осложнений трансплантации (transplant-related mortality, TRM).

### **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:

1. Кумулятивный риск реактивации цитомегаловирусной инфекции (срок оценки: 100 день и 12 месяцев от ТГСК).
2. Суммарная длительность ЦМВ-виремии.
3. Суммарная длительность противовирусной терапии.
4. 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 предполагается 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 (равное число с незлокачественными и злокачественными заболеваниями). В 2015 году (4 мес.) – 30 пациентов, в 2016 г. – 110 пациентов, в 2017 г. – 100 пациентов.

Расчет числа пациентов основан на цели демонстрации различия в кумулятивной частоте клинически значимой острой РТПХ в 30% по отношению к контрольной группе (исторический контроль) при принятом уровне ошибки  $\alpha=5\%$  и  $\beta=20\%$ . Число пациентов основано на рассчитанной потребности в ТГСК на население РФ. Группу сравнения представляют пациенты, которым проводилась длительная многокомпонентная фармакологическая иммуносупрессия.

## 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.

### Лабораторные исследования:

№ п/п	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
1	Аферез мононуклеаров	1
2	Процессинг трансплантата	1

Расчет объема 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	207,106
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	211,736
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической аprobации	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 аprobации	0,000
	<b>ИТОГО:</b>	<b>418,842</b>

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 240 пациентов составляет **100 522,080 тысяч рублей.**

*В том числе:*

2015 г. (30 пациентов) – **12 565,260 тысяч рублей;**  
 2016 г. (110 пациентов) – **46 072,620 тысяч рублей;**  
 2017 г. (100 пациентов) – **41 884,200 тысяч рублей.**

Подпись руководителя  
федеральной медицинской организации

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

«14» августа 2015 г.  
М.П.



А.Г. Румянцев

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

## Регистрационная карта пациента

Название протокола

Клиническое применение инфузий донорских лимфоцитов с предварительной селективной деплецией CD45RA+ позитивных лимфоцитов с целью профилактики оппортунистических инфекций 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
-----	---	---	---

	A	B	C
--	---	---	---

DR	DQ
----	----

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

препарат

препарат

Σдоза

Σдоза

Σдоза

препарат	Σдоза						
препарат	Σдоза						
Профилактика РТПХ							
Препарат	Сроки введения						
Исходы							
Приживление	дата	день от ТГСК					
	Лейкоциты						
	Тромбоциты						
Иммунореконституция	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			
	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  
Нет

Дата

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

Авторы протокола клинической аprobации метода «Клиническое применение инфузий донорских лимфоцитов с предварительной селективной деплецией CD45RA+ позитивных лимфоцитов с целью профилактики оппортунистических инфекций 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