

2018-30-2

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	<u>director@blood.ru, +7 (495) 612-63-91</u>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Использование трифункциональных алкилирующих соединений с целью повышения эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов гемобластомами с высоким риском поражения ЦНС
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	В протокол планируется включить 25 пациентов. В 2018 году – 5 пациентов, в 2019 г. – 10 пациентов, в 2020 г. – 10 пациентов.
	Приложение:	1. Протокол клинической апробации на 12 л. 2. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л. 3. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.

Руководитель организации

Генеральный директор Савченко В.Г.

(должность, Ф.И.О. и подпись)

" " февраля 2018 г.



**Протокол клинической апробации**

**«Использование трифункциональных алкилирующих соединений с целью повышения эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов гемобластозами с высоким риском поражения ЦНС»**

Идентификационный № \_\_\_\_\_  
Дата « 8 » февраля 2018 г.

**I. Паспортная часть**

**1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).** «Использование трифункциональных алкилирующих соединений с целью повышения эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов гемобластозами с высоким риском поражения ЦНС»

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации).** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 125167, г. Москва, проезд Новый Зыковский, д.4

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

- Савченко Валерий Григорьевич, генеральный директор.
- Паровичникова Елена Николаевна, заведующий отделом высокодозной химиотерапии, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга
- Кузьмина Лариса Анатольевна, заведующий отделением высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода.** Интенсивная полихимиотерапия (ПХТ) с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – высокоэффективный метод терапии больных из группы прогностически неблагоприятных гемобластозов. К их числу относятся острые лейкозы: миелоидные (ОМЛ), лимфобластные (ОЛЛ), лимфомы с поражением ЦНС и др. Однако, несмотря на несомненные успехи терапии, проблемой остаются изолированные экстрамедуллярные рецидивы, в том числе с поражением ЦНС, которые развиваются в посттрансплантационном периоде. По нашим данным экстрамедуллярные рецидивы после трансплантации аллогенного костного мозга развиваются в 9 % случаев. По литературным данным вероятность развития рецидива с поражением центральной нервной системы после алло-ТГСК составляет 13% для пациентов с острыми лимфобластными лейкозами, 2% - для пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Медиана времени до возникновения рецидива с поражением ЦНС составляет 10 мес для пациентов ОЛЛ, 5 мес – для ОМЛ. К факторам риска изолированного экстрамедуллярного рецидива, относят возраст пациентов менее 18 лет, лимфобластный, монобластный и миеломонобластный варианты лейкоза, наличие экстрамедуллярного поражения, в т.ч., ЦНС до алло-ТГСК, наличие некоторых хромосомных aberrаций, +8, t(9;22), t(8;21), t(15;17), inv (16) и др, а также выполнение алло-ТГСК у пациентов с резистентными формами заболеваниями и рецидивами заболевания в анамнезе. При проведении трансплантации от гаплоидентичного

родственного донора вероятность возникновения экстрамедуллярного рецидива составляет 5,6% при острых лимфобластных лейкозах, 2,4% - при ОМЛ. При возникновении экстрамедуллярного поражения существенно увеличивается риск развития костномозгового рецидива заболевания.

Существенной особенностью поражения ЦНС является ее расположение за «гематоэнцефалическим барьером» (ГЭБ), что затрудняет проникновение многих цитостатиков и снижает эффективность терапии. В настоящее время проводится постоянный поиск наиболее эффективных методов лечения и профилактики поражения ЦНС у пациентов гемобластозами с помощью эскалации доз, длительности введения и использования химиопрепаратов, проникающих через ГЭБ на этапе индукции и консолидации ремиссии, проведение интратекального введения препаратов, в том числе в посттрансплантационном периоде. Следствием такого подхода являются длительные периоды панцитопении, большое количество инфекционных осложнений, что может приводить к увеличению летальности пациентов с гемобластозами как на этапах индукции и консолидации, так и в посттрансплантационном периоде.

Поэтому использование современных алкилирующих цитостатиков с высокой способностью проникать через ГЭБ перед проведением трансплантации аллогенного костного мозга у пациентов с высоким риском возникновения рецидива с поражением ЦНС может позволить существенно улучшить результаты терапии. При этом стоит отметить,

Планируется проведение оценки эффективности и токсичности 2-этапной схемы подготовки к трансплантации алло-ТГСК с использованием тиотепы в дозе 10 мг/кг (суточная доза 5мг/кг) с дальнейшим проведением кондиционирования в режиме пониженной интенсивности или в миелоаблативном режиме в условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

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

Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых больных с гемобластозами крайне дорогостоящая технология. Согласно данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России более 30% взрослых пациентов в России трансплантируются вне ремиссии, а более 70% больных входят в группу высокого риска развития рецидива после алло-ТГСК, в т.ч., экстрамедуллярного с поражением ЦНС. При этом необходимо отметить, что такие рецидивы часто имеют резистентное течение.

Поэтому использование современных алкилирующих цитостатиков с высокой способностью проникать через ГЭБ перед проведением трансплантации аллогенного костного мозга у пациентов с высоким риском возникновения рецидива с поражением ЦНС может позволить существенно улучшить результаты терапии, что, в свою очередь, значимо снизит нагрузку на систему здравоохранения в будущем, а именно снизит количество пациентов, требующих дорогостоящей противорецидивной и сопроводительной терапии в условиях стационара.

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

Предлагаемая программа никогда не применялась в гематологических стационарах России.

*Радикальные отличия метода:*

Планируется применить 2-х этапную программу подготовки к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток для уменьшения токсичности и увеличения эффективности терапии. До проведения предтрансплантационного кондиционирования провести курс терапии препаратом тиотепы для санации опухолевого поражения ЦНС.

*Методы сравнения:*

Исторический контроль.

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

Основным теоретическим риском для больных гемобластозами является риск развития жизнеугрожающих осложнений при проведении 2 этапа терапии (алло-ТГСК) с использованием режима кондиционирования с применением бусульфана. К наиболее значимым осложнениям относятся инфекционные осложнения и веноокклюзионная болезнь, которая является проявлением токсичности бусульфана и циклофосфана. Частота их развития составляет от 10% до 30%. Осложнением применения тиотепы является кожная сыпь, которая развивается приблизительно в 4% 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) В.Г. Савченко, Л.С. Любимова ЕНП. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). Терапевтический архив 2007; 7: 30.

**Импакт-фактор - 0,743**

- 2) Кузьмина Л.А., Любимова Л.С., Менделеева Л.П., Желнова Е.И., Петинати Н.А., Богданов Р.Ф., Васильева В.А., Гапонова Т.В., Капланская И.Б., Костина И.Э., Шавлохов В.С., Грибанова Е.О., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н. Савченко ВГ. Экстрamedулярные рецидивы после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток и трансфузий лимфоцитов донора. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2011; 3 (4): 191–195.

**Импакт-фактор - 0,399**

- 3) Lee K-H, Lee J-H, Choi S-J, Lee J-H, Kim S, Seol M, et al. Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. Bone Marrow Transplant. 2003; 32 (8): 835–42.

**Импакт-фактор - 3.874**

- 4) Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, Buckner CD, Thomas ED. The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. Blood 1986; 67 (1): 195–9.

**Импакт-фактор - 13.164**

- 5) Harris AC, Kitko CL, Couriel DR, Braun TM, Choi SW, Magenau J, et al. Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. Haematologica 2013; 98 (2): 179–84.

**Импакт-фактор - 6.671**

- 6) Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, Reiffers J, Devergie A, Jouet JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-Cytosan versus Cytosan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. Blood 1992; 79 (10):

2578–82.

**Импакт-фактор - 13.164**

- 7) Mo X-D, Kong J, Zhao T, Xu L-P, Zhang X-H, Liu D-H, et al. Extramedullary Relapse of Acute Leukemia after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, Treatment, and Clinical Outcomes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; **20** (12): 2023–2028.

**Импакт-фактор – 4.704**

- 8) Eder S, Canaani J, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Arcese W, et al. Thioteпа-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society f. *Am. J. Hematol.* 2017; **92** (10): 997–1003.

**Импакт-фактор – 5,275**

- 9) Alimohamed N, Daly A, Owen C, Duggan P, Stewart DA. Upfront thioteпа, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for primary CNS lymphoma: a single centre experience. *Leuk. Lymphoma* 2012; **53** (5): 862–7.

**Импакт-фактор - 2.755**

**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 трансплантации алло-ТГСК у пациентов гемобластозами с высоким риском возникновения экстрамедуллярного рецидива, с поражением ЦНС, с использованием высоких доз тиотепа перед проведением кондиционирования в миелоаблативном режиме или пониженной интенсивности.

*Задачи:*

- 1) Оценить частоту возникновения экстрамедуллярных рецидивов с поражением ЦНС после алло-ТГСК после двухэтапной подготовки с использованием высоких доз тиотепа до проведения кондиционирования
- 2) Оценить общую и безрецидивную выживаемость в группе пациентов клинической апробации.
- 3) Оценить гематологическую и негематологическую токсичность двухэтапной подготовки к алло-ТГСК

**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 и репутация академических центров, разработавших методики предтрансплантационного кондиционирования перед ауто- и алло-ТГСК с использованием

препарата тиотепа свидетельствуют о высокой достоверности и обоснованности предварительных данных о применении указанной методики.

## **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) Общая выживаемость
- 2) Безрецидивная выживаемость
- 3) Частота экстрамедуллярных рецидивов с поражением ЦНС

*Дополнительные исследуемые параметры*

- 1) гематологическая и негематологическая токсичность

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

Перед проведением первого этапа подготовки к трансплантации алло-ТГСК с использованием высоких доз тиотепа проводится обследование для выявления нарушения функции внутренних органов (почечная или печеночная недостаточность, патология сердечно-сосудистой системы, коагулологические нарушения), исключаются жизнеугрожающие инфекции, требующие системной антибактериальной, противогрибковой, противовирусной терапии. При необходимости проводится коррекция.

С первого дня курса проводится профилактика инфекционных осложнений: прием противовирусных, антибактериальных и противогрибковых препаратов соответственно протоколу.

В сопроводительную терапию входят так же аллопуринол, омепразол, инфузионная терапия. Терапия осложнений проводится в соответствии с принятыми в клинике стандартами.

## **12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.**

<b>Первый этап подготовки к алло-ТГСК</b>				
<b>Препарат / манипуляции</b>	<b>Курсовая доза</b>	<b>Суточная доза</b>	<b>Дни введения</b>	<b>Порядок введения</b>
Обследование			1 день	
Установка ЦВК			2 день	
Тиотепа	10 мг/кг	5 мг/кг	3,4 дни	Инфузия за 2 часа
Аллопуринол	800 мг	400 мг	2,3,4 дни	перорально
Ондасентрон	72	24 мг	3,4,5 дни	

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

Продолжительность наблюдения пациентов, получивших терапию в рамках клинической апробации, составляет 3 и более лет от момента выполнения трансплантации.

**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. Регистрация состояния пациента и лабораторных данных до начала клинической апробации.

2. Регистрация событий (осложнения, рецидив, и т.д.).

#### **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 терапии.

- Наличие диагноза ОЛ или любого гемобластоза, при котором предполагается высокий риск развития экстрамедуллярного рецидива с поражением ЦНС

- Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя

**14. Критерии невключения пациентов.**

- Наличие других злокачественных новообразований
- Лучевая терапия в анамнезе
- Наличие жизнеугрожающих инфекций, полиорганной недостаточности
- Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.

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

Пациент исключается из исследования:

- 1) Отказ от продолжения терапии
- 2) Наличие жизнеугрожающих осложнений, полиорганной недостаточности
- 3) Решение врача

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 3-х лет.

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

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

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

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

*Форма оказания помощи:* плановая.

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

Проведение первой фазы подготовки к алло-ТГСК с использованием препарата тепадина (тиофосфамид)

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.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	МНН, способ введения	Частота приема	Продолжительность приема	Суммарная курсовая доза	Кратность
Алкилирующие средства	Тиотепа, в/в капельно	5мг/кг/сут	2 дня	10 мг/кг	1,0
Гипоурекемическое средство	Аллопуринол перорально	400 мг/сут	3 дня	800 мг	1,0
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол в/в или перорально	40 мг/сут	4 дня	160 мг	0,8
Противосудорожное средство	Леветирацетам перорально	500 мг/сут	4 дня	2000мг	1,0
Инфузионная терапия	Декстроза 5% в/в капельно	1000 мл/сут	4 дня	4000мл	1,0
Инфузионная терапия	Натрия хлорид 0,9% в/в капельно	2000 мл/сут	4 дня	8000 мл	1,0
Антикоагулянты	Гепарин натрия в/в капельно	12 000Е д/сут	4 дня	48 000 Ед	1,0
Петлевой диуретик	Фуросемид в/в струйно	1 р/сутки 60 мг	4 дня	240 мг	1,0
Инфузионная терапия	Калия хлорид 4% в/в капельно	В течение 24 часов 50 мл	4 дня	200 мл	1,0
Противорвотный препарат	Ондасетрон в/в капельно	24 мг/сут	3 дня	72 мг	1,0
Противогрибковый препарат	Флуконазол перорально	200 мг/сут	4 дня	800 мг	1,0
Противовирусный препарат	Валацикловир перорально	500 мг/сут	4 дня	2000 мг	1,0
Фторхинолоны (а/б препарат)	Ципрофлоксацин перорально	500 мг/сут	4 дня	2000 мг	1,0
Цефалоспорины	Сульбактам/цефоперазон в/в капельно	8 гр/сут	4 дня	32 г	0,2
Аминогликозиды	Амикацин в/в струйно	1 г/сут	4 дня	4 г	0,1
Карбопенемы	Меропенем в/в капельно	3 г/сутки	4 дня	12 гр	0,1
Гликопептиды	Ванкомицин в/в капельно	1г/сут	4 дня	4 г	0,1



Компоненты крови	Эритроцитарная взвесь	1 доза	1 день	1 доза	0,1
	Тромбоконцентрат	1 тер.доза	1 день	8 доз	0,1

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности.

1. Общая выживаемость
2. Безрецидивная выживаемость
3. Частота возникновения рецидивов с поражением ЦНС

### 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. Общая выживаемость (срок оценки: через 1, 3, 6, 12, 24, 36 мес).
2. Безрецидивная выживаемость (срок оценки: через 1, 3, 6, 12, 24, 36 мес).
3. Частота возникновения экстрамедуллярных рецидивов с поражением ЦНС ( в течение 3 лет).

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

## VIII. Статистика

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

Общая и безрецидивная выживаемость будут рассчитаны по методу Каплан-Мейера. Достоверным результатом принимается различия между группами сравнения при  $p < 0,05$ .

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

В опытную группу планируется включить 25 пациентов за 3-летний период исследования: 2018 – 5 человек, 2019 – 10 человек и 2020 – 10 человек с учётом частоты поступления (за предыдущий период) в НМИЦ гематологии пациентов с гемобластомами с высоким риском развития экстрамедуллярного рецидива заболевания после алло-ТГСК. В исследование будут включены все пациенты, удовлетворяющие критериям включения. В качестве конечной точки исследования выбраны безрецидивная выживаемость (основная целевая функция), общая выживаемость, а также частота развития экстрамедуллярных рецидивов с поражением ЦНС после алло-ТГСК.

## 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 апробации 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 апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в России в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в России 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.**

№ п/п	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
1	Катетеризация центральной вены (со стоимостью катетера)	1
2	Внутривенное введение	20
3	Цитологическое исследование пунктата костного мозга (отпечатков трепанобиоптата)	0,5
4	Общий (клинический) анализ крови (+ретикулоциты)	1
5	Биохимическое исследование крови - Общий белок сыворотки крови - Альбумин сыворотки крови - Глобулин сыворотки крови - А/Г соотношение - Липаза сыворотки крови - Мочевина сыворотки крови - Креатинин сыворотки крови - Холестерин общий сыворотки - Кальций общий сыворотки крови - Калий сыворотки крови - Натрий сыворотки крови - Билирубин общий сыворотки крови - Билирубин не прямой сыворотки крови - Билирубин прямой (связанный) сыворотки крови - Гамма-глутаминтранспептидаза (Гамма ГТп) сыворотки крови - Щелочная фосфатаза сыворотки крови - Аспаратаминотрансфераза (АСТ) сыворотки крови - Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови - Панкреатическая амилаза (РАМ) сыворотки крови - Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки крови - Мочевая кислота сыворотки крови	1

	- Глюкоза венозной крови	
6	Коагулограмма - АЧТВ - МНО - фибриноген - тромбиновое время	1
7	Трепанобиопсия	0,5
8	Цитогенетическое исследование крови, клеток костного мозга методом дифференциальной окраски хромосом	0,1
9	Вирус иммунодефицита человека, определение антигена/антител комбинированным тестом	0,5
10	Гепатиты В, С и сифилис - Серологическая диагностика сифилиса (метод ИФА) - Вирус гепатита В, определение антител к HBs- антигену (анти-HBs) - Вирус гепатита В, определение антител к HB-core антигену (анти-HBcore) - Вирус гепатита С, определение суммарных антител	0,5
11	ПЦР Гепатитов -Вирус гепатита В (HBV), качественное определение ДНК (DNA-HBV) -Вирус гепатита С (HCV), качественное определение РНК (RNA-HCV)	0,5
12	Дополнительные маркеры гепатита В - Вирус гепатита В, определение HBs-антигена (HBsAg) - Вирус гепатита В, определение HBe-антигена (HBeAg) - Вирус гепатита В, определение антител к HB-core антигену (анти-HBcore) - Вирус гепатита В, определение антител к HB-core антигену класса IgM (анти-Hbcore IgM) - Вирус гепатита В, определение антител к HBs- антигену (анти-HBs) - Вирус гепатита В, определение антител к HBe- антигену (анти-HBe)	0,5
13	Цитомегаловирус (CMV), количественное определение концентрации ДНК в биологическом материале (DNA-CMV кол.) Вирус Эпштейна-Барр (EBV), количественное определение концентрации ДНК в биологическом материале (DNA-EBV кол.) Вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6), количественное определение концентрации ДНК в биологическом материале (DNA-HHV 6 кол.)	0,5
14	Общий анализ мочи	1

15	Электрокардиография	1
16	Компьютерная томография органов грудной клетки	0,5
17	Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастным усилением	0,5
18	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	0,5
19	Мониторинг химеризма	0,5
20	Мониторинг МРБ	0,5
21	Статистическая обработка данных	1
22	Ведение индивидуальной регистрационной карты	1

### Пребывание пациента в стационаре

№ п/п	Наименование	Продолжительность, дни
1	Длительность пребывания в отделении ТКМ	5

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	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	51, 16
2	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	1 425, 45

3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
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)	25, 24
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	15, 142
	<b>ИТОГО:</b>	<b>1 501, 85</b>

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 25 пациентов составляет **37546,25 тысяч рублей.**

*В том числе:*

2018 г. (5 пациентов) – **7509,25 тысяч рублей.**

2019 г. (10 пациентов) – **15018,5 тысяч рублей.**

2020 г. (10 пациентов) – **15018,5 тысяч рублей.**

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России  
Академик РАН

« 8 » февраля 2018 г.

М.П.



В.Ф. Савченко

**Регистрационная карта пациента**

Название протокола

Использование трифункциональных алкилирующих соединений с целью повышения эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов гемобластозами с высоким риском поражения ЦНС

Персональные данные

--	--

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

Трансплантат

Источник трансплантата

--

Дата острой РТПХ (2-4 ст.)

Да	
Нет	

Дата хронической РТПХ

Да	
Нет	

Рецидив

Дата

Локализация

Смерть

Да

Дата

Нет

Дата последнего контакта

Дата

2018-30-2

## Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Использование трифункциональных алкилирующих соединений с целью повышения эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов гемобластозами с высоким риском поражения ЦНС», представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрав России»  
Академик РАН, профессор



В.Г. Савченко