

№ 2019-47-13

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел +7 (495) 612-21-23 факс +7 (495) 612-42-52 E-mail: <a href="mailto:director@blood.ru">director@blood.ru</a>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Терапия гипофункции трансплантата селектированными донорскими CD34+ клетками у взрослых больных гемобластозами с гипофункцией трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 11 пациентов, в том числе: в 2019 г. – 1 пациент, в 2020 г. – 5 пациентов, в 2021 г. - 5 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 14 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор

« \_\_\_\_ » февраля 2019 г.



Савченко В. Г.  
(Ф.И.О.)

N 2019-47-13

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

Идентификационный N \_\_\_\_\_  
Дата « » февраля 2019 г.

**I. Паспортная часть**

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

Терапия гипофункции трансплантата селективными донорскими CD34<sup>+</sup>-клетками у взрослых больных гемобластозами с гипофункцией трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

**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, Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4

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

- Паровичникова Е.Н. – руководитель научно-клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга отдела
- Кузьмина Л.А. – заведующая отделением научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга
- Дроков М.Ю. – руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода.**

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным методом излечения большинства гемобластозов [1]. В настоящее время хорошо известно, что в основе совместимости между донором и реципиентом лежит совместимость по системе HLA (человеческий лейкоцитарный антиген или система тканевой совместимости человека) [2]. Развитие иммунологических реакций с

участием «избыточного» количества аллореактивных антител приводит к тяжелым аллоиммунным осложнениям (отторжение трансплантата или тяжелая острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)) [3]. В связи с этим, первые алло-ТГСК выполнялись от родственных HLA-полностью совместимых доноров. Однако возможность использования HLA-идентичных сиблингов для проведения алло-ТГСК ограничена. Так, не более 30% от всех больных острыми лейкозами имеют возможность для алло-ТГСК от родственного донора [4]. Выполнение алло-ТГСК от неродственных полностью-совместимых доноров также ограничено рядом факторов: этническим разнообразием и генетической гетерогенностью пациентов и потенциальных доноров, в ряде случаев необходимостью быстрого выполнения алло-ТГСК, высокой стоимостью самого поиска и подбора донора [5]. В связи с этим, в настоящее время в широкую практику вошло проведение алло-ТГСК от частично-совместимых родственных/неродственных доноров, а также от родственных гаплоидентичных доноров [6,7,8].

Гипофункция трансплантата является одним из осложнений раннего посттрансплантационного периода, которое сопряжено с высокой летальностью, и составляет порядка 30% случаев. Данное осложнение характеризуется как минимум двухлинейной цитопенией и/или зависимостью от трансфузионной терапии в условиях сохраняющегося 100% донорского кроветворения, отсутствия рецидива основного заболевания и РТПХ [9,10].

На сегодняшний день возможными терапевтическими подходами у больных с гипофункцией трансплантата являются использование гранулоцитарного колоний-стимулирующего фактора роста (Г-КСФ), эритропоэтина, тромбопоэтина, выполнение повторной трансплантации от того же или другого донора. Однако, если использование различных стимулирующих факторов сопряжено с длительным ответом на данную терапию и зачастую неэффективностью данного метода, то выполнение повторной алло-ТГСК – с высокой суммарной токсичностью и высокой трансплантационной летальностью [11,12].

Предлагаемый нами метод заключается в использовании селективированных донорских CD34<sup>+</sup> клеток-предшественников у взрослых пациентов (**старше 18 лет**) после алло-ТГСК с гипофункцией трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (**Z94.84**). Данный клеточный продукт получается путем высокоактивной магнитной сепарации клеток донора (продукта лейкоцифереза). Введение селективных CD34<sup>+</sup> клеток приводит к стимуляции донорского гемопоэза у реципиента, при этом не увеличивает риски развития острой РТПХ, в виду отсутствия субпопуляции CD3<sup>+</sup> Т-клеток в клеточном продукте.

**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 является крайне дорогостоящей технологией. Гипофункция трансплантата приводит к удлинению сроков госпитализации, множественным инфекционным осложнениям, что, в свою очередь, требует дополнительных затрат на проведение массивной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии, а также постоянной трансфузионной терапии компонентами донорской крови.

Согласно данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ результаты повторных алло-ТГСК, которые выполняются в связи с несостоятельностью трансплантата, остаются неудовлетворительными. Так, общая выживаемость (ОВ) пациентов после повторной алло-ТГСК составляет порядка 40% с медианой 20 месяцев, а бессобытийная выживаемость – порядка 30% с медианой в 16,8 месяцев. При этом в большинстве случаев повторная трансплантация в короткие сроки (менее 6 месяцев после первой алло-ТГСК) выполняется по жизненным показаниям и зачастую на фоне жизнеугрожающих инфекционных осложнений. В свою очередь, проведение повторной алло-ТГСК сопряжена с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений, которые обусловлены необходимостью проведения повторного предтрансплантационного кондиционирования на фоне тяжелого соматического статуса пациента. С этим связана и высокая летальность больных - около 60%, и преимущественно в ранние сроки (первые 100 дней) после повторной алло-ТГСК [13].

Проведение терапии селектированными CD34<sup>+</sup>-клетками донора позволит значительно сократить частоту тяжелых инфекционных осложнений и зависимость от трансфузионной терапии, снизить общую токсическую нагрузку, а также сократит сроки госпитализации у пациентов после алло-ТГСК с гипофункцией трансплантата. Кроме того, восстановление полноценного донорского кроветворения в ранние сроки позволит обеспечить полноценный противоопухолевый ответ, что значительно улучшит показатели выживаемости данной группы пациентов (и позволит фактически не «потерять» затраченные на проведения алло-ТГСК средства).

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

Согласно литературным данным ответ на терапию донорскими селектированными CD34<sup>+</sup> клетками у пациентов с гипофункцией трансплантата составляет порядка 60-70% в течение первых 4 недель и достигает 80% в течение первых 8 недель от момента введения. 3-летняя общая выживаемость составляет порядка 70-80%, а риск развития острой РТПХ не превышает 10% [9,10].

Введение донорских селектированных CD34<sup>+</sup> клеток взрослым пациентам после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с гипофункцией трансплантата является новым методом терапии при несостоятельности кроветворения в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов с угрозой отторжения трансплантата. В РФ в настоящее

время метод не применяется в связи его новизной, что и требует проведения клинической апробации. В настоящее время терапией выбора у таких больных остается выполнение повторной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от того же или другого донора, что сопряжено с крайне высокими рисками развития жизнеугрожающих осложнений и высокой смертностью.

Новизна предлагаемого метода заключается в использовании селектированных донорских CD34+ клеток, которые вводятся внутривенно взрослому пациенту после алло-ТГСК с гипофункцией трансплантата. Использование селектированных CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников обеспечивает восстановление полноценного донорского кроветворения и, вместе с тем, не увеличивает риски развития острой реакции «трансплантат против хозяина».

Преимуществами нового метода по сравнению с выполнением повторной трансплантацией являются: отсутствие повторного предтрансплантационного кондиционирования, быстрота проведения, более раннее восстановление донорского кроветворения, снижение инфекционных осложнений и зависимости от трансфузионной терапии компонентами крови, обеспечение адекватного противоопухолевого контроля и улучшение результатов выживаемости пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

#### **7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов и прогнозируемых осложнений.**

Известным теоретическим риском для реципиентов донорских селектированных CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников является развитие острой реакции «трансплантат против хозяина». Однако согласно литературным данным, частота данного осложнения не превышает 10% [9,10].

#### **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. Thomas, E.D. (2000) Bone Marrow Transplantation: a Historical Review. *Medicina, Ribeir,,o Preto*, 36, 209–18.

Импакт-фактор: 3,874

2. Giorgio Silvestri. Memories of Jean Dausset. A pioneering scientist in medical ethics. *Blood Transfus.* 2010 Apr; 8(2): 130–131. doi: 10.2450/2010.0143-09

Импакт-фактор: 2,138

3. Trivedi VB, Dave AP, Dave JM, Patel BC. Human leukocyte antigen and its role in transplantation biology. *Transplant Proc.* 2007 Apr;39(3):688-93. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.01.066

Импакт-фактор: 0,806

4. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER, et al. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med* 1980;303:565–7. DOI: 10.1056/NEJM198009043031007

Импакт-фактор: 79,258

5. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res.* 2016 Nov 15;76(22):6445-6451. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1311.

Импакт-фактор: 9,130

6. O'Donnell, P.V., Luznik, L., Jones, R.J. et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 377–386

Импакт-фактор: 4,484

7. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolaños-Meade J, Borrello I, Powell JD, Harrington E, Warnock S, Flowers M, Brodsky RA, Sandmaier BM, Storb RF, Jones RJ, Fuchs EJ. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jun;14(6):641-50. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005

Импакт-фактор: 4,484

8. Kasamon, Y.L., Luznik, L., Leffell, M.S. et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 482–489

Импакт-фактор: 4,484

9. Stasia A, Ghiso A, Galaverna F, Raiola AM, Gualandi F, Luchetti S, Pozzi S, Varaldo R, Lamparelli T, Bregante S, Van Lint MT, di Grazia C, Bacigalupo A. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Sep;20(9):1440-3. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.016.

Импакт-фактор: 4,484

10. Mainardi C, Ebinger M, Enkel S, Feuchtinger T, Teltschik HM, Eyrich M, Schumm M, Rabsteyn A, Schlegel P, Seitz C, Schwarze CP, Müller I, Greil J, Bader P, Schlegel PG, Martin D, Holzer U, Döring M, Handgretinger R, Lang P. CD34+ selected stem cell boosts can improve poor graft function after paediatric allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2018 Jan;180(1):90-99. doi: 10.1111/bjh.15012.

Импакт-фактор: 5,128

11. Bittencourt H, Rocha V, Filion A, Ionescu I, Herr AL, Garnier F, Ades L, Esperou H, Devergie A, Ribaud P, Socie G, Gluckman E. Granulocyte colony-stimulating factor for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation: 3 days of G-CSF identifies long-term responders. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Sep;36(5):431-5. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705072

Импакт-фактор: 4,497

12. Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringdén O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. Clin Transplant. 2011 Jan-Feb;25(1):E68-76. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01324.x.

Импакт-фактор: 1,518

13. Konova Z., Kuzmina L., Drovkov M., Vasilyeva V., Dubnyak D., Koroleva O., Mikhalcova E., Popova N., Parovichnikova E., Savchenko V. THE ROLE OF TIME GAP BETWEEN FIRST AND SECOND ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATIONS AND THE EFFECT OF DONOR CHANGE IN SECOND TRANSPLANT OUTCOMES IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES. Bone Marrow Transplantation. 2017. Т. 52. № S1. С. S511-S512.

Импакт-фактор: 4,497

### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

В клинике ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проводится трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток и лечение посттрансплантационных осложнений взрослым пациентам старше 18 лет с заболеваниями системы крови. За 2018 год было выполнено 84 трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток.

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

### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

**Цель** - оценка клиническо-экономической эффективности терапии селектированными донорскими CD34+ гемопоэтическими клетками у взрослых больных гемобластозами с гипофункцией трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со второй трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

#### **Задачи:**

1. Сравнительная оценка эффективности данного метода
2. Сравнительная оценка безопасности методов
3. Оценка показателей общей выживаемости пациентов, включенных в клиническую апробацию.
4. Анализ затрат на сравниваемые методы лечения

## **IV. Дизайн клинической апробации**

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

Данная методика показала свою эффективность и безопасность во многих исследованиях [9,10]. Кроме того, использование данной методики является целесообразным в виду худших результатов альтернативных методов, которые ранее применялись в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

[13].

**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) Эффективность терапии селектированными донорскими CD34+ гемопоэтическими клетками у взрослых больных гемобластозами с гипофункцией трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

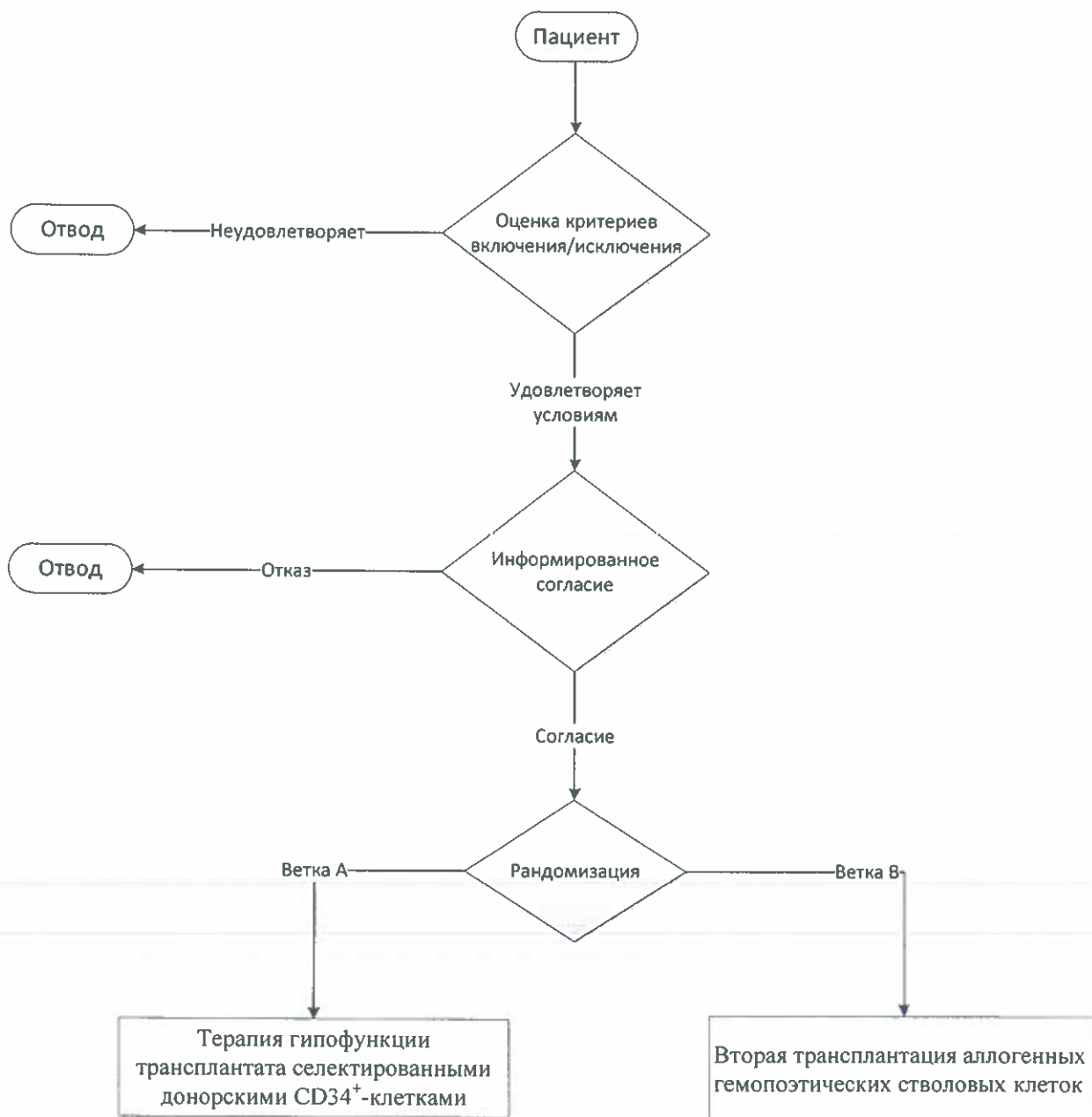
2) Сравнение общей выживаемости пациентов в рамках клинической апробации (Ветка А) и пациентов которым была выполнена вторая трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (Ветка В) (1 год и 3 года).

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

В день скрининга проводится полное обследование (осмотр, исследование периферической крови), а также подписывается информированное согласие. На следующий день проводится внутривенная инфузия селектированных донорских CD34+ клеток (Табл. 1).

**Табл. 1: Схема клинической апробации**





Исследование	Скрининг и лабораторные исследования	Введение селективных CD34+ донорских клеток
Критерии включения/ не включения	X	
Информированное согласие	X	
Внутривенно введение CD34+ клеток		X
Терапия инфекционных осложнений и другая сопроводительная терапия	X	X
Физикальное обследование	X	X
Лабораторные исследования	X	
Инструментальные исследования	X	

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

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

Продолжительность наблюдения пациентов в рамках клинической апробации, не ограничено и составляет не менее 5 лет от момента выполнения трансплантации. Продолжительность участия в протоколе апробации составляет 6 месяцев и далее – в зависимости от клинической картины.

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

- Регистрация состояния пациента и лабораторных данных до начала клинической апробации
- Регистрация событий (ответа на терапию, развитие РТПХ и т.д.).

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

#### **13. Критерии включения пациентов.**

В исследование включаются пациенты обоих полов, удовлетворяющие следующим критериям:

- Возраст старше 18 лет
- Пациенты с гипофункцией трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (Z94.84)
- Пациент может быть зависим от трансфузионной терапии компонентами крови
- У пациента на момент включения могут быть контролируемые инфекционные процессы (бактериальная, вирусная и грибковая инфекция – прежде всего пневмонии) (J12, J15, J17.2, J18)

#### **14. Критерии невключения пациентов.**

- Отсутствие добровольного информированного согласия;
- Возраст младше 18 лет (категория - дети);
- Женщины в период беременности, родов;
- Женщины в период грудного вскармливания;
- Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту;
- Лица, страдающих психическими расстройствами;
- Лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо

административного ареста.

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

- При отзыве добровольного информированного согласия.
- При развитии «неконтролируемой» тяжелой бактериальной, вирусной или грибковой инфекции.
- Наблюдение за пациентами, исключенными из исследования, не ограничено.

**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: стационара

Форма оказания помощи: плановая.

В клиническую апробацию будут включены пациенты, после выполнения ТГСК и удовлетворяющие критериям включения.

**17. Перечень медицинских услуг**

№	Наименование услуг	Цена	Кратность	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Внутривенное введение препарата	510	20	10 200	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2	Общий (клинический) анализ крови (+ретикулоциты)	1050	1	1050	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
3	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 - Глюкоза венозной крови	5850	1	5850	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
4	Коагулограмма - АЧТВ - МНО - фибриноген - тромбиновое время	660	1	660	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
5	Определение содержания биологически-активных веществ с	6 000	1	6 000	Прейскурант ФГБУ

	использованием СВА-технологии методом проточной цитофлуориметрии. Иммунофенотипическое определение цитокинов в биологических средах у пациентов после аллотГСК				«НМИЦ гематологии» МЗ РФ
6	Электрокардиография	1070	1	1070	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
7	Компьютерная томография органов грудной клетки	5800	0,3	1740	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
8	Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастным усилением	14350	0,3	4305	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
9	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	4040	0,3	1212	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
10	Общий анализ мочи	700	1	700	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
11	Лейкоцитаферез (Аферез мононуклеаров (СКК))	44 800	1	44 800	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

**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.**

**Расчетная стоимость лекарственных препаратов на госпитализацию:**

№	МНН	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единица измерения	Кратность применения (по курсовой дозе)	Общая стоимость, руб. с учетом НДС	Источник сведений о стоимости
1	Циклоспорин	300	600	мг	0,9	915,5	Государственный реестр предельных отпускных цен
2	Цефоперазон+[Сульбактам]	8000	16000	мг	0,4	1038,04	Государственный реестр предельных отпускных цен
3	Меропенем	3000	6000	мг	0,2	1056	Государственный реестр предельных отпускных цен
4	Амикацин	1000	2000	мг	0,2	21,48	Государственный реестр предельных отпускных цен
5	Ванкомицин	2000	4000	мг	0,2	429,44	Государственный реестр предельных отпускных цен
6	Даптомицин	1000	2000	мг	0,2	4752	Государственный реестр предельных отпускных цен
7	Линезолид	1200	2400	мг	0,2	1279,26	Государственный реестр предельных отпускных цен
8	Колистиметат натрия	9000000	18000000	Ед	0,1	2772	Государственный реестр предельных отпускных цен

9	Левифлоксацин	500	1000	мг	0,3	277,2	Государственный реестр предельных отпускных цен
10	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]	7200	14400	мг	0,2	214,38	Государственный реестр предельных отпускных цен
11	Каспофунгин	50	100	мг	0,7	25065,04	Государственный реестр предельных отпускных цен
12	Анидулафунгин	100	200	мг	0,1	4448,18	Государственный реестр предельных отпускных цен
13	Микафунгин	100	200	мг	0,1	4855,58	Государственный реестр предельных отпускных цен
14	Амфотерицин В [липидный комплекс]	500	1000	мг	0,1	35829,2	Государственный реестр предельных отпускных цен
15	Вориконазол	400	800	мг	0,1	2146,64	Государственный реестр предельных отпускных цен
16	Валганцикловир	1000	2000	мг	0,4	2427,12	Государственный реестр предельных отпускных цен
17	Ацикловир	1500	3000	мг	0,4	780,84	Государственный реестр предельных отпускных цен
18	Омепразол	80	160	мг	0,9	852,3	Государственный реестр предельных отпускных цен
19	Кальция глюконат	1000	2000	мг	0,7	231	Государственный реестр предельных отпускных цен
20	Натрия хлорид	3500	7000	Мл	0,95	314,52	Государственный реестр предельных отпускных цен
21	Калия хлорид	200	400	Мл	0,95	153,88	Государственный реестр предельных отпускных цен
22	Магния сульфат	20	40	мл	0,95	76,24	Государственный реестр предельных отпускных цен
23	Ганцикловир	1000	2000	мг	0,6	3640,7	Государственный реестр предельных отпускных цен
Итого:						93576,54	Государственный реестр предельных отпускных цен

## Расчетная стоимость используемых биологических материалов

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел. (кратность применения от 0 до 1, где 1 – 100%)	Общая стоимость, руб. (произведение последних 2 столбцов)	Источник сведений о стоимости
	CD34+ селекция	1 140 690	1	1 140 690	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
	Трансфузия отмытых эритроцитов, 1 доза	20 900	0,9	18810	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
	Трансфузия тромбоцитов, полученных методом афереза, 2 тер.доза	63 800	0,9	57420	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

## VII. Оценка эффективности метода

### 19. Перечень показателей эффективности.

- Клинический ответ оценивается по восстановлению кроветворения

(лейкоциты  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $>30 \times 10^9/\text{л}$  без зависимости от трансфузионной терапии, гемоглобин  $> 70\text{г/л}$  без зависимости от трансфузионной терапии)

- Общая выживаемость.
- Безрецидивная выживаемость.

**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:

- Общая выживаемость
- Безрецидивная выживаемость

**VIII. Статистика**

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

Планируется проведение рандомизации с помощью ПО «QuickCalcs» <https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>

- Ветка А – клиническая апробация
- Ветка Б – вторая трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Учитывая, тот факт, что данное осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток встречается лишь в 20,2% от общего числа трансплантаций подсчет статистической мощности в рутинной практике научных исследований по этой тематике не применяется (за исключением случаев междунациональных многоцентровых исследований).

Оценка клинического ответа – восстановление кроветворения, и сравнение с группой лучшей доступной терапией будет проводиться с использованием методов описательной статистики. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 будет использован точный тест Фишера. Оценка общей выживаемости (1 год и 3 года) будет производиться методом анализа выживаемости Каплан-Мейера. Уровень статистической значимости ниже 0,05 будет рассматриваться значимым.

**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.**

За 2018 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ было выполнено 84 трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток из них 17 (20,2%) были выполнены в качестве терапии гипофункции/отторжения. Планируемое количество пациентов, которых можно включить в КА (ветка А) составит – 5 человек в год.

Учитывая, тот факт, что данное осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток встречается лишь в 20,2% от общего числа трансплантаций подсчет статистической мощности в рутинной практике научных исследований по этой тематике не применяется (за исключением случаев международных многоцентровых исследований).

Планируется включить 11 пациентов за 3 года клинической апробации (ветка А). В 2019 году планируется включить 1 пациента, в 2020-5 пациентов, в 2021 -5 пациентов.

Процедура учета пациентов и всех значимых параметров будет проводиться на базе конфигурации 1С:Гематология, разработанной на базе сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

#### **IX. Объем финансовых затрат**

##### **24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

Расчет объёма 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.

**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 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:**

**Пребывание пациента в стационаре на госпитализацию**

№ п/п	Наименование	Продолжительность, дни
1	Длительность пребывания в отделении трансплантации костного мозга (круглосуточный стационар)	2



**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	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	237,30
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	936,50
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	12,70
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)	218,50
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	94,92
	<b>ИТОГО:</b>	1 405,00

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 11 пациентов составляет **15455 тысяч рублей.**

*В том числе:*

- 2019 г. (1 пациент) – **1405 тысяч рублей;**
- 2020 г. (5 пациентов) – **7025 тысяч рублей;**
- 2021 г. (5 пациентов) – **7025 тысяч рублей;**

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России



**В.Г. Савченко**

Академик РАН

« 20 » февраль 2019 г.



Регистрационная карта пациента

Название протокола

Терапия гипофункции трансплантата селективными донорскими CD34+ клетками у взрослых больных гемобластозами с гипофункцией трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Персональные данные ID МИС ФГБУ НМИЦ гемат.

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 острая РТПХ (2-4 ст.) Да Нет

Дата хронической РТПХ Да Нет

Рецидив Дата Локализация

Смерть Да Нет Дата

Дата последнего контакта Дата

N 2019-47-13

## Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Терапия гипофункции трансплантата селектированными донорскими CD34+-клетками у взрослых больных гемобластозами с гипофункцией трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор,  
академик РАН, профессор



В.Г. Савченко

«\_\_» февраля 2019