

N 2019-47-48

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной и образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д.4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Телефон (495)612-61-12, факс (495) 612-62-12, director@blood.ru
4.	Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Повышение эффективности и снижение токсичности лечения больных с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, не подлежащих интенсивной химиотерапии, за счет применения ингибитора bcl-2 с гипометилирующим агентом
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 40 пациента. 2019г. – 8 пациентов; 2020г. – 16 пациентов; 2021г. – 16 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 16 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор

«___» февраля 2019 г.



Савченко В. Г.
(Ф.И.О.)

N 2019-47-18

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

«Повышение эффективности и снижение токсичности лечения больных с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, не подлежащих интенсивной химиотерапии, за счет применения ингибитора bcl-2 с гипометилирующим агентом»

Идентификационный № _____
Дата « » февраля 2019 г.

I. Паспортная часть

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

«Повышение эффективности и снижение токсичности лечения больных с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, не подлежащих интенсивной химиотерапии, за счет применения ингибитора bcl-2 с гипометилирующим агентом»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации).

ФГБУ « НМИЦ гематологии» Минздрава России. Адрес: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 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, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга.
- Троицкая Вера Витальевна, заведующий отделением ХТГБ и ДК.
- Кохно Алина Владимировна, вед.н.с., сектор клинических исследований и рекомендаций.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Проведение стандартной полихимиотерапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ: С92.0; С92.5; С92.8; С93.0) по программе «7+3» в большинстве случаев сопровождается развитием миелотоксического

агранулоцитоза, тяжелыми инфекционными осложнениями, которые в 10% случаев приводят к летальному исходу по данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Однако, по данным из регионов РФ летальность в период проведения индукционной терапии составляет от 20 до 40%. Данный вид терапии невозможно реализовать ряду больных, особенно старше 60-65 лет, и больным с тяжелым коморбидным статусом (ECOG>3), вне зависимости от возраста. Аналогичные проблемы возникают и с проведением стандартной полихимиотерапии (ПХТ) у больных ОМЛ, с трансформацией из МДС и вторичными ОМЛ, после ранее проведенной ПХТ. Во всех случаях проведение терапии гипометилирующими препаратами (децитабин или азацитидин) сопровождается меньшей частотой инфекционных осложнений, однако вероятность достижения полных клинико-гематологических ремиссий не превышает 25-30% и время достижения положительного ответа в среднем составляет 3,5-4,3 месяца. Проведение сочетанной терапии ингибитором bcl-2 (венетоклакс) в сочетании с гипометилирующими препаратами (децитабин, азацитидин) позволяет увеличить частоту достижений полных ремиссий свыше 70%, в том числе и в группе неблагоприятного цитогенетического прогноза, при этом срок достижения существенно сокращается до 1,2 мес.

Предлагаемый метод включает в себя проведение гипометилирующей терапии в стандартном режиме азацитидин-7 дней в сочетании с приемом ингибитора bcl-2 в течение 28 дней.

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

Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим:

Терапия ОМЛ пожилых людей или пациентов с тяжелым коморбидным статусом, вне зависимости от возраста, а так же ОМЛ с миелодисплазией или ОМЛ из МДС или МДС/МПЗ, «вторичных» ОМЛ достаточно высокочатратная технология. Больные МДС старше 60 лет составляют более 50%, так же как больные ОМЛ. Высокая частота развития инфекционных и геморрагических осложнений у этой категории больных затрудняет проведение программной терапии и, тем самым, ухудшает общий прогноз.

Задачей терапии этих больных является не только достижение полной клинико-гематологической ремиссии, с минимизацией токсичности, но и увеличение продолжительности жизни, с сохранением ее качества.

Предполагаемый метод терапии поможет достигнуть ремиссии заболевания у больных ОМЛ более, чем в 70%, в более короткие сроки и без избыточной токсичности, а так же на более длительный период (свыше 2 лет).

Предполагаемый метод лечения после клинической апробации можно будет включить в Национальные клинические рекомендации по лечению ОМЛ, и использовать в гематологических стационарах Российской Федерации.

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

Предполагаемый метод является одним из новейших подходов в лечении ОМЛ, т.к. основывается на разнонаправленном сочетанном воздействии на бластные (опухолевые) клетки, что существенно увеличивает эффективность терапии.

Радикальные отличия метода:

- Прием ингибитора *bcl-2* (венетоклакс) в сочетании с курсом азациитидина

Методы сравнения:

- группа исторического контроля.

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

Известными рисками для пациентов при проведении курса сочетанной терапии азациитидина с ингибитором *bcl-2* (венетоклакс) является: развитие тошноты и рвоты, требующих введения противорвотных препаратов; развитие миелотоксического агранулоцитоза (МТА), с инфекционными осложнениями, которые потребуют проведения антибиотической терапии, противовирусной и противогрибковой терапии; развитие анемии и тромбоцитопении, требующих проведения заместительной терапии компонентами крови; развитие электролитных нарушений. Частота развития этих осложнений сопоставима с развитием этих же осложнений после стандартной ХТ. Так же ожидаемый риск- дальнейшее прогрессирование заболевания и резистентность к проводимой ХТ. В 10-20% случаев выше перечисленные осложнения могут привести к летальному исходу.

8. Литературные источники:

1. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Di Nardo C., Pratz K., Pullarkat V., et al. Blood 2019, 133:7-17; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752>
Импакт-фактор: 15,132
2. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Di Nardo C., Pratz K., Letai A., et al. Lancet Oncol. 2018;19:216-28.
Импакт-фактор: 36,418
3. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Aldoss I., Yang D., Aribi A., et al. Haematologica 2018, 103: e404-e407; **Doi:10.3324/haematol.2018.188094**
Импакт-фактор: 9,09

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 – добиться значимого увеличения достижения и продолжительности полных ремиссий у больных с впервые выявленным ОМЛ в результате сочетанного применения ингибитора bcl-2 и азациитидина.

Задачи:

- 1) Оценить общую эффективность после 2 курсов терапии
- 2) Оценить частоту, сроки достижения полных ремиссий и их продолжительность в апробируемой группе.
- 3) Оценить общую выживаемость в группе пациентов клинической апробации, в течение 1 и 2 лет.

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

Сочетанное применение ингибитора bcl-2 (венетоклакс) и азациитидина достоверно увеличивает процент достижения полной клинико-гематологических ремиссия с 25-30% до 60-70 %. При этом медиана продолжительности полных ремиссий и общей выживаемости у больных ОМЛ в течение 24 месяцев не достигнута. Время достижения полной клинико-гематологической ремиссии сокращается с 4,2 мес. до 1,2 мес., что оказывает влияние на дальнейшую переносимость курсов, в виде снижения частоты развития инфекционных и геморрагических осложнений, что позволяет проводить курсы консолидации ремиссии и поддерживающей терапии в амбулаторном режиме. При этом развитие как гематологической, так и не гематологической токсичности при проведении индукционной терапии не имеет различий.

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:

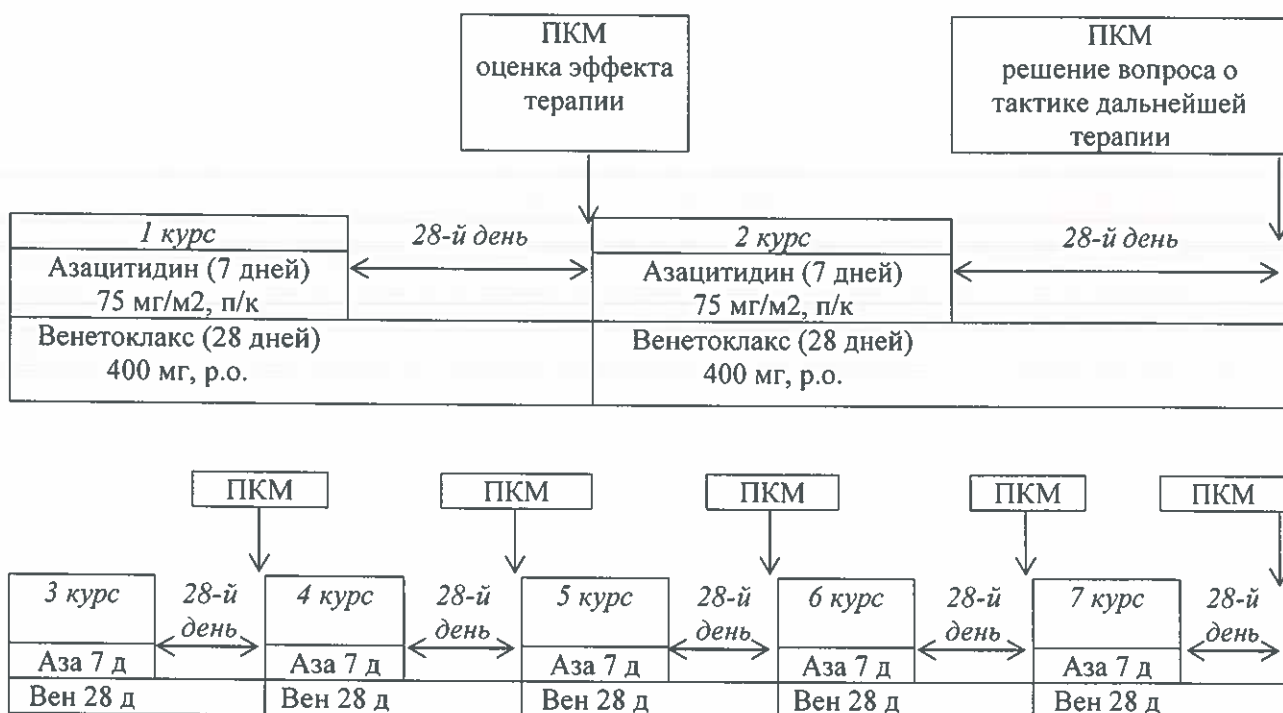
- 1) Кумулятивная частота развития полных ремиссий.
- 2) Кумулятивная частота достижения полных ремиссий.
- 3) Общая выживаемость (1 год и 2 года).
- 4) Безрецидивная выживаемость.

Дополнительные исследуемые параметры:

- 1) Кумулятивная частота развития инфекционных осложнений

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

Дизайн клинической апробации.



12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.

Схема химиотерапии сочетанного применения ингибитора bcl-2 (венетоклакс) и азацитидина.

Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Азацитидин	525 мг/м ²	75 мг/м ²	1,2,3,4,5,6,7	Подкожно, 1 раз в день
Венетоклакс	11200 мг	400 мг	1-28 дни	Перорально, 1 раз в день

Сочетанное применение венетоклакса и азацитидина, включает в себя: пероральный прием венетоклакса с 1 по 28 день курса и подкожное введение азацитидина в дозе 75 мг/м² подкожно, с 1 по 7 дни, после приема венетоклакса. Во избежание синдрома цитолиза перед первым курсом необходимо начать терапию аллопуринолом в дозе 300 мг/м² и продолжить ее до снижения лейкоцитов менее 1,0x10⁹/л. В течение первых 3 дней 1 курса доза венетоклакса эскалируется со 100 мг до 400 мг (1 день-100 мг, 2 день-200 мг, 3 день-400 мг), в последствии доза венетоклакса остается неизменной-400 мг/сут.

Венетоклак преимущественно метаболизируется цитохромом P450(CYP)3A4(CYP3A4), в связи, с чем необходимо изменение дозы препарата при сочетанном применении с индукторами или ингибиторами CYP3A или P-гликопротеина.

При развитии нейтропении < 0,5x10⁹/л и/или тяжелых жизнеугрожающих инфекционных осложнений (сепсис) курс терапии прерывается и возобновляется после восстановления показателей абсолютного числа нейтрофилов > 0,5x10⁹/л, с момента перерыва.

Оценка эффекта производится на 28 день от начала 1 и последующих курсов -выполняется контрольная пункция костного мозга. Следующий курс начинается без перерыва после 28 дня предыдущего курса, если абсолютное число нейтрофилов > 0,5x10⁹/л .

Степень ответа (полная ремиссия, без эффекта) окончательно оценивается после 2 курса и решается вопрос о тактике дальнейшей терапии (завершение терапии или проведение аналогичного курса с целью консолидации). При достижении ремиссии проводятся аналогичные курсы. При констатации резистентного течения заболевания к данному виду терапии пациент выбывает из клинической апробации и ему проводится терапия в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями.

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 курс терапии в рамках клинической апробации, не ограничена и составляет не менее 1 года от момента ее начала. Продолжительность участия в протоколе апробации составляет не менее 2 месяцев.

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.

ФИО пациента, дата рождения, пол, вариант заболевания (ОМЛ), первичный или вторичный вариант заболевания (развившийся после предшествующей ХТ или ЛТ), дата диагноза, даты проведения курсов, степень достигнутого ответа и дата его достижения, размер минимальной остаточной болезни, развитие рецидива заболевания и дата.

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

13. Критерии включения пациентов.

В исследование включаются пациенты :

- Диагноз: впервые выявленный ОМЛ, не подлежащие интенсивной химиотерапии.
- Возраст старше 18 лет.
- Статус ECOG \leq 3
- Билирубин, АЛТ/АСТ, ЩФ < 2 x нормального возрастного значения.
- Подписанное добровольное информированное согласие.

14. Критерии невключения пациентов.

- Неконтролируемая грибковая или бактериальная инфекция, септический статус.
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, препятствующих лечению по протоколу.
 - Статус ECOG $>$ 3.
 - Клиренс креатинина <30мл/мин.
 - Благоприятные цитогенетические аномалии (t(8;21), inv(16); t(16;16), t(15;17))
- Острый вирусный гепатит В или С.
- Отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

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

Пациент исключается из исследования:

- 1) При отзыве добровольного информированного согласия.
- 2) При развитии тяжелой бактериальной или грибковой инфекции.

3) При констатации резистентности к проводимому лечению. Резистентность определяется после 2 курса терапии.

4) При прогрессии /рецидиве заболевания.

Данные по исключенным пациентам должны быть собраны не позднее 30 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 апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Оказывается в условиях:

1. стационарно в течение первых 2 курсов (29 и 28 койко/дней) (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение)
2. в дневном стационаре 3-6 курсы (4 x 28 койко/дня) (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения).

Форма оказания помощи: плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Проведение диагностических и лечебных мероприятий в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по обследованию и лечению больных МДС и ОМЛ.

Основные условия:

1. Пункционное исследование костного мозга выполняется до начала терапии из грудины и/или тазовой кости с полным исследованием : цитологическое, цитохимическое и цитогенетическое, молекулярное исследования, иммунофенотипирование.
2. Люмбальная пункция, по показаниям..
3. Имплантация центрального венозного катетера.
4. По показаниям проведение сеансов плазмафереза.
5. Бронхоальвеолярный лаваж, по показаниям.

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.

Применение лекарственных препаратов на 1 курс терапии и среднее количество курсов на 1 пациента б:

№ п/п	Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
1	Азациитидин, порошок для приготовления раствора для подкожного введения	мг	200	1400
2	Венетоклакс, таблетки для приема внутрь	мг	400	11200
3	Ондансетрон, раствор для внутривенного введения	мг	8	24
4	Ондансетрон, таблетки для приема внутрь	мг	8	40
5	Аллопуринол, таблетки	мг	600	3000
6	Клемастин, раствор для внутривенного введения	мг	2	10
7	Цефоперазон/сульбактам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	г	4	20
8	Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	г	3	9
9	Ванкомицин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий 1г.	г	2	3
10	Линезолид, раствор для инфузий, 2 мг/мл, пакет разовый	мг	1200	3600
11	Метронидазол, раствор для инфузий	мг	1500	4500
12	Амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	г	1	3
13	Ацикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	мг	1500	4500
14	Валацикловир, таблетки покрытые оболочкой	мг	1000	10000
15	Ко-тримоксазол, таблетки	мг	480	4800
16	Ко-тримоксазол, раствор для инфузий	мг	7680	15360

17	Флуконазол, капсулы	мг	200	600
18	Имипенем + циластатин, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	г	2,0	6
19	Флуконазол, раствор для внутривенного введения	мг	400	800
20	Амфотерицин В, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	мг	50	150
21	Вориконазол, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	мг	400	1200 мг
22	Каспофунгин, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	мг	50	150 мг
23	Нистатин, таблетки	тыс. ед.	5000	10000
24	Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	г	4	12
25	Цефоперазон, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	г	4	4
26	Ципрофлоксацин, раствор для внутривенного введения	мг	800	1600
27	Ципрофлоксацин, таблетки	мг	1000	5000
28	Моксифлоксацин, раствор для внутривенного введения	мг	400	800
29	Моксифлоксацин, таблетки	мг	400	2000
30	Ганцикловир, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения	мг	1000	2000
31	Раствор сульфата магния 25%, для приготовления раствора для внутривенного введения	мл	10	10
32	Раствор хлорида калия 4% для приготовления раствора для внутривенного введения	мл	200	1000
33	Глюконат кальция, раствор для введения внутривенно	мл	10	40
34	Альбумин человека, раствор 10%	мл	200	400

Расчетная стоимость используемых биологических материалов и среднее количество курсов на 1 пациента б:

№ п/п	Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
1	Эритроцитная взвесь	мл	200	400
2	Тромбоцитный концентрат	доз	1 тер.д.	5
3	Свежезамороженная плазма	мл	600	1000

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

1. Достижение полной ремиссии.
2. Общая эффективность терапии: полная ремиссия, частичная ремиссия, костномозговая ремиссия.
3. Резистентность к проводимой терапии.

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. Частота достижения полной ремиссии после 2 курса терапии,
2. Частота достижения общего ответа: полная, частичная, костномозговая ремиссия после 2 курсов терапии.

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 бессобытийная выживаемость будут рассчитаны по методу Kaplan-Meier. 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 протокол планируется включить 40 пациентов. В 2019 году (4 мес.) – 8 пациентов, в 2020 г. – 16 пациентов, в 2020 г. – 16 пациентов.

Группу сравнения представят пациенты, которым проводилась стандартная химиотерапия.

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 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.

Лабораторные исследования на весь период клинической апробации:

№	Наименование лабораторного исследования	Кратность применения
1	Общий (клинический) анализ крови (+ретикулоциты)	10
2	Общий (клинический) анализ крови (ОАК)	20
3	Короткий анализ крови (короткий ан. крови)	20
4	Биохимическое исследование крови	

	<ul style="list-style-type: none"> - Общий белок сыворотки крови - Альбумин сыворотки крови - Глобулин сыворотки крови <ul style="list-style-type: none"> - 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 	30
5	<p style="text-align: center;">Коагулограмма</p> <ul style="list-style-type: none"> - АЧТВ - МНО - фибриноген - тромбиновое время 	20
6	Цитологическое исследование пунктата костного мозга (отпечатков трепанобиоптата)	7
7	Цитохимическое исследование бластных клеток в пунктате костного мозга	1
8	Молекулярно-генетическое исследование мутаций генов, FLT3, NPM1, СЕВРА	1

9	Оценка минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии	3
10	Цитогенетическое исследование крови, клеток костного мозга методом дифференциальной окраски хромосом	2
11	FISH - анализ одного образца аспирата костного мозга с использованием одного ДНК – зонда	4
12	Иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга для диагностики ОМЛ	1
13	Определение группы крови, резус-фенотип, Келл	1
14	Определение аллоиммунных циркулирующих антитромбоцитарных антител (АТАТ)	2
15	Определение антилейкоцитарных антител (АЛЦ)	2
16	Индивидуальный подбор тромбоцитов в лимфоцитотоксическом тесте (3 донора)	3
17	Вирус гепатита В, определение HBs-антигена (HBsAg)	6
18	Вирус гепатита С, определение суммарных антител	6
19	Серологическая диагностика сифилиса (метод РМП)	6
20	Вирус иммунодефицита человека, определение антигена/антител комбинированным тестом	6
21	Посев из зева на бактерии и грибы (идентификация бактерий до вида - MALDI-TOF MS, определение чувствительности - VITEC 2)	10
22	Посев кала, мазка со слизистой оболочки кишечника на условно патогенную флору. Идентификация условно патогенных микроорганизмов, дрожжевых грибов до вида (MALDI-TOF MS) определение чувствительности	10
23	Посев крови на среду Bactec	6
24	Посев мочи на стерильность	2
25	Определение антигена аспергилл (галактоманнан) в крови, БАЛ, ликворе	2
26	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>) в крови	0,5
27	Определение антител классов М, G к <i>Chlamydia pneumoniae</i> в крови	0,5
28	Комплексное исследование жидкости БАЛ:- микроскопическое исследование с окраской по Граму, Цилю-Нильсену, люминесцентная микроскопия на грибы, идентификация бактерий до вида - MALDI TOF MS, идентификация дрожжевых и плесневых грибов до вида, определение чувствительности;-исследование на легионеллы (культура)- определение пневмоцист методом РНИФ;-определение ДНК пневмоцист;- определение антигена аспергилл (галактоманнана) методом ИФА	0,5

29	Вирус простого герпеса I и II типов (HSV I, II), качественное определение ДНК в биологическом материале (DNA-HSV I,II)	2
30	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	2
31	Калий сыворотки крови	10
32	Натрий сыворотки крови	10
33	Кальций ионизированный	10
34	Электрокардиография	6
35	Эхокардиография	2
36	Компьютерная томография органов грудной клетки	6
37	Компьютерная томография головного мозга	1
38	Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастным усилением	1
39	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, лимф узлов	6
40	Ультразвуковое исследование малого таза	1
41	Общий анализ мочи	20
42	Лечебный плазмаферез	0,1
43	Пункционное исследование костного мозга С учетом стоимости пункционной иглы	7
44	Катетеризация центральной вены (без стоимости катетера)	2
45	Люмбальная пункция (с учетом стоимости иглы для люмбальной пункции)	1
46	Выполнение бронхоальвеолярного лаважа	0,5

Расчетная стоимость медицинских изделий на весь период клинической апробации:

№	Наименование	Количество
1	Катетер для катетеризации центральной вены, 2-х ходовой	2

Расчет объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производится 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	982,0
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	9 610,95
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	28,25
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)	434,0
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	260,0
ВСЕГО		11 055,20

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 40 пациентов составляет – 442 208 тысяч рублей.

В том числе:

2019 г. (8 пациентов) – 88 441,6 тысяч рублей;

2020 г. (16 пациентов) – 176 883,2 тысяч рублей;

2021 г. (16 пациентов) – 176 883,2 тысяч рублей.

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

В.Г. Савченко



« » февраля 2019 г.

М.П.

Индивидуальная регистрационная карта пациента

Название протокола

Повышение эффективности и снижение токсичности лечения больных с впервые выявленным острым миелодным лейкозом, не подлежащих интенсивной химиотерапии, за счет применения ингибитора bcl-2 с гипометилирующим агентом

Персональные данные

--	--

Фамилия

Имя

Отчество

Дата рождения

Пол

--

--

Диагноз

--

Дата диагноза

--

Для вторичных ОМЛ, предыдущий диагноз

--

Дата предыдущего заболевания

--

Курс №1

Курс №2

Дата начала курса №1

--

Дата начала курса №2

--

МОБ

--

Курс №3

Курс №4

Дата начала курса №3

--

Дата начала курса №4

--

МОБ

--

Курс №5

Курс №6

Дата начала курса №5

--

Дата начала курса №6

--

Ответ

Да
Нет

Дата	

Степень ответа

--

Смерть

Да
Нет

Дата	

Рецидив

Да
Нет

Дата	

Дата последнего контакта

--

Дата	

№ 2019-47-18

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет и обработку персональных данных авторов

« » февраля 2019 г.

Авторы протокола клинической апробации метода «Повышение эффективности и снижение токсичности лечения больных с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, не подлежащих интенсивной химиотерапии, за счет применения ингибитора bcl-2 с гипометилирующим агентом» представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России согласны на размещение протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет.

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Академик РАН, профессор, д.м.н.



Савченко В.Г.