

**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 цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в сочетании и без ганцикловира у взрослых пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 23 пациента, в том числе: в 2019 г. – 3 пациента, в 2020 г. – 10 пациентов, в 2021 г. - 10 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 15 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.



(подпись)

Савченко В. Г.  
(Ф.И.О.)

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

Идентификационный № \_\_\_\_\_  
Дата «    » февраль 2019 г.

**I. Паспортная часть**

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

Терапия цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в сочетании и без ганцикловира у взрослых пациентов 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.**

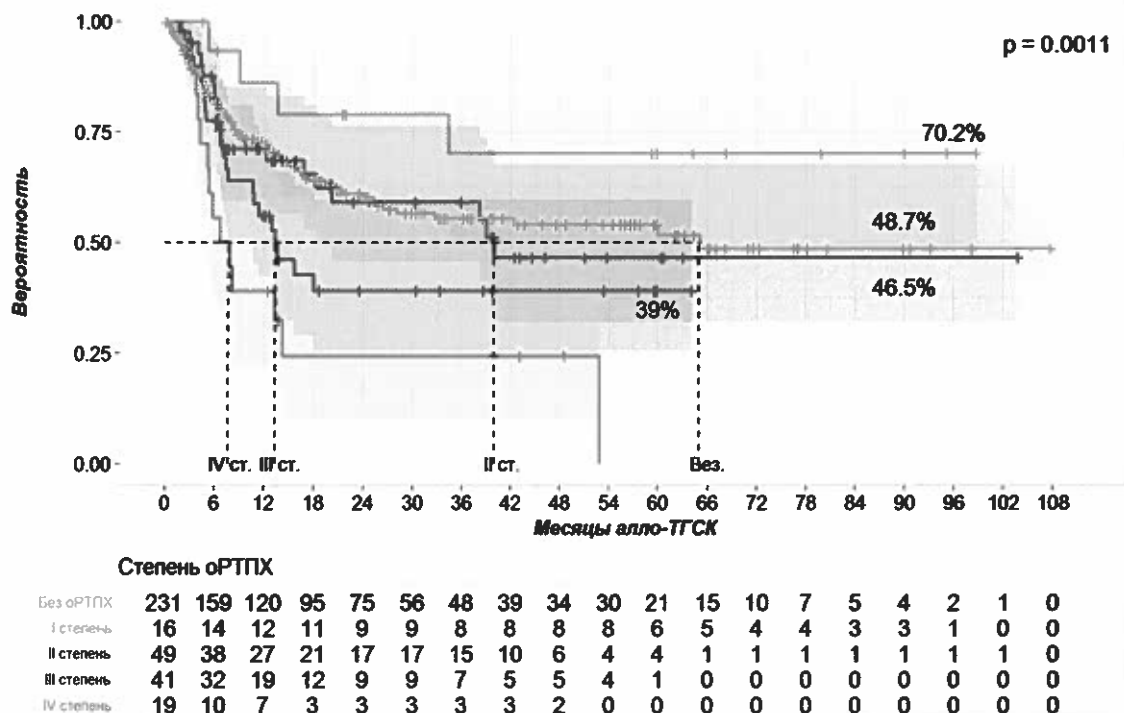
- Паровичникова Е.Н. – руководитель научно-клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга
- Кузьмина Л.А. – заведующая отделением научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга
- Дроков М.Ю. – руководитель 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 [2]. Однако у большого числа пациентов после трансплантации происходит реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). Так, по данным «НМИЦ гематологии» Минздрава России частота реактивации достигает 30-40%, по данным иностранных авторов у 43,3% пациентов после алло-ТГСК наблюдается реактивация ЦМВ [1, 10, 19, 21].

Реактивация ЦМВ представляет собой существенную опасность для больных после алло-ТГСК, так как напрямую ведет к увеличению смертности [23, 24]. Также есть и опосредованный эффект, связанный с тем, что реактивация ЦМВ увеличивает риск развития тяжелой (III-IV степени) острой реакции “трансплантат против хозяина” (oРТПХ) почти в 3-4 раза. Влияние развития тяжелой oРТПХ на выживаемость пациентов с гемобластозами представлено на рисунке 1 (данные ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ).



**Рисунок 1.** Влияние развития острой РТПХ на общую выживаемость у взрослых пациентов после алло-ТГСК (данные ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ).

В совокупности все эти факторы увеличивает сроки госпитализации для данной группы пациентов и резко увеличивают затраты на проведение терапии.

В настоящее время в мировой практике для профилактики и лечения ЦМВ-инфекции используются такие препараты как ганцикловир, фоскавир, цидофовир, марибавир, летермовир, бринцидофовир. Применение этих препаратов у пациентов после трансплантации ограничено побочными эффектами (токсичностью) препаратов, формированием резистентности к ним, а также высокой стоимостью терапии [3, 13, 17, 25]. Для пациентов в РФ, помимо вышесказанного, отдельную проблему составляют резистентные к терапии ганцикловиром штаммы вируса, так как в настоящее время препараты для лечения ЦМВ-инфекции на территории РФ недоступны (ганцикловир - единственный официально зарегистрированный на территории РФ препарат для лечения ЦМВ-инфекции для внутривенного

применения).

Противовирусный иммунитет опосредован, прежде всего, Т-клеточным звеном иммунной системы [4, 14, 15, 18]. Учитывая это, в настоящее время активно рассматривается вопрос поиска альтернативного варианта противовирусной профилактики и терапии, в том числе с использованием трансфузии вирус-специфичных Т-клеток [11, 16, 19–21].

Целью данной клинической апробации является оценка клиническо-экономической эффективности терапии цитомегаловирусной инфекции (В25) с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в сочетании с ганцикловиром и без у взрослых (старше 18 лет) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с монотерапией ганцикловиром

Предлагаемый нами метод лечения представляет собой альтернативу стандартной противовирусной терапии и может использоваться как изолировано, так и в комбинации с введением противовирусных препаратов. Суть метода заключается в получении с помощью высокоактивной магнитной сепарации из клеток донора (лейкоцитоферезного продукта) популяции Т-лимфоцитов, специфичных к ЦМВ. Данная популяция, после трансфузии ее реципиенту, обеспечивает Т-клеточный иммунитет, к ЦМВ, который помогает естественным путем элиминировать вирус и тем самым достичь клинического ответа на терапию.

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

Терапия цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в комбинации с ганцикловиром и без у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток позволит получить клинический ответ в большем, чем применении стандартной терапии, проценте случаев, что, в свою очередь, позволит значительно увеличить общую выживаемость у данной категории пациентов (и фактически не «потерять» затраченные на проведение алло-ТГСК средства). Для больных же с ЦМВ-инфекцией, резистентной к проводимой терапии ганцикловиром, данный метод лечения является безальтернативным.

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

В нашей клинике были проведены многочисленные исследования, посвящённые изучению Т-клеточной реконституции у больных после алло-ТГСК. Было показано, что Т-клеточное звено иммунной системы угнетено, особенно в течение первых 100 дней после трансплантации (когда в основном и возникает реактивация ЦМВ-инфекции) [5–9, 22].

Использование специфичных к цитомегаловирусу Т лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является новым методом лечения ЦМВ-

инфекции. В РФ в настоящее время метод не применяется в связи с его новизной, что и требует проведения клинической апробации. В настоящее время для терапии ЦМВ-инфекции используется крайне токсичная терапия ганцикловиром, а при наличии резистентных форм ЦМВ альтернативы отсутствуют вовсе.

Новизна предлагаемого метода заключается в использовании специфичных к цитомегаловирусу Т лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет «протезировать» Т-клеточный иммунитет к ЦМВ, что позволяет улучшить клинический результат при терапии ЦМВ-инфекции.

Преимуществом нового метода, по сравнению с традиционной терапией ганцикловиром, является отсутствие токсичности, что крайне важно для пациентов после алло-ТГСК. При резистентной к терапии ганцикловиром ЦМВ-инфекции данный метод не имеет альтернатив на территории РФ.

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

Не отмечалось. Теоретически возможным осложнением является развитие ОРТПХ, однако частота не описана.

#### **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. Takenaka K. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic C / K. Takenaka, T. Nishida, Y. Asano-Mori, K. Oshima, K. Ohashi, T. Mori, H. Kanamori, K. Miyamura, C. Kato, N. Kobayashi, N. Uchida, H. Nakamae, T. Ichinohe, Y. Morishima, R. Suzuki, T. Yamaguchi, T. Fukuda // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2015. – Т. 21 – № 11 – 2008–16с.

Импакт-фактор: 4,484

2. Appelbaum F.R. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation / F. R. Appelbaum, S. J. Forman, R. S. Negrin, J. H. Antin.

3. Avery R.K. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection / R. K. Avery, R. Arav-Boger, K. A. Marr, E. Kraus, S. Shoham, L. Lees, B. Trollinger, P. Shah, R. Ambinder, D. Neofytos, D. Ostrander, M. Forman, A. Valsamakis // Transplantation – 2016. – Т. 100 – № 10 – e74–e80с.

Импакт-фактор: 3,960

4. Bajwa M. CMV-Specific T-cell Responses at Older Ages: Broad Responses

With a Large Central Memory Component May Be Key to Long-term Survival / M. Bajwa, S. Vita, R. Vescovini, M. Larsen, P. Sansoni, N. Terrazzini, S. Caserta, D. Thomas, K. A. Davies, H. Smith, F. Kern // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Т. 215 – № 8 – 1212–1220с.

Импакт-фактор: 5,186

5. Drokov M. Post-Transplant Cyclophosphomide Spares Granzyme B Expression in T Regulatory Cells (Treg), but Not in CD8+ T and NK Cells after Allogeneic HSCT / M. Drokov, E. N. Parovichnikova, L. A. Kuzmina, V. Vasilieva, E. Mikhaltsova, O. Koroleva, D. Dubnyak, I. Galtseva, V. Savchenko // *Blood* – 2015. – Т. 126 – № 23.

Импакт-фактор: 13,164

6. Drokov M.Y., Davydova J.O., Kuzmina L.A., Galtseva I.V., Kapranov N.M., Vasilyeva V., Dubnyak D., Koroleva O., Mikhaltsova E., Popova N., Konova Z., Parovichnikova E.N. S.V.G. GRANZYME B EXPRESSION IN CONVENTIONAL CD4+ T-CELLS IS STRONGLY ASSOCIATED WITH INCREASED RELAPSE RATE DURING FIRST 6 MONTHS AFTER ALLO-HSCT / S. V. G. Drokov M.Y., Davydova J.O., Kuzmina L.A., Galtseva I.V., Kapranov N.M., Vasilyeva V., Dubnyak D., Koroleva O., Mikhaltsova E., Popova N., Konova Z., Parovichnikova E.N. // *Blood* – 2017. – Т. 130 – № 51 – 1990с.

Импакт-фактор: 13,164

7. Drokov M.Y. Level of Granzyme B-positive T-regulatory cells is a strong predictor biomarker of acute Graft-versus-host disease after day +30 after allo-HSCT / M. Y. Drokov, J. O. Davydova, L. A. Kuzmina, I. V. Galtseva, N. M. Kapranov, V. A. Vasilyeva, D. S. Dubnyak, O. M. Koroleva, E. D. Mikhalcova, N. N. Popova, E. N. Parovichnikova, V. G. Savchenko // *Leuk. Res.* – 2017. – Т. 54 – 25–29с.

Импакт-фактор: 2,319

8. Drokov M.Y. Granzyme B expression in T-regulatory cells is a strong predictor of acute graftversus- host disease after day +30 in patients with classic immunosuppression after allo-HSCT / M. Y. Drokov, E. N. Parovichnikova, J. O. Davydova, L. A. Kuzmina, I. V. Galtseva, N. M. Kapranov, V. A. Vasilyeva, D. S. Dubnyak, O. M. Koroleva, E. D. Mikhalcova, N. N. Popova, V. G. Savchenko // *Cell. Ther. Transplant.* – 2016. – Т. 5 – № 3.

Импакт-фактор: 2,885

9. Drokov M.Y. Role of granzyme B in T regulatory cells in patients after allogeneic stem cell transplantation / M. Y. Drokov, E. N. Parovichnikova, L. A. Kuzmina, I. V. Galtseva, V. A. Vasilieva, E. D. Mikhaltsova, O. M. Koroleva, D. S. Dubnyak, V. G. Savchenko // *Gematol. i Transfusiologiya* – 2016. – Т. 61 – № 1.

Импакт-фактор: 0,872

10. Freer G. Evaluation of T Cell Immunity against Human Cytomegalovirus: Impact on Patient Management and Risk Assessment of Vertical Transmission. / G. Freer, P. Quaranta, M. Pistello // *J. Immunol. Res.* – 2016. – Т. 2016 – 9384813с.

Импакт-фактор: 3,298

11. Fujita Y. Adoptive cellular immunotherapy for viral diseases. / Y. Fujita, C. M. Rooney, H. E. Heslop // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Т. 41 – № 2 – 193–8с.

Импакт-фактор: 4,497

12. Gordon C.L. Tissue reservoirs of antiviral T cell immunity in persistent human CMV infection. / C. L. Gordon, M. Miron, J. J. C. Thome, N. Matsuoka, J. Weiner, M. A. Rak, S. Igarashi, T. Granot, H. Lerner, F. Goodrum, D. L. Farber // *J. Exp. Med.* – 2017. – Т. 214 – № 3 – 651–667с.

Импакт-фактор: 10,790

13. Hakki M. The biology of cytomegalovirus drug resistance. / M. Hakki, S. Chou // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2011. – Т. 24 – № 6 – 605–11с.

Импакт-фактор: 3,782

14. Klenerman P. T cell responses to cytomegalovirus / P. Klenerman, A. Oxenius // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Т. 16 – № 6 – 367–377с.

Импакт-фактор: 41,982

15. Klenerman P. T cell responses to cytomegalovirus / P. Klenerman, A. Oxenius // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Т. 16 – № 6 – 367–377с.

Импакт-фактор: 41,982

16. Lin H.C. Cytomegalovirus Infection and Treatment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution in an Endemic Area. / H. C. Lin, S. M. Han, W. L. Hwang, C. W. Chou, K. H. Chang, Z. Y. Shi, C. L. Jerry Teng // *Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol.* – 2017. – Т. 34 – № 2 – 159–166с.

Импакт-фактор: 0,59

17. Maffini E. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / E. Maffini, L. Giaccone, M. Festuccia, L. Brunello, A. Busca, B. Bruno // *Expert Rev. Hematol.* – 2016. – Т. 9 – № 6 – 585–596с.

Импакт-фактор: 1,937

18. Makwana N. CMV drives the expansion of highly functional memory T cells expressing NK-cell receptors in renal transplant recipients / N. Makwana, B. Foley, S. Fernandez, S. Lee, A. Irish, H. Pircher, P. Price // *Eur. J. Immunol.* – 2017. – Т. 47 – № 8 – 1324–1334с.

Импакт-фактор: 4,248

19. Mui T.S. T-cell therapy for cytomegalovirus infection / T. S. Mui, M. Kapp, H. Einsele, G. U. Grigoleit // *Curr. Opin. Organ Transplant.* – 2010. – Т. 15 – № 6 – 744–750с.

Импакт-фактор: 2,869

20. Peggs K.S. Adoptive T cell immunotherapy for cytomegalovirus / K. S. Peggs // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2009. – Т. 9 – № 6 – 725–736с.

Импакт-фактор: 3,974

21. Peggs K.S. Cytomegalovirus-Specific T Cell Immunotherapy Promotes Restoration of Durable Functional Antiviral Immunity following Allogeneic Stem Cell Transplantation / K. S. Peggs, S. Verfuert, A. Pizzey, S. C. Chow, K. Thomson, S. Mackinnon // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Т. 49 – № 12 – 1851–1860с.

Импакт-фактор: 9,117

22. Popova N., Drovkov M., Kuchmiy A., Vdovin A., Davydova J., Kuzmina L., Dubnyak D., Mikhaltsova E., Vasilyeva V., Koroleva O., Konova Z., Galtseva I., Efimov G., Parovichnikova E. S. V. PD-1 is highly expressed on memory T-cell subsets residing in bone marrow but not in peripheral blood in healthy individuals. / S. V. Popova N., Drovkov M., Kuchmiy A., Vdovin A., Davydova J., Kuzmina L., Dubnyak D., Mikhaltsova E., Vasilyeva V., Koroleva O., Konova Z., Galtseva I., Efimov G., Parovichnikova E. // Haematologica – 2017. – Т. 102 – № S2 – С. 742.с.

Импакт-фактор: 9,090

23. Takenaka K. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group / K. Takenaka, T. Nishida, Y. Asano-Mori, K. Oshima, K. Ohashi, T. Mori, H. Kanamori, K. Miyamura, C. Kato, N. Kobayashi, N. Uchida, H. Nakamae, T. Ichinohe, Y. Morishima, R. Suzuki, T. Yamaguchi, T. Fukuda // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2015. – Т. 21 – № 11 – 2008–2016с.

Импакт-фактор: 4,484

24. Vdovin A.S. Recombinant MHC tetramers for isolation of virus-specific CD8<sup>+</sup> cells from healthy donors: Potential approach for cell therapy of posttransplant cytomegalovirus infection / A. S. Vdovin, S. Y. Filkin, P. R. Yefimova, S. A. Sheetikov, N. M. Kapranov, Y. O. Davydova, E. S. Egorov, E. G. Khamaganova, M. Y. Drovkov, L. A. Kuzmina, E. N. Parovichnikova, G. A. Efimov, V. G. Savchenko // Biochem. – 2016. – Т. 81 – № 11.

Импакт-фактор: 2,997

25. Vial R. Brincidofovir Use after Foscarnet Crystal Nephropathy in a Kidney Transplant Recipient with Multiresistant Cytomegalovirus Infection / R. Vial, C. Zandotti, S. Alain, A. Decourt, N. Jourde-Chiche, R. Purgus, C. Bornet, L. Daniel, V. Moal, T. Legris // Case Rep. Transplant. – 2017. – Т. 2017 – 1–7с.

Импакт-фактор: 0,031

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

Клиника ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ является единственным местом в России, которое занимается фундаментальными исследованиями в области реконституции (прежде всего Т-клеточного звена иммунной системы) после трансплантации у взрослых пациентов.[5–9, 22]

В клинике была отработана методика трансфузии лимфоцитов донора, получен патент на применение лимфоцитов донора в качестве способа лечения рецидива острого миелоидного лейкоза после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (№2538799 опубл. 10.01.2015).

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



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

Цель - оценка клиническо-экономической эффективности терапии цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в сочетании с ганцикловиром и без у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с монотерапией ганцикловиром

### **Задачи:**

1. Сравнительная оценка эффективности терапии цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в сочетании с ганцикловиром и без у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с монотерапией ганцикловиром.
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.**

Терапия ЦМВ-инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток показала свою эффективность и безопасность в многочисленных работах [11, 12, 16, 19, 20].

### **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:

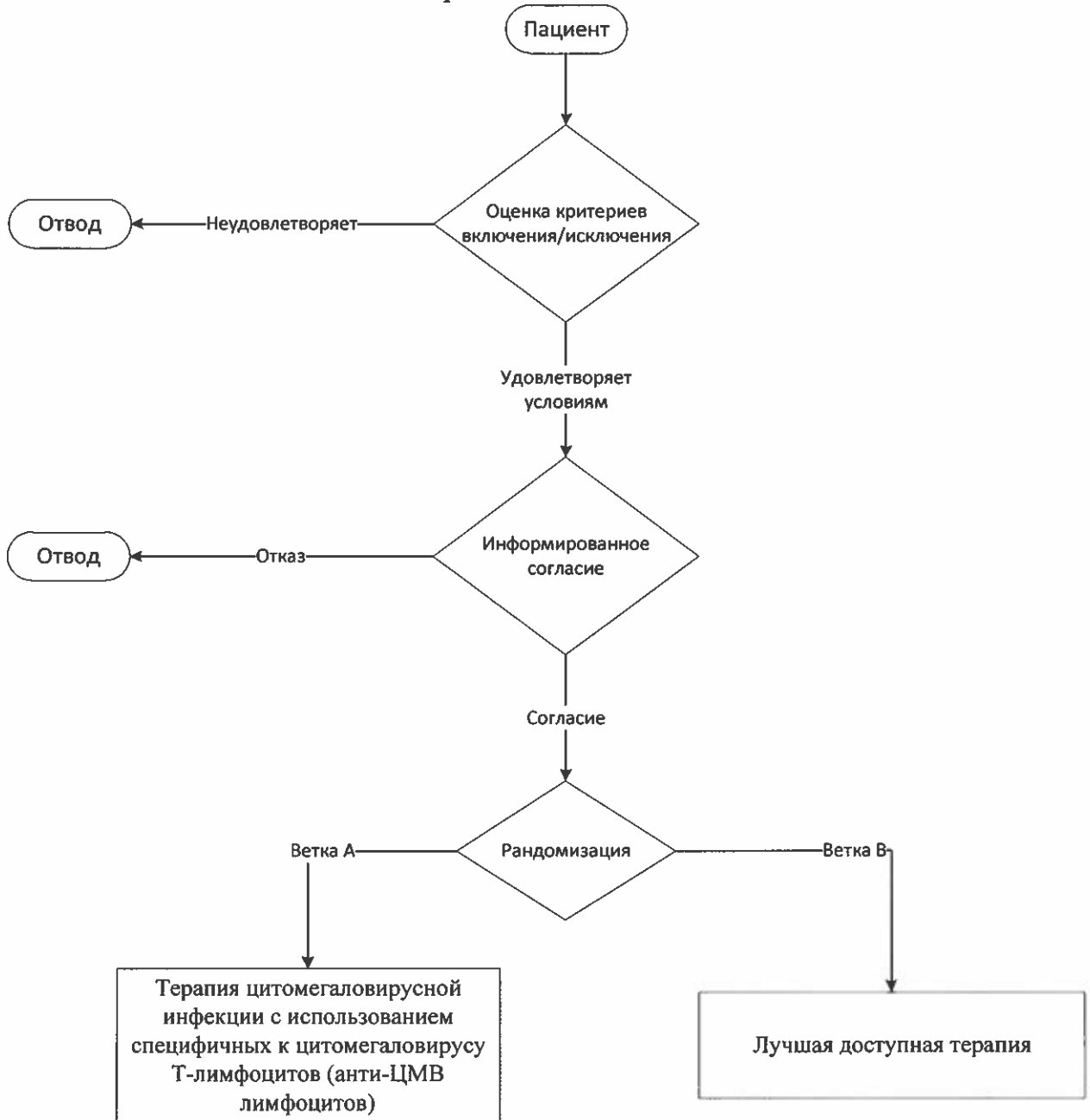
- 1) Эффективность терапии цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в сочетании и без ганцикловира у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.
- 2) Сравнение общей выживаемости пациентов в рамках клинической апробации (Ветка А) и пациентов, пролеченных в рамках лучшей доступной терапии (Ветка В).

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

Для каждого пациента проводится 1 (одна) процедура введения анти-ЦМВ лимфоцитов. В день скрининга пациенту проводится полное обследование (осмотр, исследование периферической крови). Введение анти

ЦМВ-лимфоцитов осуществляется на следующий день. (Табл. 1)

Табл. 1: Схема клинической апробации



Исследование	Скрининг и лабораторные исследования	День введения анти-ЦМВ лимфоцитов
Критерии включения/ невключения	X	
Информированное согласие	X	
Терапия цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов)		X
Терапия инфекционных осложнений, развившихся вне КА, 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 ограничена 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 первого курса клинической апробации
- Регистрация событий (ответа на терапию, прогрессии заболевания, смерти, рецидива 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 ЦМВ-инфекцией, требующей лечения (B25)
- Также у пациента на момент включения могут быть контролируемые инфекционные процессы (бактериальная и грибковая инфекция – прежде всего пневмонии) (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	10200	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	5850	1	5850	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

	- Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови - Панкреатическая амилаза (РАМ) сыворотки крови - Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки крови - Мочевая кислота сыворотки крови - Глюкоза венозной крови				
4	Коагулограмма - АЧТВ - МНО - фибриноген - тромбиновое время	660	1	660	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
6	Электрокардиография	1070	1	1070	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
7	Оценка клонального разнообразия цитомегаловирус-специфических лимфоцитов в крови	83 940	1	83 940	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
8	Оценка числа цитомегаловирус-специфических лимфоцитов в крови	44 320	1	44 320	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
9	Лейкоцитаферез (Аферез мононуклеаров)	44800	1	44800	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:**

№	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	Метилпреднизолон	150	300	мг	0,9	318,38	Государственный реестр предельных отпускных цен
2	Циклоспорин	300	600	мг	0,9	914,76	Государственный реестр предельных отпускных цен
3	Микофенолата мофетил	3000	6000	мг	0,9	566,08	Государственный реестр предельных отпускных цен
4	Цефоперазон+[Сульбактам]	8000	16000	мг	0,4	1038,04	Государственный реестр предельных отпускных цен
5	Меропенем	3000	6000	мг	0,2	1056	Государственный реестр предельных отпускных цен
6	Амикацин	1000	2000	мг	0,2	21,48	Государственный реестр предельных отпускных цен
7	Ванкомицин	2000	4000	мг	0,2	429,44	Государственный реестр предельных отпускных цен
8	Даптомицин	1000	2000	мг	0,2	4752	Государственный реестр предельных отпускных цен
9	Линезолид	1200	2400	мг	0,2	1279,28	Государственный реестр предельных отпускных цен
10	Колистиметат натрия	9000000	18000000	Ед	0,1	2772	Государственный реестр предельных отпускных цен

11	Левифлоксацин	500	1000	мг	0,3	277,2	Государственный реестр предельных отпускных цен
12	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]	7200	14400	мг	0,2	214,38	Государственный реестр предельных отпускных цен
13	Каспофунгин	50	100	мг	0,7	25065,04	Государственный реестр предельных отпускных цен
14	Анидулафунгин	100	200	мг	0,1	4448,18	Государственный реестр предельных отпускных цен
15	Микафунгин	100	200	мг	0,1	4855,6	Государственный реестр предельных отпускных цен
16	Амфотерицин В [липидный комплекс]	500	1000	мг	0,1	35829,2	Государственный реестр предельных отпускных цен
17	Вориконазол	400	800	мг	0,1	2146,66	Государственный реестр предельных отпускных цен
18	Валганцикловир	900	1800	мг	0,4	2427,14	Государственный реестр предельных отпускных цен
19	Ацикловир	1500	3000	мг	0,4	780,84	Государственный реестр предельных отпускных цен
20	Омепразол	80	160	мг	0,9	852,3	Государственный реестр предельных отпускных цен
21	Кальция глюконат	1000	2000	мг	0,7	231	Государственный реестр предельных отпускных цен
22	Натрия хлорид	3500	7000	мл	0,95	314,54	Государственный реестр предельных отпускных цен
23	Калия хлорид	200	400	мл	0,95	153,9	Государственный реестр предельных отпускных цен
24	Магния сульфат	20	40	Мл	0,95	76,26	Государственный реестр предельных отпускных цен
25	Ганцикловир	1000	2000	мг	0,95	5764,46	Государственный реестр предельных отпускных цен
Итого:						96584,16	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
1	ЦМВ-специфичные лимфоциты из продукта лейкофереза	2 105 030	1	2 105 030	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2	Трансфузия отмытых эритроцитов, 1 доза	20 900	0,6	12540	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
3	Трансфузия тромбоцитов, полученных методом афереза, 2 тер.доза	63800	0,6	38280	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

## VII. Оценка эффективности метода

### 19. Перечень показателей эффективности.

- Клинический ответ на терапию ЦМВ-инфекции (% от общего числа

пациентов)

- Общая выживаемость.
- .
- Вероятность развития реактивации ЦМВ

#### **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 в месяцах
- Вероятность развития ответа на терапию
- Частота клинического ответа % от общего числа пациентов

### **VIII. Статистика**

#### **22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и по 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 – ганцикловир

Учитывая, тот факт, что данное осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток встречается лишь в 32% от общего числа трансплантаций подсчет статистической мощности в рутинной практике научных исследований по этой тематике не применяется (за исключением международных многоцентровых исследований).

Оценка клинического ответа на клеточную терапию ЦМВ-инфекции у взрослых больных после трансплантации и сравнение с группой лучшей доступной терапии (ганцикловир) 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.**

Объем выборки указан с учетом количества проводимых в ФГБУ

НМИЦ гематологии трансплантаций аллогенного костного мозга и стволовых клеток крови и частоты развития данного осложнения.

Планируется включить 23 пациента за 3 года клинической апробации. В 2019 году планируется включить 3 пациента, в 2020-10 пациентов, в 2021 - 10 пациентов.

#### **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**

№ 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	409,00
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	1 634,70
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	22,80
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)	394,10
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	163,60
	<b>ИТОГО:</b>	<b>2 460,60</b>

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 23 пациентов составляет **56593,8 тысяч рублей.**

*В том числе:*

2019 г. (3 пациента) – **7381,8 тысяч рублей;**  
 2020 г. (10 пациентов) – **24606 тысяч рублей;**  
 2021 г. (10 пациентов) – **24606 тысяч рублей;**

Генеральный директор  
 ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России  
 Академик РАН



**В.Г. Савченко**



Регистрационная карта пациента

Название протокола

Терапия цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в сочетании и без ганцикловира у взрослых пациентов 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

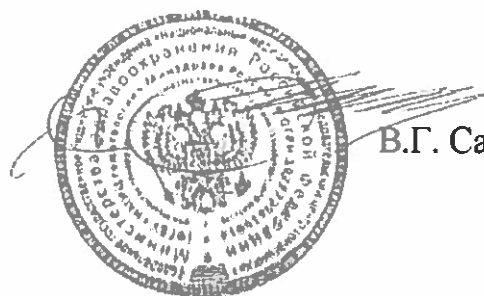
2019-44-10

## Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Терапия цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) в сочетании и без ганцикловира у взрослых пациентов 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