

**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»<br>Министерства здравоохранения Российской Федерации   |
| 2. | Адрес места нахождения организации   | Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4   |
| 3. | Контактные телефоны и адреса электронной почты   | <a href="mailto:director@blood.ru">director@blood.ru</a> , +7 (495) 612-63-91  |
| 4. | Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  | Алгоритм стратификации рисков развития рецидива на основании компетентности Т-клеточного звена иммунной системы и наличия минимальной остаточной болезни у взрослых пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток |
| 5. | Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации  | Всего 85 пациентов, в том числе: в 2020 г. – 5 пациент, в 2021 г. – 40 пациентов, в 2022 г. - 40 пациентов   |

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 17 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



Генеральный директор Савченко В.Г.

(должность, ф.и.о., подпись)

26 февраля 2020 г.

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

Идентификационный N \_\_\_\_\_

Дата «   » февраль 2020 г.

**I. Паспортная часть**

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

Алгоритм стратификации рисков развития рецидива на основании компетентности Т-клеточного звена иммунной системы и наличия минимальной остаточной болезни у взрослых пациентов с острыми лейкозами 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
- Васильева В.А. - заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после трансплантации костного мозга
- Дроков М.Ю. – руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода.**

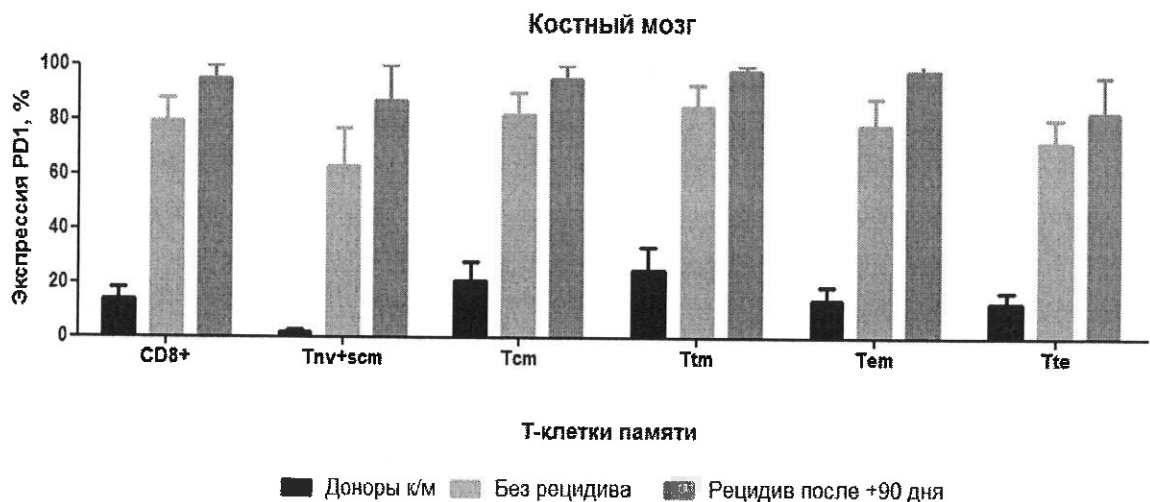
Целью трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) является эрадикация опухолевых клеток с последующим

замещением костного мозга больного донорским кроветворением в условиях глубокого подавления иммунитета хозяина. Важную роль в этом играет феномен «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) 1.

Несмотря на интенсификацию терапии, использование альтернативных режимов профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), выполнение алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров, частота рецидивов основного заболевания остается крайне высокой 2,3. При выполнении алло-ТГСК у больных острыми лейкозами (ОЛ) в 1-ой полной ремиссии (ПР) у 60 - 65 % пациентов удается добиться длительной ремиссии, однако у 20-25% все равно развивается рецидив. При трансплантации пациентов с острыми лейкозами вне ремиссии частота рецидивов превышает 80%. 1

Таким образом, развитие рецидива после трансплантации у взрослых пациентов с ОЛ является одной из самых важных причин неблагоприятных клинических исходов после трансплантации, а затраты на лечение рецидива после трансплантации иногда сопоставимы с самой процедурой алло-ТГСК. Предлагаемый нами метод диагностики позволяет получить данные о состоянии как самого костного мозга (наличии остаточной болезни), так и Т-клеточного звена иммунной системы, которое реализует контроль за опухолью после трансплантации (РТПЛ).

По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на +90 день после алло-ТГСК (на модели острых лейкозов) более высокий уровень экспрессии антигена PD-1 (англ. Programmed cell death 1; CD279) на субпопуляциях Т-клеток памяти в костном мозге был ассоциирован с развитием рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (см. Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Связь экспрессии PD-1 на Т-клетках памяти различных субпопуляций в костном мозге и рецидива после алло-ТГСК

В зависимости от уровня экспрессии PD-1 (пороговый уровень согласно данным ROC-анализа составляет 84,7% при AUC = 0.84 (95%

ДИ,0.65-1,  $p=0.026^*$ )) можно с высокой вероятностью прогнозировать развитие рецидива у пациентов с ОЛ. Так, у пациентов, у которых уровень экспрессии PD-1 на Т-клетках памяти был выше, чем 84,7%, риск развития рецидива был значимо выше.4,5

Также известно, что причиной рецидива являются опухолевые клетки, выживающие после проведенного высокодозного кондиционирования и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которые являются резистентными к химиотерапии. Эти остаточные клетки обладают способностью к самоподдержанию и самообновлению, и, несмотря на их небольшое количество в костном мозге, способствуют репопуляции лейкозных клеток. Такое состояние, когда в полной ремиссии обнаруживаются опухолевые клетки высокочувствительными методами (например, многоцветной проточной цитометрией), называют минимальной остаточной болезнью (МОБ). Именно детекция МОБ после алло-ТГСК позволяет с более высокой вероятностью определить риск развития рецидива заболевания.

Таким образом, на основании полученных данных о субпопуляционном составе Т-клеточного звена и наличии опухолевого клона в костном мозге взрослых больных ОЛ после алло-ТГСК будет приниматься решение о коррекции проводимой иммуносупрессивной терапии.

На основании всего вышеизложенного, целью данной клинической апробации будет являться использование алгоритма стратификации рисков развития рецидива на основании оценки компетентности Т-клеточного звена иммунной системы и наличия минимальной остаточной болезни у взрослых пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

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

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых больных ОЛ – крайне дорогостоящая технология. Согласно данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 70% больных, которым выполняется трансплантация, исходно имеют неблагоприятные прогностические факторы; у 30% взрослых пациентов в России трансплантация выполняется вне ремиссии. Таким образом, большая часть пациентов находится в группе высокого риска по развитию рецидива основного заболевания.

Предлагаемый алгоритм стратификации рисков развития рецидива на основании оценки компетентности Т-клеточного звена иммунной системы и наличия минимальной остаточной болезни у взрослых пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток позволит использовать риск-адаптированную стратегию коррекции проводимой иммуносупрессивной терапии с целью профилактики развития рецидива, что, в свою очередь, позволит значимо снизить нагрузку на систему здравоохранения в будущем, а именно уменьшить число пациентов,

требующих дорогостоящей противорецидивной терапии в условиях стационара.

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

Реконституция костного мозга и Т-клеточного звена иммунной системы представляется важным фактором, влияющим на иммунный ответ после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток<sup>6-12</sup>. От полноценности восстановления иммунной системы после алло-ТГСК зависят тяжесть инфекционных осложнений, вероятность развития рецидива основного заболевания и РТПХ<sup>13-16</sup>. Основными эффекторами, реализующими противоопухолевый ответ после алло-ТГСК, являются Т-клетки<sup>17-23</sup>. В нашей клинике было выполнено достаточно много работ, которые показывают клиническое влияние Т-клеточного звена иммунной системы на развитие реакции «трансплантат против лейкоза», реализация которой достоверно снижает развитие рецидива ОЛ<sup>24-30</sup>.

Использование предлагаемого нами метода позволит снизить частоту рецидивов после алло-ТГСК. В РФ в настоящее время метод не применяется в связи его новизной, что и требует проведения клинической апробации. В настоящее время используется тактика, связанная с мониторингом молекулярных и цитогенетических маркеров после трансплантации. Однако эти методы исследования малочувствительны и не применимы у большей части пациентов ввиду исходного отсутствия у них этих молекулярных и/или цитогенетических меток.

Новизна предлагаемого метода заключается в использовании комплексной оценки не только состояния Т-клеточного иммунитета пациентов после алло-ТГСК, но и одновременно наличия возможной остаточной опухолевой популяции в костном мозге, что потенциально может приводить к рецидиву заболевания. Предлагаемый метод позволит выделить группу пациентов с крайне высоким риском развития рецидива после трансплантации, что позволит уже на более ранних этапах использовать более интенсивные методы профилактики развития рецидива.

Преимущества нового метода по сравнению с традиционной тактикой динамического наблюдения состоит в активном выявлении пациентов с высоким риском развития рецидива после алло-ТГСК и коррекции иммуносупрессивной терапии.

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

Не применимо в виду того, что метод заявлен как метод диагностики

#### **8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия**

журналов/изданий, их импакт-фактор).

1. В.Г. Савченко, Л.С. Любимова, Е. Н. П. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив* 7, 30 (2007).

Импакт-фактор: 0,832

2. Martino, R. *et al.* Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 48, 761–70 (2013).

Импакт-фактор: 4,497

3. Van den Brink, M. R. M. *et al.* Relapse after allogeneic hematopoietic cell therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 16, S138–S145 (2010).

Импакт-фактор: 4,484

4. Popova N.N., Drovkov M.Yu., Kuzmina L.A., Davydova Yu.O., Kapranov N.M., Mikhaltsova E.D., Koroleva O.M., Vasileva V.A., Konova Z.V., Dubnyak D.S., Usikova E.V., Sidorova A.A., Galtseva I.V., Parovichnikova e.n., s. v. g. PD-1 overexpression on bone marrow resident CD8+ memory t-cell subsets could be a predictable marker for leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation. *HemaSphere* T. 2. № S1, 670–671 (2018).

Импакт-фактор: 7,702

5. 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 pe-ripheral blood in healthy individuals. *Haematologica* T. 102. №, 742 (2017).

Импакт-фактор: 9,090

6. Heining, C. *et al.* Lymphocyte reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study including 148 patients. *Bone Marrow Transplant.* 39, 613–622 (2007).

Импакт-фактор: 4,497

7. Tzannou, I. & Leen, A. M. Accelerating immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Transl. Immunol.* 3, e11 (2014).

Импакт-фактор: 4,621

8. Chang, Y., Zhao, X. & Huang, X. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 20, 440–9 (2014).

Импакт-фактор: 4,484

9. de Vries, E. *et al.* Reconstitution of lymphocyte subpopulations after paediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **25**, 267–75 (2000).

Импакт-фактор: 4,497

10. Порешина, Л. *et al.* Особенности приживления костного мозга у пациентов в ранние сроки после аллогенной трансплантации костного мозга в низкодозных режимах кондиционирования. *Проблемы гематологии и переливания крови* **4**, 34–39 (2002).

Импакт-фактор: н/д

11. Зотиков, Е. *et al.* Иммунологическая реконституция реципиента после трансплантации костного мозга от близкородственного донора. *Иммунология* **17**, 56–60 (1996).

Импакт-фактор: 0,523

12. Демидова, И. А. & Савченко, В. Г. Динамика приживления костного мозга и лимфогематологический химеризм после аллогенной трансплантации костного мозга. *Терапевтический архив* **67**, 74–81 (1995).

Импакт-фактор: 0,832

13. Schulenburg, A. *et al.* Immune recovery after conventional and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma* **46**, 1755–60 (2005).

Импакт-фактор: 2,644

14. van den Brink, M. R. M., Alpdogan, Ö. & Boyd, R. L. Strategies to enhance T-cell reconstitution in immunocompromised patients. *Nat. Rev. Immunol.* **4**, 856–867 (2004).

Импакт-фактор: 42,982

15. Ogonek, J. *et al.* Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front. Immunol.* **7**, 507 (2016).

Импакт-фактор: 5,511

16. Seggewiss, R. & Einsele, H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood* **115**, 3861–8 (2010).

Импакт-фактор: 13,164

17. Gao, L. *et al.* Human cytotoxic T lymphocytes specific for Wilms??? tumor antigen-1 inhibit engraftment of leukemia-initiating stem cells in non-obese diabetic-severe combined immunodeficient recipients. *Transplantation* **75**, 1429–1436 (2003).

Импакт-фактор: 3,960

18. Bonomo, A. *et al.* A T Cell View of the Bone Marrow. *Front. Immunol.* **7**,

184 (2016).

Импакт-фактор: 5,511

19. Kaech, S. M., Wherry, E. J. & Ahmed, R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nat. Rev. Immunol.* **2**, 251–262 (2002).

Импакт-фактор: 42,982

20. Hill, G. R. Host  $\gamma\delta$  T cells: An innate bridge to the epithelial targets of GVHD? *Blood* **106**, 393–394 (2005).

Импакт-фактор: 13,164

21. Sallusto, F., Geginat, J. & Lanzavecchia, A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu. Rev. Immunol.* **22**, 745–763 (2004).

Импакт-фактор: 22,714

22. Sallusto, F. & Lanzavecchia, A. Exploring pathways for memory T cell generation. *J. Clin. Invest.* **108**, 805–6 (2001).

Импакт-фактор: 13,251

23. Roychoudhuri, R., Eil, R. L. & Restifo, N. P. The interplay of effector and regulatory T cells in cancer. *Curr. Opin. Immunol.* **33**, 101–111 (2015).

Импакт-фактор: 7,932

24. 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. *Haematologica* **102**, C. 742. (2017).

Импакт-фактор: 9,090

25. Drovkov 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. *Blood* **130**, 1990 (2017).

Импакт-фактор: 13,164

26. Drovkov, M. Y. *et al.* 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. *Cell. Ther. Transplant.* **5**, (2016).

Импакт-фактор: 2,885

27. Drovkov, M. Y. *et al.* Functional disparity of graft-derived T lymphocytes: Experimental data. *Cell. Ther. Transplant.* **5**, (2016).

Импакт-фактор: 2,885



28. Drovkov, M. Y. *et al.* Role of granzyme B in T regulatory cells in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Gematol. i Transfusiologiya* **61**, (2016).

Импакт-фактор: 0,872

29. Drovkov, M. *et al.* Post-Transplant Cyclophosphamide Spares Granzyme B Expression in T Regulatory Cells (Treg), but Not in CD8+ T and NK Cells after Allogeneic HSCT. *Blood* **126**, (2015).

Импакт-фактор: 13,164

30. Drovkov, M. Y. *et al.* 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. *Leuk. Res.* **54**, 25–29 (2017).

Импакт-фактор: 2,319

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

Клиника ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России является единственным медицинским учреждением в РФ, которое занимается фундаментальными исследованиями в области реконституции иммунной системы (прежде всего, Т-клеточного звена иммунной системы) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с острыми лейкозами.<sup>24,25,29,30</sup>

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

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

Цель - оценка клинико-экономической эффективности алгоритма стратификации рисков развития рецидива на основании оценки компетентности Т-клеточного звена иммунной системы и наличия минимальной остаточной болезни у взрослых пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

#### **Задачи:**

1. Оценить вероятность развития рецидива у взрослых пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с другими используемыми в настоящее время методами диагностики
2. Оценка показателей общей выживаемости пациентов, включенных в клиническую апробацию
3. Анализ затрат на сравниваемые методы диагностики

#### 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 в рамках своего применения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

##### 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 метода оценки Т-клеточного звена иммунной системы и диагностики остаточного опухолевого клона у взрослых пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с наблюдательной тактикой
- 2) Сравнение общей и безрецидивной выживаемости пациентов в рамках клинической апробации с группой исторического контроля

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

Клиническое исследование включает инновационные диагностические этапы:

1. Определение уровня экспрессии PD-1 на субпопуляциях Т-клеток памяти в костном мозге у пациентов с острыми лейкозами на +30, +60, +90, +180 дни после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.
2. Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров гемобластозов (минимальная остаточная болезнь).

Для каждого пациента проводится исследование костного мозга в 4х контрольных точках - +30,+60,+90 и +180 день (Табл. 1).

Табл. 1: Дизайн клинической апробации

| Исследование                    | Дни обследования |            |            |            |
|---------------------------------|------------------|------------|------------|------------|
|                                 | +30 день         | +60 день   | +90 день   | +180 день  |
| «Окно» визита                   | +/- 7 дней       | +/- 7 дней | +/- 7 дней | +/- 7 дней |
| Критерии включения/ невключения | X                |            |            |            |
| Информированное согласие        | X                |            |            |            |

|                           |   |   |   |   |
|---------------------------|---|---|---|---|
| Лабораторные исследования | х | х | х | х |
|---------------------------|---|---|---|---|

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

Планируется проведение оценки компетентности реконституции Т-клеточного звена иммунной системы на основании полученных данных лабораторных исследований. После чего планируется коррекция иммуносупрессивной терапии в зависимости от полученных результатов обследования.

### **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.

### **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

## **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 18 лет и более
- Пациенты с острыми лейкозами (С91, С92) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови

### **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, страдающие психическими расстройствами;
- Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие 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.

**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: амбулаторная

Форма оказания помощи: плановая.

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

**17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств на 1 человека).**

| №  | Наименование услуг                                     | Цена   | Кратность | Стоимость, руб. |
|----|--|--------|-----------|-----------------|
| 1  | Взятие крови из вены                                   | 400,00 | 4,000     | 1 600,00        |
| 2  | Общий (клинический) анализ крови развернутый           | 800,00 | 4,000     | 3 200,00        |
| 3  | Исследование уровня ретикулоцитов в крови *            | 300,00 | 4,000     | 1 200,00        |
| 4  | Исследование уровня общего белка в крови               | 300,00 | 4,000     | 1 200,00        |
| 5  | Исследование уровня альбумина в крови                  | 330,00 | 4,000     | 1 320,00        |
| 6  | Определение уровня глобулина в крови                   | 100,00 | 4,000     | 400,00          |
| 7  | Определение альбумин/глобулинового соотношения в крови | 100,00 | 4,000     | 400,00          |
| 8  | Определение активности липазы в сыворотке крови        | 440,00 | 4,000     | 1 760,00        |
| 9  | Исследование уровня мочевины в крови                   | 290,00 | 4,000     | 1 160,00        |
| 10 | Исследование уровня креатинина в крови                 | 290,00 | 4,000     | 1 160,00        |
| 11 | Исследование уровня холестерина в крови                | 300,00 | 4,000     | 1 200,00        |
| 12 | Исследование уровня общего кальция в крови             | 300,00 | 4,000     | 1 200,00        |
| 13 | Исследование уровня калия в крови                      | 230,00 | 4,000     | 920,00          |

|    |  |           |       |            |
|----|--|-----------|-------|------------|
| 14 | Исследование уровня натрия в крови   | 230,00    | 4,000 | 920,00     |
| 15 | Исследование уровня общего билирубина в крови  | 300,00    | 4,000 | 1 200,00   |
| 16 | Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови   | 100,00    | 4,000 | 400,00     |
| 17 | Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови   | 300,00    | 4,000 | 1 200,00   |
| 18 | Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови   | 290,00    | 4,000 | 1 160,00   |
| 19 | Определение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови  | 290,00    | 4,000 | 1 160,00   |
| 20 | Определение активности аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови   | 290,00    | 4,000 | 1 160,00   |
| 21 | Определение активности аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови   | 290,00    | 4,000 | 1 160,00   |
| 22 | Определение активности панкреатической амилазы в сыворотке крови   | 420,00    | 4,000 | 1 680,00   |
| 23 | Определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови   | 290,00    | 4,000 | 1 160,00   |
| 24 | Исследование уровня мочевой кислоты в крови  | 290,00    | 4,000 | 1 160,00   |
| 25 | Исследование уровня глюкозы в крови  | 290,00    | 4,000 | 1 160,00   |
| 26 | Активированное частичное тромбопластиновое время   | 250,00    | 4,000 | 1 000,00   |
| 27 | Определение протромбинового времени (тромбопластинового) в крови или в плазме  | 300,00    | 4,000 | 1 200,00   |
| 28 | Определение тромбинового времени в крови   | 200,00    | 4,000 | 800,00     |
| 29 | Исследование уровня фибриногена в крови  | 240,00    | 4,000 | 960,00     |
| 30 | Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (стерильная пункция)  | 2 250,00  | 4,000 | 9 000,00   |
| 31 | Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)   | 2 500,00  | 4,000 | 10 000,00  |
| 32 | Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus), вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus), вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР, количественное исследование   | 2 250,00  | 4,000 | 9 000,00   |
| 33 | Молекулярно-генетическое исследование химеризма кроветворения после неродственной трансплантации костного мозга после трансплантации костного мозга (после первичного анализа) на автоматическом анализаторе нуклеиновых кислот ABI 3130 | 2 410,00  | 4,000 | 9 640,00   |
| 34 | Имунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (малые). Исследование субпопуляций Т-хэлперов и регуляторных Т клеток.  | 24 000,00 | 8,000 | 192 000,00 |
| 35 | Имунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах. Острый миелоидный лейкоз  | 16 300,00 | 4,000 | 65 200,00  |
| 36 | Имунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (малые). Иммунофенотипическое исследование PD-1 на субпопуляциях Т-клеток после алло-ТГСК   | 5 800,00  | 8,000 | 46 400,00  |

|    |   |          |       |          |
|----|---|----------|-------|----------|
| 37 | Исследование спровоцированных дыхательных объемов (спирометрия) | 1 770,00 | 4,000 | 7 080,00 |
| 38 | Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный         | 2 080,00 | 4,000 | 8 320,00 |

**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.**

Не применимо.

## **VII. Оценка эффективности метода**

**19. Перечень показателей эффективности.**

- Общая выживаемость
- Безрецидивная выживаемость
- Вероятность развития рецидива

**20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

- Не заявляются.

**21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.**

Оценка эффективности метода проводится на основании следующих параметров:

- Общая выживаемость
- Безрецидивная выживаемость
- Вероятность развития рецидива

## **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.**

В анализе будут использованы методы описательной статистики. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 будет использован точный тест Фишера. Оценка общей выживаемости 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.**

По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ за 2018 год было выполнено 84 трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, из них 60 (~72%) это пациенты с острыми лейкозами (любые источники стволовых клеток). Количество пациентов, которых можно включить в исследование, составит - 40 человек в год.

При заявленной ожидаемой безрецидивной выживаемости в ветке клинической апробации (Ветка А) – 71% (Percentage 'success' in experimental group), а в контрольной ветке (Ветка В) – 50 % (Percentage 'success' in control group), с учетом допустимого уровня альфа-ошибки (5%, статистическая значимость 0,05) мощность исследования составит более 80%. Расчетный объем выборки (по данным <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>) при данных заданных параметрах составляет 82 пациента в каждой из исследуемых групп. Итого в ветку А (клиническая апробация) планируется включить 85 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2020 году планируется включить 5 пациентов, в 2021-40 пациентов, в 2022 - 40 пациентов. Процедура учета пациентов и всех значимых параметров будет проводиться на базе конфигурации 1С: Гематология, которая разработана 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 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.

**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:**

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

| № п/п | Наименование статей расходов  | Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб. |
|-------|---|---|
| 1     | Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации   | 186,20  |
| 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 | 134,84  |
| 3     | Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации   | 4,70  |
| 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)   | 65,10   |
| 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  | 39,10   |
|       | <b>ИТОГО:</b>   | 390,84  |

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на диагностику 85 пациентов составляет **33 221,40 тысяч рублей.**

В том числе:

2020 г. (5 пациентов) – **1954,2 тысяч рублей;**

2021 г. (40 пациентов) – **15633,6 тысяч рублей;**

2022 г. (40 пациентов) – **15633,6 тысяч рублей;**

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Академик РАН

«17» февраля 2020 г.

М.П.

В.Г. Савченко





**Регистрационная карта пациента**

Название протокола

**Алгоритм стратификации рисков развития рецидива на основании компетентности Т-клеточного звена иммунной системы и наличия минимальной остаточной болезни у взрослых пациентов с острыми лейкозами ( 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  | <input type="text"/> |
| Нет |                      |

Дата хронической РТПХ

|     |                      |
|-----|----------------------|
| Да  | <input type="text"/> |
| Нет |                      |

Рецидив

Дата

Локализация

Смерть

|     |  |
|-----|--|
| Да  |  |
| Нет |  |

Дата

Дата последнего контакта

Дата

## Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Алгоритм стратификации рисков развития рецидива на основании компетентности Т-клеточного звена иммунной системы и наличия минимальной остаточной болезни у взрослых пациентов с острыми лейкозами 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