

**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: director@blood.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Метод интегральной оценки рисков развития рецидива у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами из всех групп риска (кроме ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазии) с целью уменьшения числа трансплантаций аллогенных стволовых гемопоэтических клеток в первой полной ремиссии на основе динамического анализа резидуального лейкоэмического клона по сравнению с анализом только на основе исходных генетических характеристик бластных клеток»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 65 пациентов, в том числе: в 2021 г. – 15 пациентов, в 2022 г. – 25 пациентов, в 2023 г. – 25 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 23 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.

Генеральный директор

«26» февраля 2021 г.



(подпись)

Савченко В. Г.
(Ф.И.О.)

Согласие

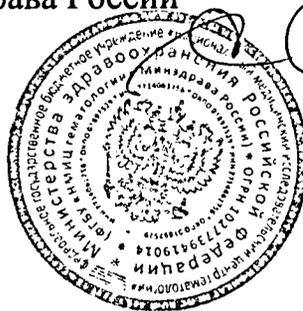
на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте
Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

Авторы протокола клинической апробации «Метод интегральной оценки рисков развития рецидива у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами из всех групп риска (кроме ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазии) с целью уменьшения числа трансплантаций аллогенных стволовых гемопоэтических клеток в первой полной ремиссии на основе динамического анализа резидуального лейкоемического клона по сравнению с анализом только на основе исходных генетических характеристик бластных клеток», представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Академик РАН



В.Г. Савченко

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

«Метод интегральной оценки рисков развития рецидива у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами из всех групп риска (кроме ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазии) с целью уменьшения числа трансплантаций аллогенных стволовых гемопоэтических клеток в первой полной ремиссии на основе динамического анализа резидуального лейкоэмического клона по сравнению с анализом только на основе исходных генетических характеристик бластных клеток»

название протокола клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Метод интегральной оценки рисков развития рецидива на основе динамического анализа резидуального лейкоэмического клона»

название метода клинической апробации

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

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.

1. Савченко В.Г. – Генеральный директор, Академик Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук
2. Паровичникова Е.Н. – руководитель отдела интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, доктор медицинских наук
3. Гальцева И.В. – заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, кандидат медицинских наук

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Оптимизировать отбор пациентов с острыми миелоидными лейкозами на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на основании результатов динамического анализа резидуального опухолевого клона
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	С92.0 – Острый миелоидный лейкоз С92.5 – Острый миеломоноцитарный лейкоз С92.7 – Другой миелоидный лейкоз С92.9 – Миелоидный лейкоз неуточненный С93.0 – Острый моноцитарный лейкоз С94.0 – Острая эритремия и эритролейкоз С94.2 – Острый мегакариобластный лейкоз
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Мужчины и женщины от 18 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Метод клинической апробации заключается в определении жестких и конкретизированных показаний к проведению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) на основе анализа резидуального лейкоэмического клона с помощью многоцветной проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) при достижении 1-ой полной ремиссии (ПР). Достоинством метода является возможность не проводить алло-ТГСК в случае отсутствия резидуального лейкоэмического клона в группах пациентов промежуточного и неблагоприятного рисков, определенных по генетическим характеристикам бластных клеток, что приведет к снижению объема финансовых затрат, связанных с проведением нецелесообразной алло-ТГСК без увеличения частоты развития рецидива.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Исследование может быть выполнено в круглосуточном и в дневном стационарах
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Проведение алло-ТГСК на основе исходной генетической характеристики бластных клеток, определенной с помощью стандартного цитогенетического и молекулярно-биологического исследований
Половозрастная характеристика	От 18 лет вне зависимости от половой

<p>пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>принадлежности</p>
<p>Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом КА)</p>	<p>В дебюте заболевания в круглосуточном стационаре всем пациентам на основании характеристики бластных клеток по результатам стандартного цитогенетического и молекулярно-биологического исследований определяется группа риска. Метод сравнения относится к специализированному виду медицинской помощи, оказывается в плановой форме, источником финансирования является квота по высокотехнологичной медицинской помощи. Рекомендуется выполнение алло-ТГСК в 1-й ПР пациентам групп высокого и промежуточного риска, а также пациентам группы благоприятного риска, у которых ПР не была достигнута после 1-го курса индукции. Однако у части пациентов из благоприятной группы риска развивается рецидив в случаях, когда алло-ТГСК не проводится. Клинические рекомендации «Острые миелоидные лейкозы» за 2020 год опубликованы на сайте национального гематологического общества https://npngo.ru/uploads/media_document/458/271c73e2-e195-44d0-9d45-ec020a662da3.docx. Динамический анализ резидуального лейкоэмического клона, с одной стороны, позволит избежать проведения алло-ТГСК пациентам из групп промежуточного и неблагоприятного рисков, с низкой вероятностью развития рецидива. С другой стороны, анализ резидуального лейкоэмического клона позволит выявить пациентов из благоприятной группы с высокой вероятностью рецидивов и рекомендовать им проведение алло-ТГСК на ранних сроках терапии.</p>

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

<p>Параметр</p>	<p>Значение/описание</p>	<p>Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)</p>
<p>Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100</p>	<p>3–5 человек на 100 тыс.</p>	<p>[1]</p>

тыс. населения		
Заболеваемость в РФ (по заболеванию (состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	1,91 случая на 100 тыс.	[2]
Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Нет данных.	
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	Нет данных.	
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	При численности населения 140 млн жителей РФ расчетный показатель заболеваемости (исходя из Европейских и Американских данных) должен составлять около 5 тыс. заболевших.	[3]
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	Метод сравнения включает три исследования: 1) A12.05.013 Цитогенетическое исследование (кариотип) – метод диагностики хромосомных нарушений, таких как делеции, инверсии, транслокации, моносомии, полисомии и другие; 2) A27.05.013 Молекулярно-генетическое исследование мутации гена FLT3 (fms-подобная тирозинкиназа третьего типа) в крови – позволяет обнаруживать внутренние tandemные повторы в гене FMS-подобной тирозинкиназы 3. 3) A08.05.002.002 Патолого-анатомическое	[4,5]

	<p>исследование биопсийного (операционного) материала тканей костного мозга с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) – позволяет определить наличие хромосомных перестроек при нормальном кариотипе или отсутствии митозов.</p>	
<p>Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации</p>	<p>Лечение взрослых больных ОМЛ с помощью стандартных курсов химиотерапии позволяет достичь ПР у 70-80% взрослых пациентов, однако вероятность 5-летней безрецидивной выживаемости составляет лишь 30-40%. Выполнение алло-ТГСК может существенно улучшить выживаемость больных ОМЛ, однако проведение данной высокотехнологичной процедуры сопряжено со значительными рисками и тяжелыми последствиями в виде отторжения трансплантата, острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина», развития рецидива. С другой стороны, откладывание решения вопроса о выполнении алло-ТГСК может привести к потере времени и раннему развитию рецидива у пациентов с ОМЛ.</p>	<p>[6]</p>
<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические,</p>	<p>Мониторинг резидуального лейкомиического клона поможет выделить две</p>	<p>[7,8]</p>

экономические аспекты	<p>основные группы больных: тех, кому можно продолжать химиотерапию и динамическое наблюдение с 85% вероятностью</p> <p>□А □А □А □А □撤 Қ□L? э хл</p> <p>кому строго показано выполнение алло-ТГСК. Внедрение Метода позволит уточнить показания для алло-ТГСК: пациентам из группы промежуточного и неблагоприятного риска с FLT3-ITD при отсутствии резидуального клона не выполнять алло-ТГСК в 1-ой ПР. Это повысит продолжительность жизни пациентов за счет четких показаний к проведению алло-ТГСК, которая является дорогостоящей процедурой, сопряженной со значительными рисками для пациента. Сокращение количества проводимых алло-ТГСК существенно снизит финансовые затраты на оказание медицинской помощи.</p>	
-----------------------	--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Метод интегральной оценки рисков развития рецидива на основе динамического анализа резидуального лейкоэмического клона	
Страна-разработчик метода	Нидерланды, Германия, Великобритания, Франция, Италия, США	[9]

<p>История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации</p>	<p>Резидуальный лейкоэмический клон – это совокупность опухолевых клеток, которые могут быть обнаружены только высоко-чувствительными лабораторными методами в период полной ремиссии. Внедрение этого исследования раньше всего произошло в протоколы терапии острых лимфобластных лейкозов у детей, а потом и у взрослых больных. В дальнейшем широкое распространение получило исследование резидуального клона при хроническом миелолейкозе и остром промиелоцитарном лейкозе. Только в 2018 году появился консенсус по определению резидуального опухолевого клона у пациентов с ОМЛ. В случае наличия мутаций в генах <i>NPM1</i>, <i>RUNX1-RUNX1T1</i> и <i>CBFB-MYH11</i> резидуальный клон должен быть оценен методом ПЦР, а в остальных случаях определяется по лейкоз-ассоциированному иммунофенотипу методом проточной цитометрии</p>	<p>[10–12]</p>
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>Проблеме анализа резидуального лейкоэмического клона для оптимизации терапии посвящена работа группы исследователей из Нидерландов, в которой было предложено</p>	<p>[8,13]</p>

	<p>относить пациентов из промежуточной группы риска в группу плохого прогноза и проводить им алло-ТГСК для улучшения безрецидивной выживаемости.</p> <p>Итальянской группой в 2018 году было показано, что вероятность развития рецидива составила 65% для больных с сохраняющимся лейкоэмическим клоном и 10,6% для больных без резидуального клона, что может служить показанием для проведения алло-ТГСК на ранних этапах терапии.</p>	
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>Динамическая оценка резидуального лейкоэмического клона позволит вовремя изменить тактику лечения, а пациентам из группы промежуточного и неблагоприятного рисков не выполнять алло-ТГСК в 1-ой ПР. Это снизит финансовые затраты на оказание медицинской помощи без ухудшения безрецидивной выживаемости.</p>	
<p>Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой</p>	<p>нет</p>	

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости и осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Рецидив	средняя	В группе пациентов промежуточного и	5-10%	12 мес	Частый мониторинг резидуальног

		неблагоприятного рисков при отсутствии резидуального опухолевого клона возможно развитие рецидива острого миелоидного лейкоза в большей степени экстрамедуллярно			о клона на отдаленных этапах терапии
--	--	--	--	--	--------------------------------------

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. Westers, T.M. Immunophenotypic analysis of erythroid dysplasia in myelodysplastic syndromes. A report from the IMDSFlow working group. / T. M. Westers, E. M. P. Cremers, U. Oelschlaegel, U. Johansson, P. Bettelheim, S. Matarraz, A. Orfao, B. Moshaver, L. E. Brodersen, M. R. Loken, D. A. Wells, D. Subirá, M. Cullen, J. G. Te Marvelde, V. H. J. van der Velden, F. W. M. B. Preijers, S.-C. Chu, J. Feuillard, E. Guérin, K. Psarra, A. Porwit, L. Saft, R. Ireland, T. Milne, M. C. Béné, B. I. Witte, M. G. Della Porta, W. Kern, A. A. van de Loosdrecht, IMDSFlow Working Group // *Haematologica*. – 2017. – vol. 102. – № 2. – pp. 308–319. импакт-фактор: 7,116

2. Shallis, R.M. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges / R.M. Shallis, R. Wang, A. Davidoff, X. Ma, A.M. Zeidan // *Blood Rev.* – 2019. – vol. 36. – pp. 70-87. импакт-фактор: 6,600

3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). / А.Д., Каприн, В.В., Старинский, Г.В., Петрова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – 250 с.

4. Паровичникова, Е.Н. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых / Е.Н. Паровичникова, Г.А. Клясова, А.Н. Соколов, С.М. Куликов, В.Г. Савченко // Программное лечение заболеваний системы крови. – 2012. – С. 153-206.

5. Gadhia Pankaj, K. Role of Cytogenetic Evaluation in Diagnosis of Acute Myeloid Leukemia / Gadhia Pankaj K., Patel Monika V., Vaniawala Salil N. // *Am. J. Biomed.* – 2016. – vol. 4. – № 6. – p. 98–102. импакт-фактор: 5,762

6. Daver, N. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence / N. Daver, R.F. Schlenk, N.H. Russell, M.J. Levis // *Leukemia*. – 2019. – vol. 33. – № 2. – pp. 299–312. импакт-фактор: 8,665

7. Паровичникова, Е.Н. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России / Е.Н. Паровичникова, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, М.Ю. Дроков, Т.И. Лобанова, Л.А. Кузьмина, А.Н. Соколов, А.В. Кохно, О.А. Гаврилина, З.Т. Фидарова, Г.А. Басхаева, В.А. Васильева, Т.Н. Обухова, С.А. Кузнецова, А.Б. Судариков, В.Н. Двирнык, И.В. Гальцева, В.Г. Савченко // *Терапевтический архив* – 2018. – Т. 90 – № 7. – С. 14–22. импакт-фактор: 0,596

8. Venditti, A. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia / A. Venditti, F. Buccisano, G. Del Poeta, L. Maurillo, A. Tamburini, C. Cox, A. Battaglia, G. Catalano, B. Del Moro, L. Cudillo, M. Postorino, M. Masi, S. Amadori // *Blood*. – 2000. – vol. 96. – № 12. – pp. 3948–3952. импакт-фактор: 17,543

9. Terwijn, M. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. / M. Terwijn, W.L. van Putten, A. Kelder, V.H. van der Velden, R.A. Brooimans, T. Pabst, J. Maertens, N. Boeckx, G.E. de Greef, P.J. Valk, F.W. Preijers, P.C. Huijgens, A.M. Dräger, U.
10. Schanz, M. Jongen-Lavrecic, B.J. Biemond, J.R. Passweg, M. van Gelder, P. Wijermans, C. Graux, M. Bargetzi, M.C. Legdeur, J. Kuball, O. de Weerd, Y. Chalandon, U. Hess, L.F. Verdonck, J.W. Gratama, Y.J. Oussoren, W.J. Scholten, J. Slomp, A.N. Snel, M.C. Vekemans, B. Löwenberg, G.J. Ossenkoppele, G.J. Schuurhuis // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – vol. 31. – № 31. – pp. 3889–3897. импакт-фактор: 32,956
11. Schuurhuis, G.J. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party / G.J. Schuurhuis, M. Heuser, S. Freeman, M.C. Béné, F. Buccisano, J. Cloos, D. Grimwade, T. Haferlach, R.K. Hills, C.S. Hourigan, J.L. Jorgensen, W. Kern, F. Lacombe, L. Maurillo, C. Preudhomme, B.A. van der Reijden, C. Thiede, A. Venditti, P. Vyas, B.L. Wood, R.B. Walter, K. Döhner, G.J. Roboz, G.J. Ossenkoppele // *Blood.* – 2018. – vol. 131. – № 12. – pp. 1275–1291. импакт-фактор: 17,543
12. Katz, F. The use of DNA probes to monitor minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia / F. Katz, L. Ball, B. Gibbons, J. Chessells // *Br. J. Haematol.* – 1989. – vol. 73. – № 2. – pp. 173–180. импакт-фактор: 5,206
13. Campana, D. The Immunologic Detection of Minimal Residual Disease in Acute Leukemia / D. Campana, E. Coustan-Smith, G. Janossy // *Blood.* – 1990. – vol. 76. – № 1. – pp. 163-71. импакт-фактор: 17,543
14. Lee, M.S. Detection of Two Alternative bcr/abl mRNA Junctions and Minimal Residual Disease in Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia by Polymerase Chain Reaction / M.S. Lee, A. LeMaistre, H.M. Kantarjian, M. Talpaz, E.J. Freireich, J.M. Trujillo, S.A. Stass // *Blood.* – 1989. – vol. 73. – № 8. – pp. 2165-2170. импакт-фактор: 17,543
15. Minetto, P. Early minimal residual disease assessment after AML induction with fludarabine, cytarabine and idarubicin (FLAI) provides the most useful prognostic information / P. Minetto, F. Guolo, M. Clavio, A. Kunkl, N. Colombo, E. Carminati, G. Fugazza, S. Matarese, D. Guardo, F. Ballerini, C. Di Grazia, A.M. Raiola, A. Cagnetta, M. Cea, M. Miglino, R.M. Lemoli, M. Gobbi // *British Journal of Haematology.* – 2019. – vol. 184. – № 3. – pp. 457–460. импакт-фактор: 5,518
16. Vidriales, M.B. Minimal residual disease evaluation by flow cytometry is a complementary tool to cytogenetics for treatment decisions in acute myeloid leukaemia / M.B. Vidriales, E. Pérez-López, C. Pegenaute, M. Castellanos, J.J. Pérez, M. Chandía, J. Díaz-Mediavilla, C. Rayón, N. de Las Heras, P. Fernández-Abellán, M. Cabezudo, A.G. de Coca, J.M. Alonso, C. Olivier, J.M. Hernández-Rivas, P. Montesinos, R. Fernández, J. García-Suárez, M. García, M.J. Sayas, B. Paiva, M. González, A. Orfao, J.F. San Miguel; PETHEMA Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas Cooperative Study Group. // *Leuk. Res.* – 2015. – vol. 40. – pp. 1–9. импакт-фактор: 2,319
17. Lobanova, T.I. Different Treatment Regimens, Optimal Time Points and Threshold Level While Minimal Residual Disease Evaluation in AML Patients / T. I. Lobanova, I.V. Galtseva, Y.O. Davydova, N.M. Kapranov, V.V. Troitskaya, I.A. Lukyanova, E.N. Parovichnikova, S.M. Kulikov, L.A. Kuzmina, V.G. Savchenko // *Blood.* – 2018. – vol. 132. – № Supplement 1. – pp. 2808–2808. импакт-фактор: 17,543
18. Buckley, S.A. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis / S.A. Buckley, B.L. Wood, M. Othus, C.S. Hourigan, C. Ustun, M.A. Linden, T.E. DeFor, M. Malagola, C. Anthias, V. Valkova, C.G. Kanakry, B. Gruhn, F. Buccisano, B. Devine, R.B. Walter // *Haematologica.* – 2017. – vol. 102. – № 5. – pp. 865–873. импакт-фактор: 7,116

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России осуществляет координирующую деятельность по диагностике и лечению пациентов с острыми миелоидными лейкозами как в нескольких федеральных, так и региональных гематологических центрах; проводит централизованное определение резидуального лейкоэмического клона у больных из других лечебно-профилактических учреждений г. Москвы и регионов; является консультативно-образовательным центром по определению и мониторингу резидуального лейкоэмического клона.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода динамического анализа резидуального лейкоэмического клона для определения показаний к проведению трансплантации аллогенных стволовых клеток крови для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности

Задачи:

1) сравнить безопасность метода динамического анализа резидуального лейкоэмического клона для определения показаний к проведению трансплантации аллогенных стволовых клеток крови по сравнению с проведением трансплантации аллогенных стволовых клеток крови на основе исходных генетических характеристик бластных клеток

2) сравнить клиническую эффективность метода динамического анализа резидуального лейкоэмического клона для определения показаний к проведению трансплантации аллогенных стволовых клеток крови с проведением трансплантации аллогенных стволовых клеток крови только на основе исходных генетических характеристик бластных клеток

3) сравнить клинико-экономическую эффективность динамического анализа резидуального лейкоэмического клона для определения показаний к проведению трансплантации аллогенных стволовых клеток крови с проведением трансплантации аллогенных стволовых клеток крови только на основе исходных генетических характеристик бластных клеток

IV. Дизайн клинической апробации

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

Исследование резидуального опухолевого клона – это суррогатный маркер для быстрой оценки химиочувствительности и эффективности химиотерапии. Во всех опубликованных исследованиях выявление резидуального лейкоэмического клона является значимым независимым фактором прогноза заболевания. В испанском исследовании после 1 курса индукции 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 71%, 50% и 38% при значениях резидуального лейкоэмического клона $\leq 0,01\%$; от 0,01% до 0,1% и $\geq 0,1\%$ соответственно ($p < 0,05$). При этом наличие резидуального лейкоэмического клона могло ухудшать показатели БРВ в благоприятной цитогенетической группе, а его отсутствие в неблагоприятной – улучшать БРВ [14].

В работе А. Venditti и соавт. вероятность развития рецидива (ВРР) в группах больных с наличием и отсутствием резидуального лейкоэмического клона составили 77% и 17% соответственно [7].

В исследовании, проведенном с 2016 по 2018 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, было показано, что персистенция резидуального лейкоэмического клона является независимым прогностическим фактором, и, возможно, более важным маркером долгосрочного прогноза, чем цитогенетические группы риска. Двухлетняя БРВ в группе пациентов с наличием и отсутствием резидуального лейкоэмического клона после

1-го курса составила 23% и 87% ($p = 0,0016$), а после 2-го курса - 36% и 65% ($p=0,0085$), соответственно [15].

У пациентов с ОМЛ при выявлении резидуального лейкомиического клона непосредственно перед алло-ТГСК ВРР значимо выше, чем в случае отсутствия резидуального лейкомиического клона. Buckley S.A. с соавт. в 2017 году провели метаанализ, включивший 19 статей о влиянии резидуального лейкомиического клона при ОМЛ перед алло-ТГСК, опубликованных с 2005 по 2016 годы. Проведенный анализ показал, что выявление резидуального лейкомиического клона перед алло-ТГСК ассоциировано с более высокой ВРР и худшей общей выживаемостью [16].

Имеющиеся в распоряжении авторов клинической апробации опубликованные результаты клинических исследований, публичные доклады по результатам уже выполненных исследований позволяют сделать заключение не только о целесообразности, но и о необходимости проведения динамического анализа резидуального лейкомиического клона у больных острыми миелоидными лейкозами. Алло-ТГСК – непростой и не всегда оправданный метод терапии, поэтому грамотная оценка резидуального лейкомиического клона и применение этого высокотехнологичного метода строго по назначению является крайне актуальной задачей.

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

№	Параметр
1	Доля бластных клеток при цитологическом исследовании мазка костного мозга (в миелограмме)
2	Доля бластных клеток в общем анализе крови
3	Наличие бластных клеток при анализе спинномозговой жидкости
4	Наличие экстрамедуллярных поражений

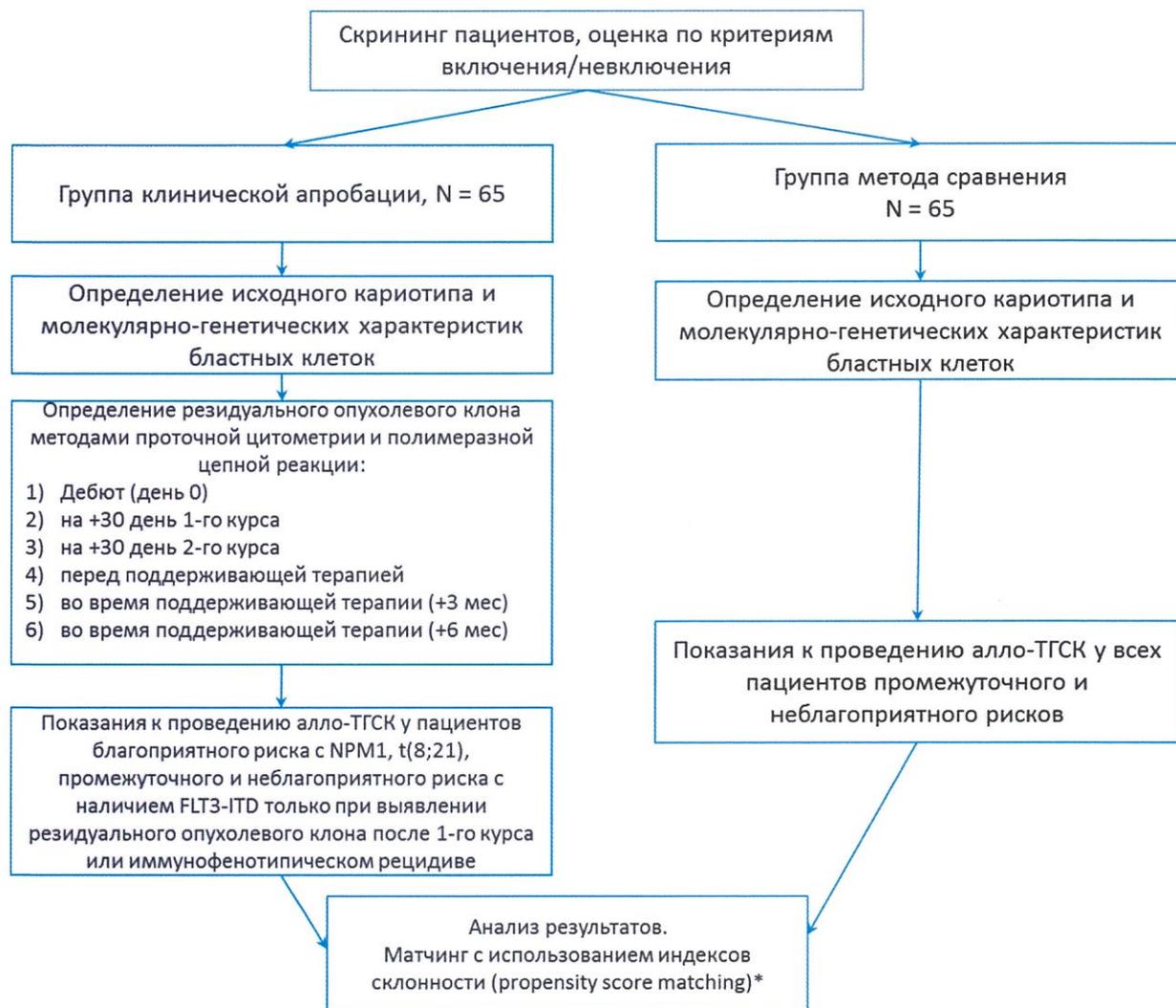
12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);

Этапы ведения пациентов согласно предлагаемому методу клинической апробации:

1. Скрининг пациентов, оценка по критериям включения/невключения. Осуществляется рандомизация на группы (случайный подбор по факторам риска).
2. Стандартное цитогенетическое исследование клеток костного мозга (определение кариотипа), исследование мутаций в гене *FLT3-ITD* для пациентов группы клинической апробации и метода сравнения и определение групп цитогенетического и молекулярно-биологического прогноза.
3. Для пациентов, достигших первой полной ремиссии, входящих в клиническую апробацию, проводится поиск мутаций и химерных транскриптов генов *RUNX1-RUNX1T1*, *NPM1* и *CBFB-MYH11*, а также определение маркеров минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии в 6 точках:
 - a. в дебюте заболевания до начала химиотерапии
 - b. на +30 день 1-го индукционного курса химиотерапии
 - c. на +30 день 2-го индукционного курса химиотерапии
 - d. перед поддерживающей терапией
 - e. на +3 мес поддерживающей терапии
 - f. на +6 мес поддерживающей терапии

4. Определяются показания к алло-ТГСК:
 - в группе клинической апробации: у пациентов благоприятного риска с NPM1/t(8;21), промежуточного и неблагоприятного риска с наличием *FLT3-ITD* только при выявлении резидуального лейкомиического клона после 1-го курса или иммунофенотипическом рецидиве (выявление резидуального лейкомиического клона на любом этапе терапии в случае, когда на +30 день 1-го индукционного курса резидуальный лейкомиический клон не выявлялся);
 - в группе сравнения: у всех пациентов промежуточного и неблагоприятного рисков.
5. Анализ результатов. По техническим и этическим причинам нет возможности провести рандомизацию при формировании групп наблюдения и контроля. Для компенсации возможных смещений в оценках конечных точек при анализе данных будет использован метод метчирования с использованием индекса склонности - современный аналог «близнецового метода».

Дизайн:



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

В дебюте заболевания аспират костного мозга желательно получать путем пункции задней ости подвздошной кости, так как объем диагностического материала должен быть не менее 7 мл. Возможно, потребуется выполнить несколько проколов задней ости, чтобы аспират не был сильно разбавлен периферической кровью. Предлагается набирать весь объем аспирата костного мозга в один шприц и затем из одного шприца распределять в отдельные пробирки в соответствии с методом исследования. При наличии сгустка

исследование проведено быть не может, рекомендуется хорошо перемешивать материал в пробирке во избежание свертывания костного мозга.

Биоматериал распределяется в лаборатории:

1. Лаборатория молекулярной гематологии: 1 пробирка с 1,5-2 мл аспирата костного мозга с ЭДТА;
2. Лаборатория иммунофенотипирования: 1 пробирка с 1 мл аспирата костного мозга с ЭДТА;
3. Лаборатория кариологии: 1 пробирка с 2 мл аспирата костного мозга с лития гепарином, 5 мазков костного мозга.

На +30 день 1-го индукционного курса химиотерапии, на +30 день 2-го индукционного курса химиотерапии, перед поддерживающей терапией, в ходе поддерживающей терапии проводится забор аспирата костного мозга в 2 пробирки с ЭДТА по 1,5 мл для лабораторий иммунофенотипирования и молекулярной гематологии.

Поиск лейкомиического клона методом проточной цитометрии осуществляется с помощью сочетания метода “пустых мест” и определения клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом, найденным в дебюте заболевания. Метод “пустых мест” заключается в поиске клеток с aberrантным сочетанием антигенов, не встречающимся в норме. Нормальные паттерны экспрессии антигенов на клетках изучаются на когорте здоровых доноров костного мозга с использованием тех же наборов моноклональных антител, что и для анализа резидуального лейкомиического клона. Анализируется антигенный профиль экспрессии CD34⁺ ранних предшественников, а также CD34⁺CD117⁺ и CD34⁺CD117⁻CD33[±] клеток костного мозга.

Результат исследования резидуального лейкомиического клона считается положительным, если выявляется кластер клеток (20 – 50 клеток) с сочетанием экспрессии нескольких антигенов, не встречающимся у здоровых доноров. Доля клеток с aberrантным иммунофенотипом определяется по отношению ко всем клеткам костного мозга, исключая дебрис по показателям прямого и бокового светорассеяния. Количество анализируемых событий должно быть не менее 500 тысяч, что позволяет достичь чувствительности анализа 10⁻⁴ (0,01%).

Результат исследования резидуального лейкомиического клона считается отрицательным, если кластер клеток с aberrантным иммунофенотипом обнаружить не удалось. В таком случае оценивается качество костного мозга и рассчитывается чувствительность выполненного исследования по формуле: 20 ÷ количество рассчитанных событий × 100%. Если есть признаки значительного разведения костного мозга периферической кровью и/или чувствительность выполненного исследования более 0,01%, то необходимо провести повторное исследование.

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

Ожидаемая продолжительность участия пациента в клинической апробации составляет 12 месяцев. Период первичной диагностики с оценкой критериев включения/невключения, а также определение групп прогноза по данным цитогенетических и молекулярно-генетических исследований составляет 10 дней. Период от начала лечения до начала поддерживающей терапии, в течение которого проводится трехкратное исследование резидуального лейкомиического клона, составляет 4-5 мес. Длительность поддерживающей терапии составляет 6 мес, в течение которой проводится двухкратное исследование лейкомиического клона. Для пациентов, которым будет проведена ранняя алло-ТГСК (в период до 6 мес. от начала терапии) наблюдение за пациентом составляет 6 мес.

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.

Дата достижения 1-ой полной ремиссии, дата рецидива

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Острый миелоидный лейкоз
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C92.0 C92.5 C92.7 C92.9 C93.0 C94.0 C94.2
Пол пациентов	<i>Мужчины и женщины</i>
Возраст пациентов	<i>от 18 лет</i>
Другие дополнительные сведения	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в клинической апробации

14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ .
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² .
3	Лица, страдающие психическими расстройствами ³ .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	ОМЛ, резистентный к проводимой терапии
6	Острый промиелоцитарный лейкоз
7	Бластный криз хронического миелолейкоза / <i>de novo</i> ОМЛ с t(9;22)
8	Острый недифференцированный лейкоз
9	Рецидив острого лейкоза
10	ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазии

¹ за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

² кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

³ кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Отзыв добровольного информированного согласия	однократно
2	Отсутствие полной ремиссии к +30 дню 2-го курса химиотерапии	однократно
3	Летальный исход	однократно

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь _____

(первичная медико-санитарная помощь, специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, скорая медицинская помощь, паллиативная медицинская помощь)

в рамках клинической апробации

Форма оказания медицинской помощи: плановая _____

(экстренная, неотложная, плановая)

Условия оказания медицинской помощи: в дневном стационаре, стационарно _____

(амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
Дебют заболевания до начала химиотерапии				
1.1.	A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	1	Получение материала для исследования
1.2.	A12.05.013	Цитогенетическое исследование (кариотип)	1	Установление генетической группы риска
1.3.	A08.05.002.002	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей костного мозга с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)	4	Установление генетической группы риска
1.4.	A27.05.013	Молекулярно-генетическое исследование мутации гена FLT3 (fms-подобная тирозинкиназа третьего типа) в крови	1	Установление генетической группы риска
1.5.	A12.30.012.002	Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах	1	Определение маркеров для исследования резидуального лейкомиического

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
				клона методом проточной цитометрии
1.6.	A27.05.016	Молекулярно-генетическое исследование мутации гена NPM1 (нуклеофосмин 1) в костном мозге	1	Определение маркеров для исследования резидуального лейкемического клона полимеразной цепной реакции
1.7.	A27.30.088	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RUNX1-RUNX1T1 методом ПЦР	1	Определение маркеров для исследования резидуального лейкемического клона полимеразной цепной реакции
1.8.	A27.30.089	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CBFB-MYH11 методом ПЦР	1	Определение маркеров для исследования резидуального лейкемического клона полимеразной цепной реакции
1.9	B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	1	Оценка клинико-лабораторных показателей и мониторинг состояния пациента
Анализ резидуального лейкемического клона во время терапии				
2.1	A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	5	Получение материала для исследования
2.2	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	5	Получение материала для исследования
2.3	A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	5	Оценка достижения и сохранения полной ремиссии
2.4	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	5	Оценка достижения и сохранения полной ремиссии
2.5	A12.30.012.002	Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной	5	Определение резидуального лейкемического

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
		болезни при гемобластозах		клона методом проточной цитометрии
2.6	A27.05.016	Молекулярно-генетическое исследование мутации гена NPM1 (нуклеофосмин 1) в костном мозге	5	Определение резидуального лейкоэмического клона методом полимеразной цепной реакции
2.7	A27.30.088	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RUNX1-RUNX1T1 методом ПЦР	5	Определение резидуального лейкоэмического клона методом полимеразной цепной реакции
2.8	A27.30.089	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CBFB-MYH11 методом ПЦР	5	Определение резидуального лейкоэмического клона методом полимеразной цепной реакции
2.9	B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	1	Оценка клинико-лабораторных показателей и мониторинг состояния пациента

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Дебют заболевания до начала химиотерапии								
1.1	Лидокаин 2%	п/к	1	-	однократно	1	мл	Анестезия при пункции
1.2	Прокаин 0,5%	п/к	1	-	однократно	1	мл	Анестезия при пункции
Анализ резидуального лейкоэмического клона во время терапии								
2.1	Лидокаин 2%	п/к	5	-	однократно	10	мл	Анестезия при пункции
2.2	Прокаин 0,5%	п/к	5	-	однократно	10	мл	Анестезия при пункции

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания: нет;

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное: нет.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
<i>Доля больных, у которых возможно отказаться от алло-ТГСК</i>

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Отсутствие рецидива после достижения первой полной ремиссии в течение 12 месяцев
2.	Коэффициент выполняемости алло-ТГСК (тем кому запланирована алло-ТГСК)
3.	Общая выживаемость

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Отсутствие рецидива после достижения первой полной ремиссии	Регистрация рецидива	Каждый месяц до поддерживающей терапии, каждые три месяца на поддерживающей терапии
2.	Доля больных, у которых диагностика резидуального лейкомиического клона позволила отказаться от алло-ТГСК	Регистрация проведения алло-ТГСК	От начала лечения до 12 месяцев
3.	Увеличение безрецидивной выживаемости	Регистрация даты рецидива, даты смерти, даты последнего контакта	До 12 мес
4.	Увеличение общей выживаемости	Регистрация даты смерти, даты последнего контакта	До 12 мес

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.

Отличия в частотах возникновения рецидивов и число случаев, в которых возможно отказаться от проведения алло-ТГСК, будут рассчитаны по методу χ^2 . Общая и безрецидивная выживаемости будут рассчитаны по методу Каплан-Мейер, кумулятивная вероятность по методу конкурирующих рисков. Достоверными принимаются 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.

Статистическая гипотеза: отказ от алло-ТГСК в группе клинической апробации – 35%, в группе сравнения – 10% при уровне альфа-ошибки – 5% и уровне статистической мощности – 90%. Расчетное количество пациентов – 65.

Статистическая гипотеза: отсутствие рецидива в группе клинической апробации – 85%, в группе сравнения – 60% при уровне альфа-ошибки – 5% и уровне статистической мощности – 90%. Расчетное количество пациентов – 65.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту производился в соответствии с «Методическими рекомендациями по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», утвержденными Приказом от 13 августа 2015 г. №556 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1. Дебют заболевания до начала химиотерапии					
1.1	[A27.05.071] Цитогенетическое исследование (кариотипирование) клеток костного мозга, крови, биоптата опухоли методом дифференциальной окраски хромосом	6600	1	6600	Прайс «НМИЦ гематологии»
1.2	[A27.05.067.003] FISH - исследование цитологических препаратов (мазки костного мозга, крови или отпечатки опухоли) с использованием одного ДНК-зонда	6600	1	6600	Прайс «НМИЦ гематологии»
1.3	[A27.05.077] FISH-исследование с использованием одного дополнительного ДНК-зонда на готовом материале	2800	3	8400	Прайс «НМИЦ гематологии»
1.4	[A11.05.002] Получение цитологического	2340	1	2340	Прайс «НМИЦ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	препарата костного мозга путем пункции (стерильная пункция)				гематологии»
1.5	[A12.30.012.002.005] Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах. Острый лейкоз	16300	1	16300	Прайс «НМИЦ гематологии»
1.6	[A27.05.016.001] Количественное определение мутаций гена NPM1; МОБ	3810	1	3810	Прайс «НМИЦ гематологии»
1.7	[A27.30.088] Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RUNX1-RUNX1T1 методом ПЦР	4180	1	4180	Прайс «НМИЦ гематологии»
1.8	[A27.30.089] Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CBFB-MYH11 методом ПЦР	5950	1	5950	Прайс «НМИЦ гематологии»
1.9	[A27.05.013.001] Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах FLT3, NPM1, СЕВРА при ОМЛ методом фрагментного анализа (комплексное исследование)	5260	1	5260	Прайс «НМИЦ гематологии»
1.10	[B01.005.001] Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	2700	1	2700	Прайс «НМИЦ гематологии»
2. Анализ резидуального лейкоэмического клона во время терапии					
2.1	[A11.05.002] Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (стерильная пункция)	2340	5	11700	Прайс «НМИЦ гематологии»
2.2	[A11.12.013] Взятие крови из вены	420	5	2100	Прайс «НМИЦ гематологии»
2.3	[A08.05.001] Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	2500	5	12500	Прайс «НМИЦ гематологии»

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
2.4	[B03.016.003] Общий (клинический) анализ крови развернутый	850	5	4250	Прайс «НМИЦ гематологии»
2.5	[A12.30.012.002.005] Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах. Острый миелоидный лейкоз	16300	5	81500	Прайс «НМИЦ гематологии»
2.6	[A27.05.016.001] Количественное определение мутаций гена NPM1; МОБ	3810	5	19050	Прайс «НМИЦ гематологии»
2.7	[A27.30.088] Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RUNX1-RUNX1T1 методом ПЦР	4180	5	20900	Прайс «НМИЦ гематологии»
2.8	[A27.30.089] Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене СВFB-МУН11 методом ПЦР	5950	5	29750	Прайс «НМИЦ гематологии»
2.9	[B01.005.001] Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	2700	5	13500	Прайс «НМИЦ гематологии»

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке: **нет**

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке: **нет**

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное: **нет**.

Расчет
финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному
пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов
профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	Сумма (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	122,60
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	88,80
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	3,09
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)	42,90
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	25,70
Итого:	257,39

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на диагностику 65 пациентов составляет 16 730,35 тысяч рублей.

В том числе:

2021 г. (15 пациентов) – 3860,85 тысяч рублей,

2022 г. (25 пациентов) – 6434,75 тысяч рублей,

2023 г. (25 пациентов) – 6434,75 тысяч рублей.

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Академик РАН


В.Г. Савченко

Дата

М.П.



Регистрационная карта пациента

Название протокола

Метод интегральной оценки рисков развития рецидива у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами из всех групп риска (кроме ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазии) с целью уменьшения числа трансплантаций аллогенных стволовых гемопоэтических клеток в первой полной ремиссии на основе динамического анализа резидуального лейкоэмического клона по сравнению с анализом только на основе исходных генетических характеристик бластных клеток

Персональные данные пациента

ФИО: _____

Дата рождения: _____

Пол: _____

Цитогенетическая/молекулярно-генетическая группа риска: _____

Наличие мутаций:

FLT3-ITD (при выявлении указать аллельную нагрузку: _____);

NPM1;

RUNX1-RUNX1T1;

CBFB-MYH11.

Дата начала терапии: _____

Полная ремиссия достигнута: Да; Нет

Дата достижения полной ремиссии: _____

Статус на +30 день 1-го индукционного курса химиотерапии

1. Дата исследования: _____

2. МОБ методом проточной цитометрии: Есть; Нет

3. Величина опухолевого клона, определенного методом проточной цитометрии: _____

4. МОБ методом ПЦР: Есть; Нет; Нет маркеров для мониторинга МОБ

5. Величина опухолевого клона, определенного методом ПЦР: _____

Статус на +30 день 2-го индукционного курса химиотерапии

1. Дата исследования: _____

2. МОБ методом проточной цитометрии: Есть; Нет

3. Величина опухолевого клона, определенного методом проточной цитометрии: _____

4. МОБ методом ПЦР: Есть; Нет; Нет маркеров для мониторинга МОБ

5. Величина опухолевого клона, определенного методом ПЦР: _____

Статус перед поддерживающей терапией

1. Дата исследования: _____

2. МОБ методом проточной цитометрии: Есть; Нет

3. Величина опухолевого клона, определенного методом проточной цитометрии: _____

4. МОБ методом ПЦР: Есть; Нет; Нет маркеров для мониторинга МОБ

5. Величина опухолевого клона, определенного методом ПЦР: _____

Статус на +3 мес поддерживающей терапии

1. Дата исследования: _____

2. МОБ методом проточной цитометрии: Есть; Нет

3. Величина опухолевого клона, определенного методом проточной цитометрии: _____

4. МОБ методом ПЦР: Есть; Нет; Нет маркеров для мониторинга МОБ

5. Величина опухолевого клона, определенного методом ПЦР: _____

Статус на +6 мес поддерживающей терапии

1. Дата исследования: _____
2. МОБ методом проточной цитометрии: Есть; Нет
3. Величина опухолевого клона, определенного методом проточной цитометрии: _____
4. МОБ методом ПЦР: Есть; Нет; Нет маркеров для мониторинга МОБ
5. Величина опухолевого клона, определенного методом ПЦР: _____

Выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Показания для проведения алло-ТГСК: Есть; Нет
2. Алло-ТГСК была проведена: Да; Нет
3. Дата выполнения алло-ТГСК: _____

Ключевые события

1. Развитие рецидива в течение 12 мес от начала терапии: Есть; Нет
2. Дата рецидива: _____
3. Тип рецидива: Костно-мозговой; Экстрамедуллярный; Иммунофенотипический
4. Смерть: Да; Нет
5. Дата смерти: _____
6. Дата последнего контакта: _____