

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	Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	<u>director@blood.ru, +7 (495) 612-63-91</u>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Профилактика отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и генетических особенностей врожденного иммунитета (системы КИР) у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 432 пациентов, в том числе: в 2022 г. – 32 пациент, в 2023 г. – 200 пациентов, в 2024 г. - 200 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 24 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.

Руководитель организации



Генеральный директор Паровичникова Е.Н.

(должность, ф.и.о., подпись)

февраля 2022 г.

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Профилактика отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и генетических особенностей врожденного иммунитета (системы KIR) у взрослых реципиентов 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,

Д.м.н.



Е.Н. Паровичникова

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

«Профилактика отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и генетических особенностей врожденного иммунитета (системы KIR) у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Профилактика отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и генетических особенностей врожденного иммунитета (системы KIR) у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»

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.

- Паровичникова Е.Н. – Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
- Кузьмина Л. А. – заведующая отделением научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга
- Васильева В. А. - заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ
- Дроков М.Ю. – руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Улучшение результатов трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81-C96); Миелодиспластический синдром: D46.7; Апластическая анемия: D61.3; Первичный миелофиброз: D47.4
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Мужчины, женщины Старше 18 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является единственным методом излечения большинства гемобластозов [9-10, 15]. Однако у части пациентов (от 10 до 20% по данным «НМИЦ гематологии» Минздрава России) развивается такое осложнение, как отторжение трансплантата. Предлагаемый нами метод является способом профилактики отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и генетических особенностей врожденного иммунитета (системы КИР) у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. После проведения исследований пациенту проводится подбор донора с учетом выявленных донор-специфичных антител и генетических особенностей врожденного иммунитета (системы КИР). После чего выполняется трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая

Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Отсутствие
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Мужчины/Женщины, старше 18 лет
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)	В качестве метода сравнения выступает отсутствие какой-либо оценки рисков развития отторжения трансплантата перед ее проведением

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	1329,0 (по данным отдельного региона)	[3]
Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Более 19,91	
Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Более 10,64	[2]
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	Нет данных в открытом доступе	
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	Высокая частота повторных госпитализаций	[1]
Характеристика существующих	В качестве метода	

<p>методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)</p>	<p>сравнения выступает отсутствие какой-либо адекватной оценки рисков развития отторжения трансплантата перед проведением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток</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>В настоящее время трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в том числе и от неродственных доноров происходит без учета предшествующей аллоиммунизации пациента и генетических особенностей его врожденного иммунитета (системы КИР). Все это ведет к тому, что увеличивается число пациентов у которых развивается отторжение трансплантата, что в свою очередь ведет к увеличению числа повторных трансплантаций, что само по себе значительно увеличивает затраты на пациентов и ухудшает показатели общей выживаемости.</p>	
<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p>	<p>Предполагается, что внедрение КА позволит существенно снизить частоту отторжения трансплантата, а также число повторных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови. Все это приведет к снижению затрат и увеличению общей выживаемости пациентов после трансплантации</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	Профилактика отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфических антител и особенностей врожденного иммунитета (системы КИР) у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	
Страна-разработчик метода	РФ	
История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации	Отторжение трансплантата - грозное осложнение, при котором восстановление кроветворения не происходит. Клинически это проявляется развитием геморрагических и инфекционных осложнений, что ведет к увеличению летальности у пациентов у которых развилось данное осложнение. Анти-HLA антитела - антитела к системе HLA, которые образуются в результате сенсibilизации различными агентами (множественные трансфузии, беременности, предшествующая трансплантация костного мозга). Среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток анти-HLA-антитела	[16-32]

	<p>встречаются в 20-40% случаев [21,29-32]), а по некоторым данным их распространенность достигает 40%. Среди всех антител только 3-24% являются специфичными к донорским аллелям (донор-специфичные антитела).</p> <p>С конца 80х годов Anasetti и соавт. обратили внимание, что неприживление трансплантата и снижение общей выживаемости значимо чаще происходило среди пациентов, которые имели высокий уровень анти-HLA-антител. [16] Spellman et al. ретроспективно изучали влияние ДСА на отторжения трансплантата [31]. Наличие ДСА значительно увеличивало риск развития отторжения трансплантата. Так, среди сенсibilизированных пациентов отторжение развилось в 24% случаев, тогда как в группе, которая не имела антител только у 1% пациентов развилась отторжение трансплантата.</p> <p>Натуральные киллеры представляют собой лимфоциты системы врожденного иммунитета, которые участвуют в раннем контроле против вирусной инфекции и в иммунном надзоре за опухолью. Они</p>	
--	--	--

	<p>регулируются несколькими рецепторами, которые точно регулируют мощные эффекторные функции, включая цитолитическую активность против различных клеток-мишеней и высвобождение цитокинов, которые играют важную роль в воспалении и иммунорегуляции. [1719, 22]</p> <p>Среди них основную роль играет киллерный иммуноглоблиноподобный рецептор (КИР), которые опосредует толерантность к собственным клеткам и иммунный ответ, как противоопухолевый и другим чужеродным клеткам, так и направленный против инфекционных агентов.</p> <p>Это популяция, которая восстанавливается первой (составляя до 70% лимфоцитов периферической крови [38], даже до появления Т-лимфоцитов, и она в первую очередь ответственна за отторжение трансплантата и контроль над опухолью после трансплантации. [28].</p> <p>Существуют работы, которые показывают, что натуральные киллеры являются барьером для приживления донорских гемопоэтических</p>	
--	--	--

	<p>стволовых клеток они сами по себе могут опосредовать специфичность отторжения этих клеток, которые и обеспечивают приживление [17, 23, 26]. В ряде работ с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, в случаях которых отсутствовали Т- и В-лимфоциты, но сохранялась нормальная функция натуральных киллеров, чаще наблюдалось отторжение трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток – то есть развитие отторжения [27, 32.</p> <p>В одноцентровом исследовании Luci Li et al. анализировались данные 67 пациентов, после трансплантации пуповинной крови и 26 пациентов после гапло-ТГСК [23]. Шестьдесят четыре реципиента пуповинной крови получили только одну трансплантацию, трем пациентам потребовалась второе введение пуповинной крови из-за развития отторжения трансплантата, в результате чего в общей сложности было проведено 70 трансплантаций пуповинной крови. Среди пациентов с гапло-ТГСК было 14 пар КИР в направлении трансплантат против хозяина ;</p>	
--	---	--

	<p>девять хозяин против трансплантата - направленных пар донор-реципиент КИР-L-ММ (две несовпадающие как в направлении трансплантат против хозяина, так и в направлении хозяин против трансплантата) и три пары, соответствующие лиганду КИР. Пять трансплантатов во всей этой когорте не прижились (19%), при этом все отторжения трансплантата были с КИР в направлении трансплантат против хозяина. [23].</p>	
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>В настоящее время в мире данный метод активно применяется</p>	
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>Предполагается что внедрение алгоритмов в данной КА позволит резко снизить частоту отторжения трансплантата, что в свою очередь существенно снизит затраты на повторные трансплантации и улучшит показатели общей выживаемости у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.</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 осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Нет					

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. Дроков М.Ю., Дмитрова А.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Усикова Е.В., Паровичникова Е.Н. С. В. Г. ФАКТОРЫ РИСКА ПОВТОРНЫХ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2020. № 1 (13). С. 89–94.

Импакт-фактор: 0,581

2. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Каприн А.Д., 2017.

3. С.А. СУСЛИН, Р.А. ШЕШУНОВА С. Х. С. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОТ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ // ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. 2018. (5).

Импакт-фактор: 0,351

60

4. Drovov M. [и др.]. Post-Transplant Cyclophosphamide Spares Granzyme B Expression in T Regulatory Cells (Treg), but Not in CD8+ T and NK Cells after Allogeneic HSCT // Blood. 2015. № 23 (126).

Импакт-фактор: 10,660

5. Drovov M. Y. [и др.]. 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 // Cellular Therapy and Transplantation. 2016. № 3 (5).

Импакт-фактор: 0,4309.

6. Drovov M. Y. [и др.]. Role of granzyme B in T regulatory cells in patients after allogeneic stem cell transplantation // Gematologiya i Transfusiologiya. 2016. № 1 (61).

Импакт-фактор: 1,393

7. Drovov M. Y. Y. [и др.]. Allogeneic bone marrow transplantation without pretransplantation conditioning and tolerance induction by cyclophosphamide and mesenchymal

stromal cells // Gematologiya i Transfusiologiya. 2014. № 1 (59). С. 42–46.

Импакт-фактор: 1,393

8. 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 // Blood. 2017. № 51 (130). С. 1990.

Импакт-фактор: 10,660

9. Passweg J. R. [и др.]. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. // Bone marrow transplantation. 2014. № 6 (49). С. 744–50.

Импакт-фактор: 4,840

10. Passweg J. R. [и др.]. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies // Bone Marrow Transplantation. 2019. № 10 (54). С. 1575–1585.

Импакт-фактор: 4,840

11. Popova N., Drokov 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. 2017. (T. 102. №). С. 742.

Импакт-фактор: 7,116

12. Popova N., Drokov 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. 2017. № S2 (102). С. С. 742.

Импакт-фактор: 7,116

13. Popova N.N., Drokov 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. 2018. (T. 2. № S1). С. 670–671.

Импакт-фактор: 5,778

14. Romaniuk D. S. [и др.]. Effect of CTLA4 gene polymorphism on relapse probability among patients with acute leukemias after allogenic hematopoietic stem cells transplantation // *Oncogematologiya*. 2019. № 1 (14).

Импакт-фактор: 0,230

15. Ruutu T. [и др.]. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. // *Bone marrow transplantation*. 2014. № May (49). С. 168–73.

Импакт-фактор: 4,840

16. Anasetti C. [и др.]. Effect of HLA Compatibility on Engraftment of Bone Marrow Transplants in Patients with Leukemia or Lymphoma // *New England Journal of Medicine*. 1989. № 4 (320). С. 197–204.

Импакт фактор: 91.245

17. Barao I., Murphy W. J. The immunobiology of natural killer cells and bone marrow allograft rejection // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2003. № 12 (9). С. 727–741.

Импакт фактор: 5.742

18. Bignon J. D., Gagne K. KIR matching in hematopoietic stem cell transplantation // *Current Opinion in Immunology*. 2005. № 5 (17). С. 553–559.

Импакт фактор: 7.290

19. Caligiuri M. A. Human natural killer cells // *Blood*. 2008. № 3 (112). С. 461–469.

Импакт фактор: 23.629

20. Dulphy N. [и др.]. An unusual CD56(bright) CD16(low) NK cell subset dominates the early posttransplant period following HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation // *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 2008. № 3 (181). С. 2227–2237.

Импакт фактор: 5.422

21. Kongtim P., Cao K., Ciurea S. O. Donor Specific Anti-HLA Antibody and Risk of Graft Failure in Haploidentical Stem Cell Transplantation // *Advances in Hematology*. 2016. (2016).

Импакт фактор: 1,84

22. L M. [и др.]. Killer Ig-like receptor-mediated control of natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation // *Blood*. 2011. № 3 (117). С. 764–771.

Импакт фактор: 23.629

23. Li L. [и др.]. Interrogating the impact of KIR ligand mismatch in engraftment following HLA-disparate stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation* 2020 55:12. 2020. № 12 (55). С. 2294–2297.

Импакт фактор: 5.483

24. Mikhaltsova E. D. [и др.]. Impact of graft-versus-host disease prophylaxis on immune reconstitution in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Medical Immunology (Russia)*. 2021. № 5 (23). С. 1125–1136.

Импакт фактор: 0.40

25. Moretta A. [и др.]. Identification of four subsets of human CD3-CD16+ natural killer (NK) cells by the expression of clonally distributed functional surface molecules: correlation between subset assignment of NK clones and ability to mediate specific alloantigen recognition. // *Journal of Experimental Medicine*. 1990. № 6 (172). С. 1589–1598.

Импакт фактор: 13.207

26. Murphy W. J. [и др.]. Natural killer cells and bone marrow transplantation // *Journal of the National Cancer Institute*. 1993. Т. 85. № 18. С. 1475–1482.

Импакт фактор: 13.506

27. Murphy W. J., Kumar V., Bennett M. Rejection of bone marrow allografts by mice with severe combined immune deficiency (SCID). Evidence that natural killer cells can mediate the specificity of marrow graft rejection. // *Journal of Experimental Medicine*. 1987. № 4 (165). С. 1212–1217.

Импакт фактор: 13.207

28. Ogonek J. [и др.]. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Frontiers in immunology*. 2016. № NOV (7).

Импакт фактор: 6.429

29. Ozdemir Z. N., Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Transfusion and Apheresis Science*. 2018. № 2 (57). С. 163–167.

Импакт фактор: 1.28

30. Ruggeri L. [и др.]. Natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. // *International Journal of Hematology*. 2005. С. 13-17.

Импакт фактор: 1.942

31. Spellman S. [и др.]. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure // *Blood*. 2010. № 13 (115). С. 2704–2708.

Импакт фактор: 23.629

32. Woodard P. [и др.]. Etiology and Outcome of Graft Failure in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2003. Т. 25. № 12. С. 955–959.

Импакт фактор: 0.388

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ является единственным местом в России, которое занимается фундаментальными и клиническими исследованиями в области иммунной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов. Результаты данных исследований в дальнейшем могут применяться в других федеральных учреждениях [4-8, 12-15].

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель - оценка клинико-экономической эффективности профилактики отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и особенностей врожденного иммунитета (система КИР) у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических в сравнении с историческим контролем

Задачи:

1. Сравнить частоту отторжения трансплантата при использовании профилактики отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и особенностей врожденного иммунитета (системы КИР) у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических в сравнении с историческим контролем
2. Сравнить частоту повторных трансплантаций при использовании профилактики несостоятельности трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и особенностей врожденного иммунитета у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических в сравнении с историческим контролем
3. Оценить показатели общей выживаемости пациентов, включенных в клиническую апробацию по профилактике несостоятельности трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и особенностей врожденного иммунитета у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических в сравнении с историческим контролем
4. Провести анализ затрат на реализацию протокола профилактики несостоятельности трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и особенностей врожденного иммунитета у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических

IV. Дизайн клинической апробации

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

Данная методика показала свою целесообразность в рамках многочисленных клинических исследований

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;

Основные исследуемые параметры:

№	Параметр
1	Частота первичного отторжения при использовании профилактики отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и особенностей врожденного иммунитета у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в сравнении с историческим контролем

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

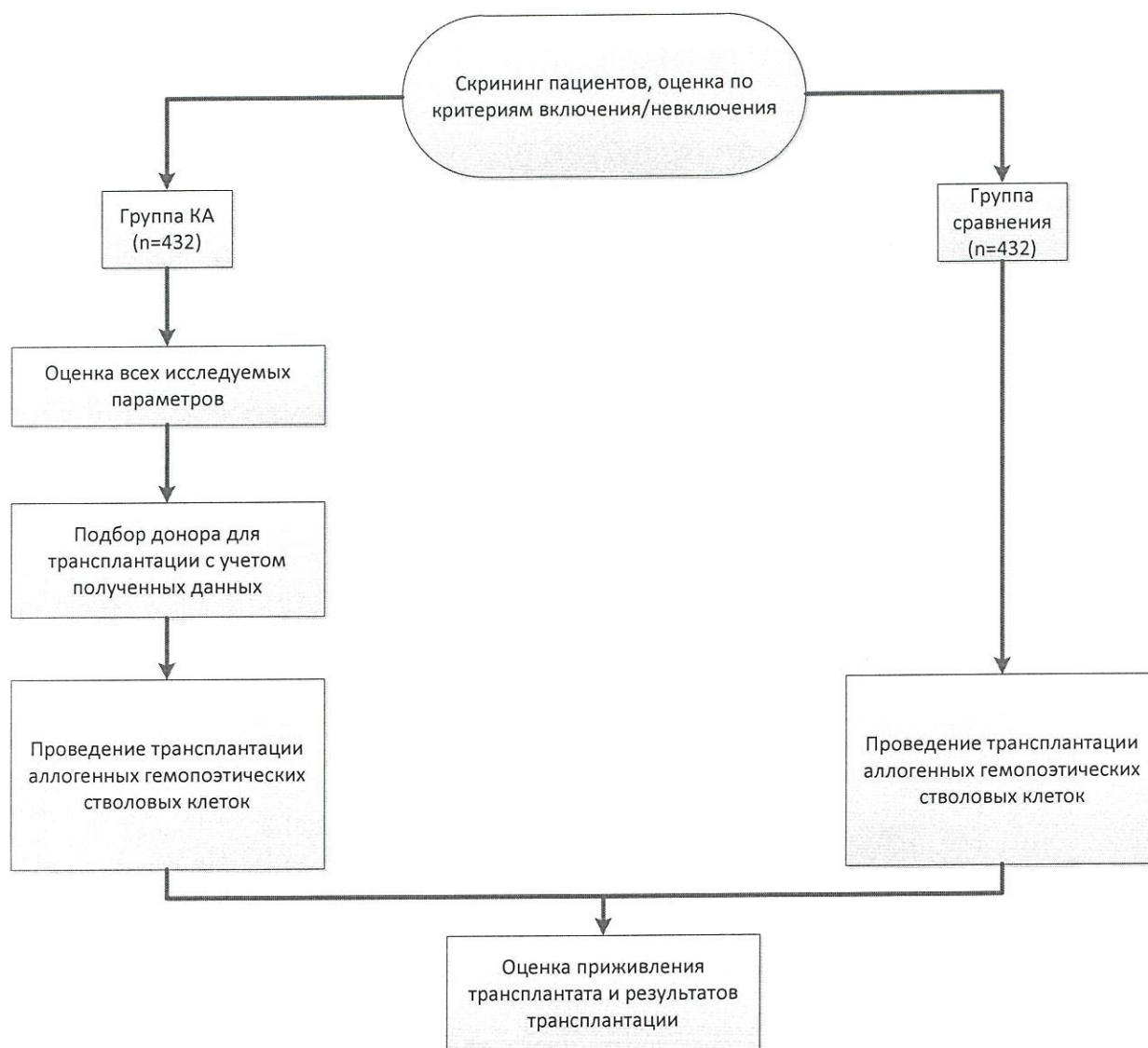
Каждому пациенту перед проведением трансплантации проводится 1 (одно) исследование на наличие донор-специфичных антител и особенностей врожденного иммунитета у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Детально схема клинической апробации представлена в Таблице 1 и 2.

Табл. 1: Схема клинической апробации

Исследование	Скрининг и лабораторные исследования
Критерии включения/ не включения	X
Информированное согласие	X

Табл. 2: Графическая схема клинической апробации



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

После включения пациента в клиническую апробацию пациенту проводится обследование с целью уточнения наличия донор-специфичных антител и особенностей врожденного иммунитета у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. После получения данных проводится подбор донора с учетом полученных результатов. После чего выполняется трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. После чего проводится оценка приживления трансплантата, а также отдаленных результатов после трансплантации.

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

Продолжительность наблюдения за пациентами в рамках клинической апробации составляет 180 дней.

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.

ФИО, дата трансплантации, дата приживления трансплантата, дата развития отторжения трансплантата (при наличии), вид отторжения трансплантата (при наличии), дата повторной трансплантации (при наличии)

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	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные; Миелодиспластический синдром; Апластическая анемия; Первичный миелофиброз;
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C81-C96; D46.7; D61.3; D47.4
Пол пациентов	Мужской/Женский
Возраст пациентов	Старше 18 лет
Другие дополнительные сведения	
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

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.

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	При отзыве добровольного информированного согласия	Период действия клинической апробации

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи

_____ специализированная _____

(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 _____ амбулаторно _____

(амбулаторно, в дневном стационаре, в круглосуточном стационаре)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
Наименование этапа				
1	A12.06.034	Определение содержания антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости в сыворотке крови	1,000	Получение биологического материала для анализа
2	A12.05.004.003	Проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора	0,900	Определение наличия донор-специфических антител
3	A12.06.001.004.001	Определение KIR-генов натуральных киллеров	1,000	Определение наличия донор-специфических антител
4	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1,000	Определение генетических особенностей врожденного иммунитета
5	B01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1,000	Оценка трансплантационной тактики по результатам исследования

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

Расчетная стоимость лекарственных препаратов на 1 госпитализацию:

№	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
Реализация клинической апробации								
Не применимо								

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

Расчетная стоимость используемых биологических материалов

№	Наименование	Единицы измерения	Кол-во израсходованных ед.	Средний курсовой объем
Реализация клинической апробации				
Не применимо				

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Количество пациентов, получивших назначение
Наименование этапа			
1.1			
Наименование этапа			
2.1			

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Частота отторжение трансплантата у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Общая выживаемость

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Вероятность отторжения трансплантата	Оценка эффективности будет проводиться согласно стандартным операционным протоколам ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ методами описательной статистики и методом конкурирующих рисков	180 дней
2	Общая выживаемость	Метод Каплан-Мейера	180 дней

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. С целью проверки нормальности распределения будет использован критерий Шапиро-Уилка. Для оценки различий между двумя независимыми выборками будет использован U-критерий Манна-Уитни.

Для анализа таблиц сопряженности 2x2 будет использован точный тест Фишера. Оценка вероятностей развития отторжения трансплантата будет оценена методом конкурирующих рисков (конкурирующий риск – смерть, рецидив). Оценка общей выживаемости будет производиться методом анализа выживаемости Каплан-Мейера, для сравнения двух кривых будет использован log-ранк тест. 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» вероятность отторжения трансплантата составляет 10% .

При заявленной ожидаемой вероятности в ветке клинической апробации (Ветка А) – 5% (Percentage 'success' in experimental group), а в контрольной ветке (Ветка В) – 10% (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 432 пациента в каждой из исследуемых групп. Итого в ветку А (клиническая апробация) планируется включить 432 пациента за 3 года клинической апробации. В 2022 году планируется включить 32 пациентов, в 2023- 200 пациентов, в 2024 - 200 пациентов. В контрольную ветку В (ветка метода сравнения) планируется включить 432 пациента.

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:

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Реализация КА					
1	Определение содержания антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости в сыворотке крови	1,000	7 510,00	7 510,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
2	Проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора	0,900	34 740,00	31 266,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
3	Определение KIR-генов натуральных киллеров	1,000	14 740,00	14 740,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
4	Взятие крови из периферической вены	1,000	420,00	420,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
5	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1,000	2 160,00	2 160,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 разовой дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел.	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1					
2					
3					

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани);

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Количество пациентов, получающих курс, чел.	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

иное.

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	26,700
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	19,320
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,676
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)	9,400
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	5,600
Итого:	56,096

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 432 пациента составляет **24 233,47 тысяч рублей.**

В том числе:

2022 г. (32 пациентов) – **1 795,07 тысяч рублей;**

2023 г. (200 пациентов) – **11 219,20 тысяч рублей;**

2024 г. (200 пациент) – **11 219,20 тысяч рублей;**

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
д.м.н.

Е.Н. Паровичникова



Регистрационная карта пациента

Название протокола

«Профилактика отторжения трансплантата на основе определения наличия донор-специфичных антител и генетических особенностей врожденного иммунитета (системы KIR) у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»

Персональные данные		ID МИС ФГБУ НМИЦ гемат.	
Фамилия	Имя	Отчество	
Дата рождения	Пол	Дата трансплантации	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Диагноз			
Дата диагноза		Дата включения в КА	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Наличие ДСА		Информация о KIR	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Статус заболевания перед выполнением трансплантации			
Тип донора <input type="text"/>			
Реципиент		Донор	
Пол			
Возраст			
HLA	A	B	C
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	DR	DQ	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Трансплантат			
Источник трансплантата <input type="text"/>			
Приживление <input type="text"/>			
Дата приживления <input type="text"/>			
Дата острая РТПХ (2-4 ст.)	Да	<input type="text"/>	
	Нет	<input type="text"/>	
Дата хронической РТПХ	Да	<input type="text"/>	
	Нет	<input type="text"/>	
Рецидив	Дата	Локализация	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Смерть	Да	Дата	
	Нет	<input type="text"/>	
Дата последнего контакта	Дата		<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>