

№ 2019-47-8

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел +7 (495) 612-21-23 факс +7 (495) 612-42-52 E-mail: <a href="mailto:director@blood.ru">director@blood.ru</a>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Гипометилирование ДНК лимфоцитов донора 5-азациитидином с целью профилактики развития рецидива острого лейкоза у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 32 пациента, в том числе: в 2019 г. – 2 пациента, в 2020 г. – 15 пациентов, в 2021 г. - 15 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 13 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

«\_\_\_» февраля 2019 г.



Савченко В. Г.

(Ф.И.О.)

№ 2019-44-8

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

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата «\_\_» февраля 2019 г.

**I. Паспортная часть**

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

Гипометилирование ДНК лимфоцитов донора 5-азацитидином с целью профилактики развития рецидива острого лейкоза у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4

**Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.**

- Паровичникова Е.Н. – руководитель научно-клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга отдела
- Кузьмина Л.А. – заведующая отделением научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга
- Дроков М.Ю. – руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**2. Аннотация метода.**

Целью трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) является эрадикация опухолевых клеток с последующим замещением костного мозга больного донорским кроветворением в условиях глубокого подавления иммунитета хозяина. Важную роль в этом играет феномен «трансплантат против лейкоза»[1]. Несмотря на интенсификацию терапии, использование альтернативных режимов профилактики, использование гаплоидентичных доноров в качестве источников трансплантата, частота рецидивов основного заболевания крайне высока [3, 12]. При выполнении алло-ТГСК у больных с острыми лейкозами (ОЛ) в 1

полной ремиссии (ПР) у 60 - 65 % пациентов удается добиться длительной ремиссии. По данным НКО ВХТ и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: 12-летняя общая выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) (при всех «статусах» заболевания) после алло-ТГСК составляет 58,8%. У больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) (при всех статусах заболевания) – 79,5%. Однако при трансплантации вне ремиссии заболевания частота рецидивов превышает 80%. [1]

Согласно нашим данным безрецидивная выживаемость у пациентов, у которых трансплантация была выполнена вне ремиссии (количество бластов в костном мозге >20%) и у которых крайне высокий риск развития рецидива, составляет 0-16% в течение 12 месяцев. По нашему опыту у больных с рефрактерным течением заболевания и у пациентов из группы высокого риска при проведении стандартной иммуносупрессивной терапии рецидивы ОЛ развиваются в среднем через 2-4 месяца (медиана – 94 дня) после алло-ТГСК.[2]

Таким образом, пациенты с рефрактерным течением ОЛ и пациенты из высокой группы риска развития рецидива ОЛ после алло-ТГСК продолжают оставаться группой с крайне неблагоприятным клиническим исходом.

Целью данной апробации является улучшение показателей долгосрочной выживаемости после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых (**старше 18 лет**) больных с ОЛ (С91,С92) из группы крайне высокого риска.

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

Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых больных с ОЛ крайне дорогостоящая технология. Согласно данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России более 30% взрослых пациентов в России трансплантируются вне ремиссии, а остальные 70% больных составляют группу высокого риска развития рецидива после алло-ТГСК. Применения комбинированных методов профилактики развития рецидива у пациентов из высокой группы риска рецидива, выполнение которых возможно как в условиях стационара дневного пребывания, так и амбулаторно, уменьшит количество рецидивов, что значительно снизит нагрузку на систему здравоохранения в будущем, а именно снизит количество пациентов, требующих дорогостоящей противорецидивной и сопроводительной терапии в условиях стационара. Предлагаемая методика потенциально может снизить частоту рецидивов и значительно улучшить общую выживаемость взрослых больных с ОЛ.

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

В настоящее время в терапии ОЛ и МДС велика роль эпигенетических препаратов [13, 14, 17]. Одним из таких препаратов является азацитидин.

Азацитидин (или 5-азацитидин) представляет собой аналог пиримидинового нуклеозида цитидина, ключевого компонента РНК и ДНК. Противоопухолевые эффекты данного препарата связаны с двойным механизмом действия. Он встраивается не только в молекулу ДНК, приводя к её гипометилированию, но и в молекулу РНК [6, 15, 18]. Помимо этого азацитидин усиливает выработку ИЛ-2 в Т-клетках, чем в свою очередь потенцирует их пролиферацию [4, 16]. Следующим биологическим эффектом является поляризация иммунного ответа, а именно смещение соотношения субпопуляции Т хелперов в сторону Т хелперов 2-го типа (Тх2) [7, 11]. Также есть данные, что применение популяции азацитидина приводит к повышению экспрессии FOXP3 в клетках, что в свою очередь ведет к увеличению пула регуляторных Т-клеток.[8, 10] Все эти биологические воздействия снижают как риск развития рецидива, так и риск развития РТПХ. В клинике отработана методика трансфузии лимфоцитов донора, получен патент на применения лимфоцитов донора в качестве способа лечения рецидива острого миелоидного лейкоза после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (№2538799 опубл. 10.01.2015).

*Радикальные отличия метода:*

- Использование 5-азацитидина как эпигенетического иммуномодулятора лимфоцитов донора
- Воздействие с помощью 5-азацитидина на лимфоциты донора

*Методы сравнения:*

- монотерапия азацитидином, монотерапия тирозинкиназными ингибиторами, динамическое наблюдение.

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

Известным теоретическим риском для реципиентов ТГСК при применении данной методики является развитие острой РТПХ. Однако стоит отметить, что при развитии острой РТПХ в данной группе пациентов, согласно нашим данным, отмечается улучшение безрецидивной выживаемости с 16% до 50% в течение трех лет.

Также, следует отметить вероятность развития гипоплазии кроветворения и длительных цитопенических синдромов при использовании азацитидина, однако длительность применения и доза препарата, используемые в данной клинической апробации, значительно редуцированы, что снижает риски развития данных осложнений.

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

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

Импакт-фактор: 0,832

2. Дроков М.Ю. Исследование экспрессии гранзима В в CD4+ лимфоцитах и Т-регуляторных клетках у пациентов после трансплантации аллогенного костного мозга / М. Ю. Дроков // Гематология и трансфузиология, 2014. – 77-78с.

Импакт-фактор: 0,872

3. Brink M.R.M. van den Relapse after allogeneic hematopoietic cell therapy. / M. R. M. van den Brink, D. L. Porter, S. Giralt, S. X. Lu, R. R. Jenq, A. Hanash, M. R. Bishop // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2010. – Т. 16 – № 1 – S138–S145с.

Импакт-фактор: 4,484

4. Bruniquel D. Selective, stable demethylation of the interleukin-2 gene enhances transcription by an active process / D. Bruniquel, R. H. Schwartz // Nat. Immunol. – 2003. – Т. 4 – № 3 – 235–240с.

Импакт-фактор: 21,809

5. Brunstein C.G. Adoptive Transfer of Umbilical Cord Blood-Derived Regulatory T Cells and Early Viral Reactivation / C. G. Brunstein, B. R. Blazar, J. S. Miller, Q. Cao, K. L. Hippen, D. H. McKenna, J. Curtsinger, P. B. McGlave, J. E. Wagner // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2013. – Т. 19 – № 8 – 1271–1273с.

Импакт-фактор: 4,484

6. Christman J.K. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy / J. K. Christman // Oncogene – 2002. – Т. 21 – № 35 – 5483–5495с.

Импакт-фактор: 6,854

7. Fields P.E. Cutting Edge: Changes in Histone Acetylation at Cutting Edge: Changes in Histone Acetylation at the IL-4 and IFN- $\gamma$  Loci Accompany Th1/Th2 Differentiation / P. E. Fields, S. T. Kim, R. A. Flavell // J Immunol Ref. – 2002. – Т. 169 – 647–650с.

Импакт-фактор: 3,298

8. Floess S. Epigenetic Control of the foxp3 Locus in Regulatory T Cells / S. Floess, J. Freyer, C. Siewert, U. Baron, S. Olek, J. Polansky, K. Schlawe, H.-D. Chang, T. Bopp, E. Schmitt, S. Klein-Hessling, E. Serfling, A. Hamann, J. Huehn // PLoS Biol. – 2007. – Т. 5 – № 2 – e38с.

Импакт-фактор: 9,163

9. Gliwiński M. Cell-Based Therapies with T Regulatory Cells. / M. Gliwiński, D. Iwazskiewicz-Grześ, P. Trzonkowski // BioDrugs – 2017. – Т. 31 – № 4 – 335–347с.

Импакт-фактор: 3,825

10. Hori S. Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3 / S. Hori // Science (80-. ). – 2003. – Т. 299 – № 5609 – 1057–1061с.

Импакт-фактор: 34,661

11. Lee D.U. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves

extended demethylation of the IL-4 gene. / D. U. Lee, S. Agarwal, A. Rao // *Immunity* – 2002. – Т. 16 – № 5 – 649–60с.

Импакт-фактор: 19,734

12. Martino R. Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. / R. Martino, L. de Wreede, M. Fiocco, a van Biezen, P. a von dem Borne, R.-M. Hamladji, L. Volin, M. Bornhäuser, M. Robin, V. Rocha, T. de Witte, N. Kröger, M. Mohty // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Т. 48 – № October – 761–70с.

Импакт-фактор: 4,497

13. Montalban-Bravo G. A clinical trial for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes not eligible for standard clinical trials. / G. Montalban-Bravo, X. Huang, E. Jabbour, G. Borthakur, C. D. DiNardo, N. Pemmaraju, J. Cortes, S. Verstovsek, T. Kadia, N. Daver, W. Wierda, Y. Alvarado, M. Konopleva, F. Ravandi, Z. Estrov, N. Jain, A. Alfonso, M. Brandt, T. Sneed, H.-C. Chen, H. Yang, C. Bueso-Ramos, S. Pierce, E. Estey, Z. Bohannan, H. M. Kantarjian, G. Garcia-Manero // *Leukemia* – 2016.

Импакт-фактор: 10,023

14. Tikhonova I.A. Azacitidine for Treating Acute Myeloid Leukaemia with More Than 30 % Bone Marrow Blasts: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal / I. A. Tikhonova, M. W. Hoyle, T. M. Snowsill, C. Cooper, J. L. Varley-Campbell, C. E. Rudin, R. E. Mujica Mota // *Pharmacoeconomics* – 2016.

Импакт-фактор: 4,011

15. Wang C. Sensitivity to 5-azacytidine of blast progenitors in acute myeloblastic leukemia. / C. Wang, E. A. McCulloch // *Blood* – 1987. – Т. 69 – № 2 – 553–9с.

Импакт-фактор: 13,164

16. Ward S.B. Chromatin remodeling of the interleukin-2 gene: distinct alterations in the proximal versus distal enhancer regions. / S. B. Ward, G. Hernandez-Hoyos, F. Chen, M. Waterman, R. Reeves, E. V Rothenberg // *Nucleic Acids Res.* – 1998. – Т. 26 – № 12 – 2923–34с.

Импакт-фактор: 11,561

17. Woo J. Factors Determining Responses to Azacitidine in Patients with MDS and AML with Early Post-Transplant Relapse: a Prospective Trial. / J. Woo, H. J. Deeg, B. Storer, C. Yeung, M. Fang, M. Mielcarek, B. L. Scott // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2016.

Импакт-фактор: 4,484

18. Zwiebel J.A. New agents for acute myelogenous leukemia. / J. A. Zwiebel // *Leukemia* – 2000. – Т. 14 – № 3 – 488–90с.

Импакт-фактор: 10,023

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

В клинике имеется патент по схожей тематике №2538799 "Способ лечения рецидива острого миелоидного лейкоза после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток" опубл. 10.01.2015.

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

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

**Цель** - улучшить показатели долгосрочной выживаемости после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных с ОЛ из группы крайне высокого риска.

**Задачи:**

- 1) Показать улучшение показателей общей и бессобытийной выживаемости пациентов, включенных в клиническую апробацию.
- 2) Подтвердить снижение частоты развития рецидива после трансплантации аллогенного костного мозга у больных из группы высокого риска.
- 3) Продемонстрировать влияние терапии 5-АЗА в сочетании с трансфузией лимфоцитов донора на реконституцию различных субпопуляций лимфоцитов.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

Имеющиеся в распоряжении авторов заявки опубликованные результаты клинических исследований, публичные доклады предварительных результатов и репутация академических центров и организации, разработавших данную методику (EBMT), свидетельствуют о высокой достоверности и обоснованности предварительных данных о применении указанной методики.

Опубликованные результаты клинических исследований показали возможную >90% и >65% общую и беспрогрессивную выживаемость при использовании 5-азациитидина и трансфузии донорских лимфоцитов.

#### **12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

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

**Основные исследуемые параметры:**

- 1) Вероятность развития рецидива.
- 2) Общая выживаемость.
- 3) Бессобытийная выживаемость.

**Дополнительные исследуемые параметры:**

- 1) Кумулятивный риск развития острой РТПХ 2-4 степени.
- 2) Кумулятивный риск развития хронической экстенсивной РТПХ.

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

Клиническое исследование включает один инновационный терапевтический этап:

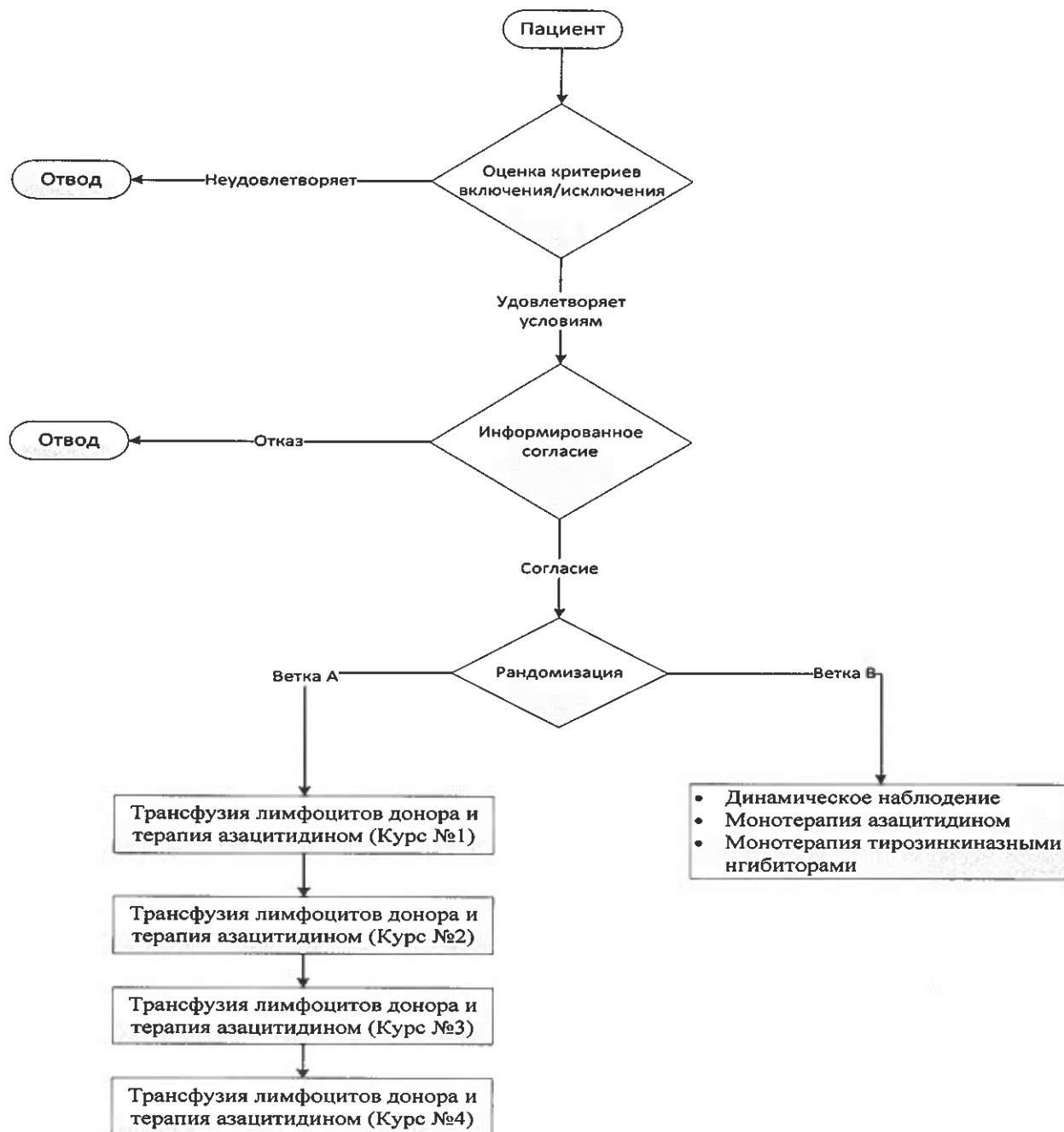
Инфузию донорских лимфоцитов в сочетании с 5-азациитидином 1 раз в 28 дней. Суммарно проводится 4 курса для каждого пациента.

Клеточный препарат производится путем манипуляции с трансплантатом перед алло-ТГСК, либо заготавливается отдельно в период заготовки трансплантата. Источником клеточного материала для производства препарата может быть продукт афереза мононуклеаров периферической крови после стимуляции Г-КСФ (при использовании в качестве трансплантата периферических стволовых клеток крови) либо без стимуляции (в случае заготовки от донора родственного или неродственного донора гражданина РФ). Манипуляция с трансплантатом осуществляется согласно общепринятому протоколу работы с трансплантатом. Цитометрический анализ клеточного состава трансплантата выполняется в соответствии с рекомендацией производителя.

В 0 день клинической апробации пациенту проводится обследование (осмотр, исследование периферической крови, костного мозга и т.д.). После завершения обследования в день 1 проводится инфузия лимфоцитов донора содержащих  $1 \cdot 10^6 / \text{кг}$   $\text{CD}3^+$  клеток. После чего в течение четырёх дней проводится подкожное введение азацитидина в дозе  $32 \text{ мг}/\text{м}^2$  (Табл. 1). Место для очередной инъекции должно находиться на удалении более чем 2,5 см от предыдущего. Азацитидин не должен вводиться в поврежденные, гиперемированные, уплотненные или болезненные участки кожи (в т.ч. в участки кожи с кровоизлияниями). В день 5 проводится оценка состояния пациента и его выписка из стационара. Следующий курс терапии начинается через 28 дней от первого дня предыдущего курса.

**Табл. 1.** Схема клинической апробации





Исследование	Схема I курса (из 4х)					
	0 день	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день
Критерии включения/ не включения	X					
Информированное согласие	X					
Инфузия донорских лимфоцитов		X				
Введение 5-азациитидина		X	X	X	X	
Физикальное обследование	X					
Лабораторные исследования	X					
Инструментальные исследования	X					

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

**12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения;**

Продолжительность наблюдения пациентов в рамках клинической апробации, не ограничено и составляет не менее 5 лет от момента выполнения трансплантации. Продолжительность участия в протоколе апробации составляет 6 месяцев и далее – в зависимости от клинической картины.

**12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.**

1. Регистрация состояния пациента и лабораторных данных (химеризм, МРБ) до начала первого курса клинической апробации
2. Регистрация событий (осложнения, рецидив, отторжение, РТПХ и т.д.).

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

#### **13. Критерии включения пациентов.**

В исследование включаются пациенты обоих полов удовлетворяющие следующим критериям:

1. Возраст старше 18 лет
2. Диагноз ОЛ (С91, С92)
3. В протокол включаются все пациенты с рефрактерными к стандартной и высокодозной терапии острыми лейкозами (>5% бластов в костном мозге).
  - a. Больные в ремиссии включаются в протокол только при условии выполнения цитогенетического исследования в дебюте заболевания. В протокол могут быть включены пациенты с ОЛ (группа высокого риска).
  - b. ОМЛ: 5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 за исключением t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), множественные хромосомные аномалии  $\geq 3$ , моносомный кариотип
  - c. ОЛЛ:t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1(AF4);  
t(1;19)(q23;p13.3)/der(19)t(1;19)(q23;p13.3)/PBX1-TCF3(E2A);  
гиподиплоидный набор хромосом
4. Наличие криоконсервированных лимфоцитов донора для данного пациента
5. Индекс Карнофского/Ланского > 70%.

#### **14. Критерии невключения пациентов.**

1. Пациенты с ОЛЛ с t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 в связи с использованием ИТК в протокол не включаются
2. Отсутствие криоконсервированных лимфоцитов донора для данного пациента
3. Развитие клинически значимой оРТПХ до начала поддерживающей терапии
4. Отсутствие добровольного информированного согласия
5. Возраст младше 18 лет (категория - дети)
6. Женщины в период беременности, родов
7. Женщины в период грудного вскармливания
8. Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту;
9. Лица, страдающих психическими расстройствами;
10. Лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста

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

1. При отзыве добровольного информированного согласия.
2. При развитии острой или хронической РТПХ, требующей назначения системной иммуносупрессивной терапии до 100 дня после трансплантации.
3. При развитии тяжелой бактериальной, вирусной или грибковой инфекции.
4. Развитие рецидива основного заболевания
5. Данные по исключенным пациентам должны быть собраны не позднее 10 дней с момента исключения пациента из исследования.

**VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

**16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.**

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Оказывается в условиях: стационара

Форма оказания помощи: плановая.

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

**17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств на 1 человека при условии проведения 4х курсов).**

№	Наименование услуг	Цена	Кратность	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости

1	Внутривенное введение препарата	510	4	2040	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2	Подкожное введение препарата	510	16	8160	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2	Общий (клинический) анализ крови (+ретикулоциты)	1050	8	8400	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
3	Биохимическое исследование крови - Общий белок сыворотки крови - Альбумин сыворотки крови - Глобулин сыворотки крови - А/Г соотношение - Липаза сыворотки крови - Мочевина сыворотки крови - Креатинин сыворотки крови - Холестерин общий сыворотки - Кальций общий сыворотки крови - Калий сыворотки крови - Натрий сыворотки крови - Билирубин общий сыворотки крови - Билирубин не прямой сыворотки крови - Билирубин прямой (связанный) сыворотки крови - Гамма-глутаминтранспептидаза (Гамма ГТп) сыворотки крови - Щелочная фосфатаза сыворотки крови - Аспаратаминотрансфераза (АСТ) сыворотки крови - Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови - Панкреатическая амилаза (РАМ) сыворотки крови - Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки крови - Мочевая кислота сыворотки крови - Глюкоза венозной крови	5850	8	46800	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
4	Коагулограмма - АЧТВ - МНО - фибриноген - тромбиновое время	660	8	5280	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
5	Электрокардиография	1070	4	4280	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
6	Общий анализ мочи	700	1	700	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
7	Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные)	8000	8	64000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
8	Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (малые). Иммунофенотипическое исследование PD-1 на субпопуляциях Т-клеток после алло-ТГСК	5600	8	44800	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
9	Определение содержания биологически-активных веществ с использованием СВА-технологии методом проточной цитофлуориметрии. Иммунофенотипическое определение цитокинов в биологических средах у пациентов после аллоТГСК	6000	8	48000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

**18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.**

**Расчетная стоимость лекарственных препаратов на 1 пациента при**

### условии выполнения 4-х курсов:

№	МНН	Средняя суточная доза, мг	Средняя курсовая доза	Единица измерения	Кратность применения (по курсовой дозе)	Общая стоимость, руб. с учетом НДС	Источник сведений о стоимости
1	Азацитидин	64	1024	мг	1	713899,29	Государственный реестр предельных отпускных цен
Итого						713899,29	Государственный реестр предельных отпускных цен

## **VII. Оценка эффективности метода**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

- Общая выживаемость.
- Безрецидивная выживаемость.
- Вероятность развития рецидива.

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

- Не заявляются.

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

Оценка эффективности методики проводится на основании следующих параметров:

- Общая выживаемость
- Безрецидивная выживаемость
- Вероятность развития рецидива

## **VIII. Статистика**

### **22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.**

Планируется проведение рандомизации с помощью ПО «QuickCalcs» <https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>

- Ветка А – клиническая апробация
- Ветка Б – монотерапия азацитидином, монотерапия тирозинкиназными ингибиторами, динамическое наблюдение.

С учетом 64 пациентов (с рандомизацией 1 к 1) при заявленной общей выживаемости в ветке клинической апробации (Ветка А) – 90% (Percentage 'success' in experimental group), а в контрольной ветке (Ветка В) – 60 % (Percentage 'success' in control group), с учетом допустимого уровня альфа-

ошибки (5%, статистическая значимость 0,05) по данным <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/> мощность составит более 80%.

Оценка клинического ответа оРТПХ и сравнение с группой лучшей доступной терапией будет проводиться с использованием методов описательной статистики. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 будет использован точный тест Фишера. Оценка общей выживаемости будет производиться методом анализа выживаемости Каплан-Мейера. Уровень статистической значимости ниже 0,05 будет рассматриваться значимым.

### **23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.**

С учетом того что по данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ за 2018 год было выполнено 84 трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток из них 43 (~52%) это пациенты с острыми лейкозами. При увеличении числа трансплантаций до 90 в году планируемое количество пациентов, с учетом ранней летальности, которых можно гарантировано включить в исследование (с дальнейшей рандомизацией 1 к 1 на ветку А и ветку В) составит - 30 человек в год.

Суммарно в исследование за 3 года будет включено 64 пациента (Ветка А + Ветка В). При заявленной общей выживаемости в ветке клинической апробации (Ветка А) – 90% (Percentage 'success' in experimental group), а в контрольной ветке (Ветка В) – 60 % (Percentage 'success' in control group), с учетом допустимого уровня альфа-ошибки (5%, статистическая значимость 0,05) мощность исследования составит более 80% (по данным <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>).

Итого в ветку А (клиническая апробация) планируется включить 32 пациента за 3 года клинической апробации. В 2019 году планируется включить 2 пациента, в 2020-15 пациентов, в 2021 -15 пациентов.

Процедура учета пациентов и всех значимых параметров будет проводится на базе конфигурации 1С:Гематология, разработанной на базе сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

## **IX. Объем финансовых затрат**

### **24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

Расчет объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента.

**25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное:**

**Пребывание пациента в стационаре на 1 пациента при условии выполнения 4х курсов**

№ п/п	Наименование	Продолжительность, дни
1	Длительность пребывания в отделении химиотерапии (круглосуточный стационар)	20

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

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	217,10
2	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	821,07
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	4,73
4	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	65,80
4.1	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	39,50
	<b>ИТОГО:</b>	<b>1 108,70</b>

**Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 32 пациентов составляет 35 478,4 тысяч рублей.**

*В том числе:*

2019 г. (2 пациентов) – 2 217,4 тысяч рублей;

2020 г. (15 пациентов) – 16 630,5 тысяч рублей;

2021 г. (15 пациентов) – 16 630,5 тысяч рублей.

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России  
Академик РАН



**В. Савченко**

«\_\_\_» февраля 2019 г.

М.П.



Регистрационная карта пациента

Название протокола

Эпигенетическая модуляция лимфоцитов донора 5-азациридином с целью профилактики развития рецидива острого лейкоза у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Персональные данные

ID МИС ФГБУ НМИЦ гемат.

Фамилия

Имя

Отчество

Дата рождения

Пол

Дата трансплантации

Диагноз

Дата диагноза

Статус заболевания перед выполнением трансплантации

Тип донора

Реципиент

Донор

Пол

Возраст

HLA

A

B

C

A

B

C

DR

DQ

DR

DQ

Трансплантат

Источник трансплантата

Курс №1

Курс №2

Дата начала курса №1

Дата начала курса №2

Химеризм

Химеризм

МРБ

МРБ

Курс №3

Курс №4

Дата начала курса №3

Дата начала курса №4

Химеризм

Химеризм

МРБ

МРБ

Дата острая РТПХ (2-4 ст.)

Да

Нет

Дата хронической РТПХ

Да

Нет

Рецидив	Дата	Локализация
Смерть	Да Нет	Дата
Дата последнего контакта		Дата

