

№ 2019-44-9

**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	«Профилактика цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 83 пациента, в том числе: в 2019 г. – 3 пациента, в 2020 г. – 40 пациентов, в 2021 г. - 40 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 14 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор

«___» февраля 2019 г.



(подпись)

Савченко В. Г.

(Ф.И.О.)

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

Идентификационный № _____

Дата _« » февраль 2019 г.

I. Паспортная часть

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

Профилактика цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

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

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

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

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

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным методом излечения большинства гемобластозов¹. Однако у большого числа пациентов после трансплантации происходит реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). Так, по данным «НМИЦ гематологии» Минздрава России частота реактивации достигает 30-40%, по данным иностранных авторов у 43,3% пациентов после алло-ТГСК наблюдается реактивация ЦМВ²⁻⁵.

Реактивация ЦМВ представляет собой существенную опасность для больных после алло-ТГСК, так как напрямую ведет к увеличению смертности^{6,7}. Также есть и опосредованный эффект, связанный с тем, что реактивация ЦМВ увеличивает риск развития тяжелой (III-IV степени) острой реакции “трансплантат против хозяина” (oРТПХ) почти в 3-4 раза.

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

В настоящее время в мировой практике для профилактики ЦМВ-инфекции используются такие препараты как ганцикловир, фоскавир, цидофовир, марибавир, летермовир, бринцидофовир. Применение этих препаратов у пациентов после трансплантации ограничено побочными эффектами (токсичностью) препаратов, формированием резистентности к ним, а также высокой стоимостью терапии⁸⁻¹¹.

Известно, что противовирусный иммунитет опосредован, прежде всего, Т-клеточным звеном иммунной системы¹²⁻¹⁵. Учитывая это, в настоящее время активно рассматривается вопрос поиска альтернативного варианта противовирусной профилактики, в том числе с использованием трансфузии вирус-специфичных Т-клеток^{3,4,16-18}.

Целью данной клинической апробации является оценка клиническо-экономической эффективности профилактики цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых пациентов (старше 18 лет) с гемобластозами (С81-С96, D46) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со стандартной противовирусной профилактикой

Предлагаемый нами метод профилактики представляет собой дополнение к стандартной противовирусной профилактике. Суть метода заключается в получении с помощью высокоактивной магнитной сепарации из клеток донора (лейкоцитоферезного продукта) популяции Т-лимфоцитов, специфичных к ЦМВ. Данная популяция, после трансфузии ее реципиенту в период наибольшей подверженности пациента реактивации ЦМВ (до +100 дня после трансплантации), обеспечивает эффективный Т-клеточный иммунитет, к ЦМВ.

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

Профилактика цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток позволит снизить частоту реактивации ЦМВ-инфекции, что, в свою очередь, позволит значимо снизить затраты на противовирусную терапию и увеличить общую выживаемость у данной категории пациентов.

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

В нашей клинике были проведены многочисленные исследования, посвящённые изучению Т-клеточной реконституции у больных после алло-ТГСК. Было показано, что Т-клеточное звено иммунной системы угнетено, особенно в течение первых 100 дней после трансплантации (когда в основном и возникает реактивация ЦМВ-инфекции)¹⁹⁻²⁴. Также ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ имеет большой опыт работы с лимфоцитами (патент №2538799 опубл. 10.01.2015) у взрослых пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Использование специфичных к цитомегаловирусу Т лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является новым методом профилактики ЦМВ-инфекции. В РФ в настоящее время метод не применяется в связи с его новизной, что и требует проведения клинической апробации. В настоящее время в качестве стандартной профилактики ЦМВ-инфекции используется препарат валганцикловир, на фоне применения которого частота реактивации ЦМВ по данным «НМИЦ гематологии» Минздрава России достигает 30-40%

Новизна предлагаемого метода заключается в использовании специфичных к цитомегаловирусу Т лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет «протезировать» Т-клеточный иммунитет, и предотвратить развитие ЦМВ-инфекции что в свою очередь позволяет снизить затраты связанные с лечением и улучшить общую выживаемость.

Преимуществом нового метода, по сравнению со стандартной профилактикой, заключается в отсутствии токсичности, что крайне важно для пациентов после алло-ТГСК.

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

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

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

1. Appelbaum, F. R., Forman, S. J., Negrin, R. S. & Antin, J. H. *Thomas' hematopoietic cell transplantation : stem cell transplantation.*
2. Takenaka, K. *et al.* Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic C. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **21**, 2008–16 (2015).

Импакт-фактор: 4,484

3. Mui, T. S., Kapp, M., Einsele, H. & Grigoleit, G. U. T-cell therapy for cytomegalovirus infection. *Curr. Opin. Organ Transplant.* **15**, 744–750 (2010).

Импакт-фактор: 2,869

4. Peggs, K. S. *et al.* Cytomegalovirus-Specific T Cell Immunotherapy Promotes Restoration of Durable Functional Antiviral Immunity following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 1851–1860 (2009).

Импакт-фактор: 9,117

5. Freer, G., Quaranta, P. & Pistello, M. Evaluation of T Cell Immunity against Human Cytomegalovirus: Impact on Patient Management and Risk Assessment of Vertical Transmission. *J. Immunol. Res.* **2016**, 9384813 (2016).

Импакт-фактор: 3,298

6. Vdovin, A. S. *et al.* Recombinant MHC tetramers for isolation of virus-specific CD8⁺ cells from healthy donors: Potential approach for cell therapy of posttransplant cytomegalovirus infection. *Biochem.* **81**, (2016).

Импакт-фактор: 2,997

7. Takenaka, K. *et al.* Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **21**, 2008–2016 (2015).

Импакт-фактор: 4,484

8. Vial, R. *et al.* Brincidofovir Use after Foscarnet Crystal Nephropathy in a Kidney Transplant Recipient with Multiresistant Cytomegalovirus Infection. *Case Rep. Transplant.* **2017**, 1–7 (2017).

Импакт-фактор: 0,031

9. Avery, R. K. *et al.* Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation* **100**, e74–e80 (2016).

Импакт-фактор: 3,960

10. Maffini, E. *et al.* Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev. Hematol.* **9**, 585–596 (2016).

Импакт-фактор: 1,937

11. Hakki, M. & Chou, S. The biology of cytomegalovirus drug resistance. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **24**, 605–11 (2011).

Импакт-фактор: 3,782

12. Bajwa, M. *et al.* CMV-Specific T-cell Responses at Older Ages: Broad Responses With a Large Central Memory Component May Be Key to Long-term Survival. *J. Infect. Dis.* **215**, 1212–1220 (2017).

Импакт-фактор: 5,186

13. Klenerman, P. & Oxenius, A. T cell responses to cytomegalovirus. *Nat. Rev.*

Immunol. **16**, 367–377 (2016).

Импакт-фактор: 41,982

14. Makwana, N. *et al.* CMV drives the expansion of highly functional memory T cells expressing NK-cell receptors in renal transplant recipients. *Eur. J. Immunol.* **47**, 1324–1334 (2017).

Импакт-фактор: 4,248

15. Klenerman, P. & Oxenius, A. T cell responses to cytomegalovirus. *Nat. Rev. Immunol.* **16**, 367–377 (2016).

Импакт-фактор: 41,982

16. Peggs, K. S. Adoptive T cell immunotherapy for cytomegalovirus. *Expert Opin. Biol. Ther.* **9**, 725–736 (2009).

Импакт-фактор: 3,974

17. Fujita, Y., Rooney, C. M. & Heslop, H. E. Adoptive cellular immunotherapy for viral diseases. *Bone Marrow Transplant.* **41**, 193–8 (2008).

Импакт-фактор: 4,497

18. Lin, H. C. *et al.* Cytomegalovirus Infection and Treatment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution in an Endemic Area. *Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol.* **34**, 159–166 (2017).

Импакт-фактор: 0,590

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

Импакт-фактор: 13,164

20. Drovkov, M. Y. *et al.* Level of Granzyme B-positive T-regulatory cells is a strong predictor biomarker of acute Graft-versus-host disease after day +30 after allo-HSCT. *Leuk. Res.* **54**, 25–29 (2017).

Импакт-фактор: 2,319

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

Импакт-фактор: 0,872

22. Drovkov, M. Y. *et al.* Granzyme B expression in T-regulatory cells is a strong predictor of acute graftversus- host disease after day +30 in patients with classic immunosuppression after allo-HSCT. *Cell. Ther. Transplant.* **5**, (2016).

Импакт-фактор: 2,895

23. Popova N., Drovkov M., Kuchmiy A., Vdovin A., Davydova J., Kuzmina L., Dubnyak D., Mikhaltsova E., Vasilyeva V., Koroleva O., Konova Z., Galtseva I., Efimov G., Parovichnikova E., S. V. PD-1 is highly expressed on memory T-cell subsets residing in bone marrow but not in peripheral blood in healthy individuals. *Haematologica* **102**, C. 742. (2017).

Импакт-фактор: 9,090

24. Drovkov M.Y., Davydova J.O., Kuzmina L.A., Galtseva I.V., Kapranov N.M., Vasilyeva V., Dubnyak D., Koroleva O., Mikhaltsova E., Popova N., Konova

Z., Parovichnikova E.N., S. V. G. GRANZYME B EXPRESSION IN CONVENTIONAL CD4+ T-CELLS IS STRONGLY ASSOCIATED WITH INCREASED RELAPSE RATE DURING FIRST 6 MONTHS AFTER ALLO-HSCT. *Blood* **130**, 1990 (2017).

Импакт-фактор: 13,164

25. Neuenhahn, M. *et al.* Transfer of minimally manipulated CMV-specific T cells from stem cell or third-party donors to treat CMV infection after allo-HSCT. *Leukemia* **31**, 2161–2171 (2017).

Импакт-фактор: 10,023

26. Chen, K., Cheng, M. P., Hammond, S. P., Einsele, H. & Marty, F. M. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* **2**, 2159–2175 (2018).

Импакт-фактор: 13,164

27. Peggs, K. S. *et al.* Cytomegalovirus-Specific T Cell Immunotherapy Promotes Restoration of Durable Functional Antiviral Immunity following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 1851–1860 (2009).

Импакт-фактор: 9,117

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Клиника ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ является единственным местом в России, которое занимается фундаментальными исследованиями в области реконституции (прежде всего Т-клеточного звена иммунной системы) после трансплантации у взрослых пациентов.^{19–24}

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

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель - оценка клиническо-экономической эффективности профилактики цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со стандартной противовирусной профилактикой

Задачи:

1. Сравнительная оценка эффективности профилактики цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению со стандартной противовирусной профилактикой.
2. Сравнительная оценка безопасности методов.

3. Оценка вероятности развития ЦМВ-инфекции
4. Анализ затрат на сравниваемые методы профилактики.
5. Оценка показателей общей выживаемости пациентов, включенных в клиническую апробацию.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Профилактика ЦМВ-инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток показала свою эффективность и безопасность в многочисленных работах²⁵⁻²⁷.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

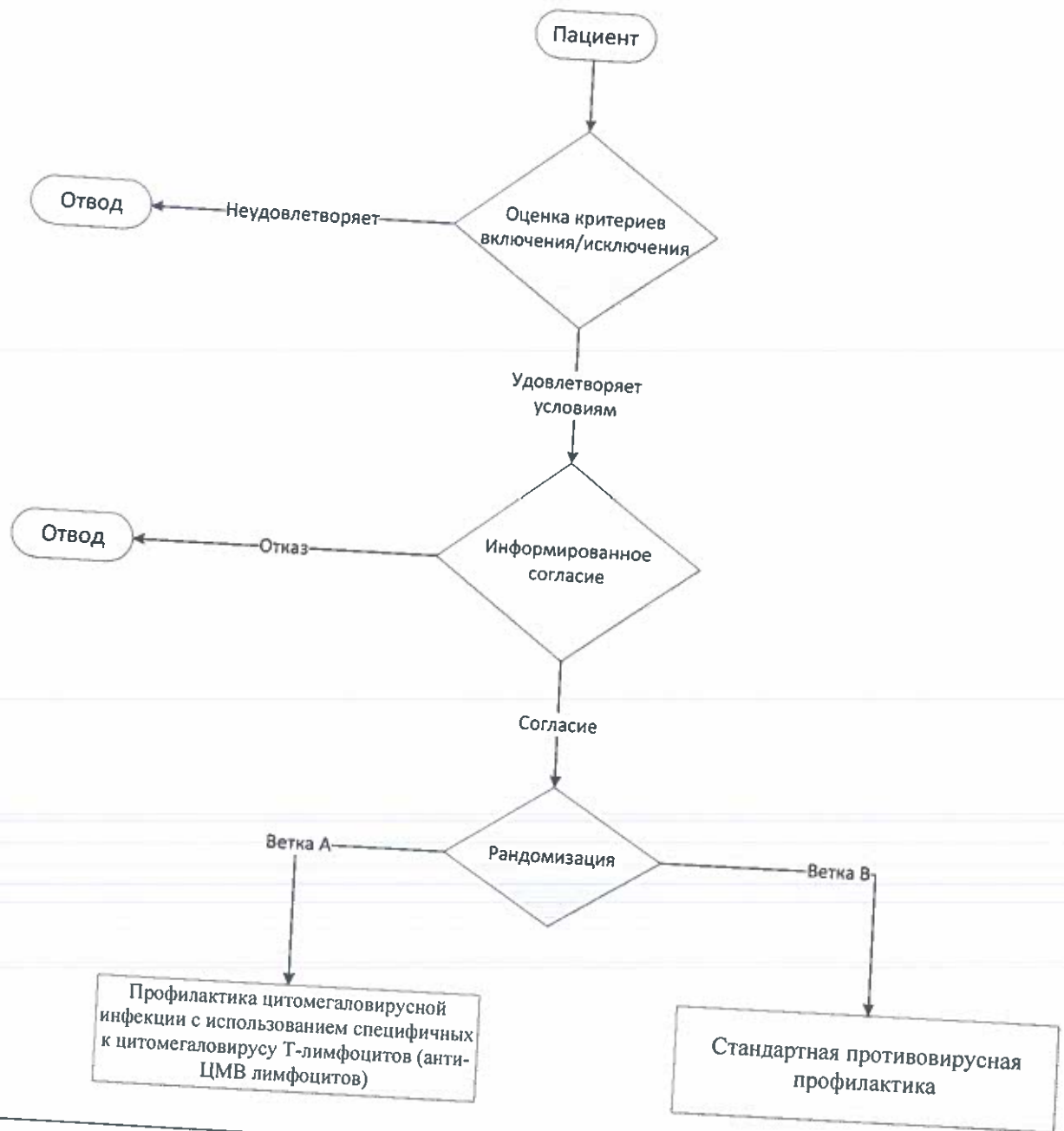
Основные исследуемые параметры:

- 1) Эффективность профилактики цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.
- 2) Сравнение вероятности развития реактивации ЦМВ-инфекции и общей выживаемости у пациентов в рамках клинической апробации (Ветка А) и пациентов, со стандартной противовирусной профилактикой (Ветка В) (1 год и 3 года).

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

Для каждого пациента проводится 1 (одна) процедура введения анти-ЦМВ лимфоцитов в период до +100 дня после алло-ТГСК. В день скрининга пациенту проводится полное обследование (осмотр, исследование периферической крови). Введение анти-ЦМВ лимфоцитов осуществляется на следующий день. (Табл. 1)

Табл. 1: Схема клинической апробации



Исследование	Скрининг и лабораторные исследования	Введение анти-ЦМВ лимфоцитов.
Критерии включения/ невключения	X	
Информированное согласие	X	
Профилактика цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов)		X
Физикальное обследование	X	X
Лабораторные исследования	X	

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

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

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

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

- Регистрация состояния пациента и лабораторных данных до начала первого курса клинической апробации
- Регистрация событий (реактивация ЦМВ-инфекции, прогрессии заболевания, смерти, рецидива и т.д.).

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

13. Критерии включения пациентов.

В исследование включаются пациенты обоих полов, удовлетворяющие следующим критериям:

- Возраст старше 18 лет
- Пациенты с гемобластозами (С81—С96, D46) в период до +100 дня после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

14. Критерии невключения пациентов.

- Отсутствие добровольного информированного согласия
- Возраст младше 18 лет (категория - дети)
- Женщины в период беременности, родов
- Женщины в период грудного вскармливания
- Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту;
- Лица, страдающих психическими расстройствами;
- Лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста

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

- При отзыве добровольного информированного согласия.
- Наблюдение за пациентами, исключенными из исследования, не ограничено.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Оказывается в условиях: стационара

Форма оказания помощи: плановая.

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

17. Перечень медицинских услуг

№	Наименование услуг	Цена	Кратность	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Внутривенное введение препарата	510	20	10200	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
2	Общий (клинический) анализ крови (+ретикулоциты)	1050	1	1050	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
3	Биохимическое исследование крови - Общий белок сыворотки крови - Альбумин сыворотки крови - Глобулин сыворотки крови - А/Г соотношение - Липаза сыворотки крови - Мочевина сыворотки крови - Креатинин сыворотки крови - Холестерин общий сыворотки - Кальций общий сыворотки крови - Калий сыворотки крови - Натрий сыворотки крови - Билирубин общий сыворотки крови - Билирубин не прямой сыворотки крови - Билирубин прямой (связанный) сыворотки крови - Гамма-глутаминтранспептидаза (Гамма ГТп) сыворотки крови - Щелочная фосфатаза сыворотки крови - Аспартатаминотрансфераза (АСТ) сыворотки крови - Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови - Панкреатическая амлаза (РАМ) сыворотки крови - Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки крови - Мочевая кислота сыворотки крови - Глюкоза венозной крови	5850	1	5850	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
4	Коагулограмма - АЧТВ - МНО - фибриноген - тромбиновое время	660	1	660	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

6	Электрокардиография	1070	1	1070	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
7	Оценка клонального разнообразия цитомегаловирус-специфических лимфоцитов в крови	83 940	1	83 940	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
8	Оценка числа цитомегаловирус-специфических лимфоцитов в крови	44 320	1	44 320	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ
9	Лейкоцитаферез (Аферез мононуклеаров)	44800	1	44800	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

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

Расчетная стоимость лекарственных препаратов:

№	МНН	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единица измерения	Кратность применения (по курсовой дозе)	Общая стоимость, руб. с учетом НДС	Источник сведений о стоимости
1	Метилпреднизолон	150	300	мг	0,9	318,38	Государственный реестр предельных отпускных цен
2	Циклоспорин	300	600	мг	0,9	914,76	Государственный реестр предельных отпускных цен
3	Микофенолата мофетил	3000	6000	мг	0,9	566,08	Государственный реестр предельных отпускных цен
4	Цефоперазон+[Сульбактам]	8000	16000	мг	0,4	1038,04	Государственный реестр предельных отпускных цен
5	Меропенем	3000	6000	мг	0,2	1056,00	Государственный реестр предельных отпускных цен
6	Амикацин	1000	2000	мг	0,2	21,48	Государственный реестр предельных отпускных цен
7	Ванкомицин	2000	4000	мг	0,2	429,44	Государственный реестр предельных отпускных цен
8	Далтомицин	1000	2000	мг	0,2	4752,00	Государственный реестр предельных отпускных цен
9	Линезолид	1200	2400	мг	0,2	1279,28	Государственный реестр предельных отпускных цен
10	Колистиметат натрия	9000000	18000000	Ед	0,1	2772,00	Государственный реестр предельных отпускных цен

11	Левифлоксацин	500	1000	мг	0,3	277,20	Государственный реестр предельных отпускных цен
12	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]	7200	14400	мг	0,2	214,38	Государственный реестр предельных отпускных цен
13	Каспофунгин	50	100	мг	0,7	25065,04	Государственный реестр предельных отпускных цен
14	Анидулафунгин	100	200	мг	0,1	4448,18	Государственный реестр предельных отпускных цен
15	Микафунгин	100	200	мг	0,1	4855,60	Государственный реестр предельных отпускных цен
16	Амфотерицин В [липидный комплекс]	500	1000	мг	0,1	35829,20	Государственный реестр предельных отпускных цен
17	Вориконазол	400	800	мг	0,1	2146,66	Государственный реестр предельных отпускных цен
18	Валганцикловир	900	1800	мг	0,4	2427,14	Государственный реестр предельных отпускных цен
19	Ацикловир	1500	3000	мг	0,4	780,84	Государственный реестр предельных отпускных цен
20	Омепразол	80	160	мг	0,9	852,30	Государственный реестр предельных отпускных цен
21	Кальция глюконат	1000	2000	мг	0,7	231,00	Государственный реестр предельных отпускных цен
22	Натрия хлорид	3500	7000	мл	0,95	314,54	Государственный реестр предельных отпускных цен
23	Калия хлорид	200	400	мл	0,95	153,90	Государственный реестр предельных отпускных цен
24	Магния сульфат	20	40	Мл	0,95	76,26	Государственный реестр предельных отпускных цен
Итого:						90819,7	Государственный реестр предельных отпускных цен

Расчетная стоимость используемых биологических материалов

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел. (кратность применения от 0 до 1, где 1 – 100%)	Общая стоимость, руб. (произведение последних 2 столбцов)	Источник сведений о стоимости
1	ЦМВ-специфичные лимфоциты из продукта лейкофереза	2 105 030	1	2 105 030	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

- Вероятность реактивации ЦМВ-инфекции
- Общая выживаемость.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Не заявляются.

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

Оценка эффективности методики проводится на основании следующих параметров:

- Общая выживаемость в месяцах после трансплантации
- Вероятность реактивации ЦМВ-инфекции

VIII. Статистика

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

Планируется включить 83 пациента за 3 года клинической апробации. В 2019 году планируется включить 3 пациента, в 2020-40 пациентов, в 2021 - 40 пациентов.

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

- Ветка А – клиническая апробация
- Ветка Б – стандартная противовирусная профилактика

С учетом 83 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%.

Для анализа будут использованы методы описательной статистики. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 будет использован точный тест Фишера. Оценка общей выживаемости и вероятности реактивации ЦМВ-инфекции 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. 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 - 80 человек в год.

Суммарно в исследование за 3 года будет включено 166 пациентов (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 83 пациента за 3 года клинической апробации. В 2019 году планируется включить 3 пациента, в 2020-40 пациентов, в 2021 -40 пациентов.

Процедура учета пациентов и всех значимых параметров будет проводиться 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

№ п/п	Наименование	Продолжительность, дни
-------	--------------	------------------------

1	Длительность пребывания в отделении трансплантации костного мозга (круглосуточный стационар)	2
---	--	---

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

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	400,50
2	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	1 595,60
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	22,30
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)	385,60
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	160,20
	ИТОГО:	2 404,00

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 83 пациента составляет **199532 тысяч рублей.**

В том числе:

2019 г. (3 пациента) — **7212 тысяч рублей;**

2020 г. (40 пациентов) — **96160 тысяч рублей;**

2021 г. (40 пациентов) — **96160 тысяч рублей;**

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
Академик РАН

«**15**» февраля 2019 г.



В.Г. Савченко

Регистрационная карта пациента

Название протокола

Профилактика цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Персональные данные

ID МИС ФГБУ НМИЦ гемат.

Фамилия

Имя

Отчество

Дата рождения

Пол

Дата трансплантации

Диагноз

Дата диагноза

Статус заболевания перед выполнением трансплантации

Тип донора

Реципиент

Донор

Пол

Возраст

HLA

A

B

C

A

B

C

DR

DQ

DR

DQ

Трансплантат

Источник трансплантата

Дата острая РТПХ (2-4 ст.)

Да

Нет

Дата хронической РТПХ

Да

Нет

Рецидив

Дата

Локализация

Смерть

Да

Нет

Дата

Дата последнего контакта

Дата

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Профилактика цитомегаловирусной инфекции с использованием специфичных к цитомегаловирусу Т-лимфоцитов (анти-ЦМВ лимфоцитов) у взрослых пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор,
академик РАН, профессор



В.Г. Савченко

«__» февраля 2019