



**RГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 252 от 13.08.2018 г.

1 из 10

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Медицинская технология «Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гаплотГСК) с применением технологии деплеции TCRα/β и CD19 клеток»
2. Заявитель	РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
3. Заявленные показания к применению	<p>Показанием к проведению гаплотГСК с применением технологии деплеции TCRα/β и CD19 клеток является отсутствие родственного HLA-совместимого донора у пациентов с:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ миелодиспластическим синдромом (МДС);➤ ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ);➤ формированием цитопении и трансформацией в МДС/острый лейкоз;➤ первичными иммунодефицитами (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром Оменна, синдром Вискотта-Олдрича, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, хроническая гранулематозная болезнь с клиническими осложнениями, нейтропения Костмана).➤ врожденными гемолитическими анемиями.
4. Альтернативные методы (компараторы), применяемые в РК	Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>Деплеция TCRα/β и CD19 клеток – технология очищения трансплантата с использованием специального аппарата, позволяет удалить из трансплантата αβ+ Т-лимфоциты, но оставить γδ+ Т-лимфоциты, натуральные киллеры и другие клетки, а также деплетируются CD19+ В-лимфоциты с целью предотвращения посттрансплантационной лимфопролиферативной болезни ассоциированной с вирусом Эпштейн-Бара.</p> <p>По материалам заявки стоимость проведения одной деплеции TCRα/β и CD19 клеток составит 19 900 078тг.</p>
6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	Технология адресована врачам трансфузиологам, трансплантологам, гематологам и врачам лаборантам, имеющим опыт работы в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Врач, непосредственно занимающийся гаплотГСК с деплецией TCRα/β и CD19 клеток в обязательном порядке должен пройти повышение квалификации.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 252 от 13.08.2018 г.

2 из 10

Отчет оценки медицинской технологии

	Наличие специального оборудования и расходных материалов.
7. Результаты ОМТ	<p>Ограниченнное количество и низкий уровень качества найденных доказательств эффективности и безопасности медицинской технологии «Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гаплотГСК) с применением технологии деплекции TCRα/β и CD19 клеток» не позволяет сделать однозначных выводов.</p> <p>В то же время данный метод заявляется в литературе, как многообещающий и перспективный терапевтический подход для лечения пациентов не имеющих оптимального родственного или неродственного донора.</p> <p>В будущем клинические исследования с большим числом пациентов возможно будут способствовать установлению наиболее эффективного режима кондиционирования, наилучшего источника донорских клеток и оптимальной регуляции донорских Т-клеток, тем самым максимизировать результат этого нового подхода.</p> <p>Данные об экономической эффективности заявляемого метода отсутствуют. Потенциальными выгодами медицинской технологии «Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гаплотГСК) с применением технологии деплекции TCRα/β и CD19 клеток» является снижение риска развития реакции трансплантат- против- хозяина и инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде, что в свою очередь может привести к снижению длительности госпитализации и повышению выживаемости.</p>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 252 от 13.08.2018 г.

3 из 10

Отчет оценки медицинской технологии

1. Описание заболевания

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) - устоявшаяся процедура при многих приобретённых и врожденных патологиях кроветворной системы, включая иммунодефицитные состояния и нарушения обмена веществ.^{1,2,3,4}

Трансплантат может быть получен от совместимого по генам системы HLA родственного донора, но подбор родственного донора гемопоэтических стволовых клеток существенно ограничен – только 10–20% больных, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК, имеют совместимого родственного донора (Бубнова с соавт, 2015)

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гаплотрансплантация, гапло-ТГСК) — разновидность аллогенной трансплантации, при которой используется не полностью совместимый родственный донор.

Гаплоидентичная ТГСК позволяет в 50-90% случаев подобрать донора среди сиблингов, родителей или детей при отсутствии совместимого родственного донора и рассматривается как клиническая опция.

1.1. Популяция. Распространённость/заболеваемость.

Согласно отчету Европейского общества трансплантации крови и костного мозга в 2015 году в 655 центрах из 48 европейских стран было проведено свыше 42 тысяч ТГСК у 37 626 пациентов, соотношение аллогенных ТГСК к аутологичным составило 43% против 57%. Авторы отчета отмечают наличие тренда к росту трансплантационной активности, в особенности, в странах с высоким и средним уровнем доходов. Основными показаниями для ТГСК согласно их отчету являлись миелоидные злокачественные новообразования, лимфоидные, солидные опухоли и доброкачественные заболевания. В отчете также отмечается тенденция к росту проведения гапло-ТГСК (на 291% в 2015 по сравнению с 2005). В качестве источников донорских клеток применялись костный мозг и периферическая кровь.⁵

2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации

¹ Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 2006; 354: 1813–1826.

² Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med 2007; 357: 1472–1475.

³ Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, deWitte T, Dini G et al. European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2010; 45: 219–234.

⁴ Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. JAMA 2010; 303: 1617–1624.

⁵ Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplantation. 2017;52(6):811-817. doi:10.1038/bmt.2017.34.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 252 от 13.08.2018 г.

4 из 10

Отчет оценки медицинской технологии

В Казахстане в качестве альтернативного метода при заявленных показаниях применяется Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей без применения технологии деплении ТСРα/β и CD19 клеток.

2.1. Стоимость/Затраты.

Согласно перечню КЗГ высокоспециализированной медицинской помощи:

41.08	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга	3680217 тенге

2.2. Недостатки.

Основным препятствием на пути к успеху аллогенной ТГСК, особенно в условиях трансплантации от неродственных доноров является болезнь «Трансплантат против хозяина» (РТПХ), вызванная аллоиммунной реакцией. Основной тактикой предотвращения РТПХ является деплация Т-лимфоцитов, тем не менее это ассоциировано с рисками развития несостоятельности трансплантата, рецидива злокачественного новообразования, задержки восстановления иммунной системы и тяжелыми инфекционными осложнениями.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения.

Метод увеличивает доступность ТГСК для пациентов не имеющих несовместимых доноров.

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является лечебной тактикой при различных злокачественных и незлокачественных заболеваниях у детей и подростков. В то время как предпочтительным выбором является HLA-идентичный донор, ТГСК от подобранныго неродственного донора-добровольца является одним из подходов успешной ТГСК. Аллогенная ТГСК от гаплоидентичных членов семьи позволяет подобрать доноров практически всем пациентам, нуждающимся в ТГСК.

Ранние попытки аллогенной ТГСК от гаплоидентичного семейного донора были разочаровывающими, однако недавние успехи в деплении Т-клеток ex vivo или регуляция Т-клеток in vivo, улучшение поддерживающей терапии и оптимальные режимы кондиционирования позволили значительно улучшить результаты. Техники ex vivo, используемые для деплении Т-клеток, эволюционировали от выбора предшественников гематopoэтических стволовых клеток CD34 (+) до деплении клеток CD3 (+), а в последнее



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 252 от 13.08.2018 г.

5 из 10

Отчет оценки медицинской технологии

время – деплеции $\alpha\beta$ (+) Т-клеток. Это позволило получить дополнительные терапевтические возможности для педиатрических пациентов нуждающихся в ТГСК, но не имеющих подходящих родственных и неродственных доноров.^{6,7}

Однако, инфекционные осложнения в следствие отсроченного иммунного выздоровления были одной из главных причин смертности в посттрансплантационном периоде, которая составляла по разным данным от 5 до 37%.^{8,9,10}

Деплеция TCR α/β и CD19 клеток – технология очищения трансплантата с использованием специального аппарата позволяет удалить из трансплантата $\alpha\beta+$ Т-лимфоциты, но оставить $\gamma\delta+$ Т-лимфоциты¹¹, натуральные киллеры и другие клетки, а также деплетируются CD19+ В-лимфоциты с целью предотвращения посттрансплантационной лимфопролиферативной болезни ассоциированной с вирусом Эпштейн-Бара.

Показанием к проведению гаплотГСК с применением технологии деплеции TCR α/β и CD19 клеток является отсутствие родственного HLA-совместимого донора у пациентов с:

- миелодиспластическим синдромом (МДС);
- ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ);
- формированием цитопении и трансформацией в МДС/острый лейкоз;
- первичными иммунодефицитами (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром Оменна, синдром Вискотта-Олдрича, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, хроническая гранулематозная болезнь с клиническими осложнениями, нейтропения Костмана).

⁶ Or-Geva N, Reisner Y. The evolution of T-cell depletion in haploidentical stem-cell transplantation. Br J Haematol 2016;172:667-84

⁷ Booth C, Lawson S, Veys P. The current role of T cell depletion in paediatric stem cell transplantation. Br J Haematol 2013, 162:177-90

⁸ Ortin M, Raj R, Kinning E, Williams M, Darbyshire PJ. Partially matched related donor peripheral blood progenitor cell transplantation in paediatric patients adding fludarabine and anti-lymphocyte gamma-globulin. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 359–366.

⁹ Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. Blood 2010; 115: 3437–3446.

¹⁰ Lang P, Greil J, Bader P, Handgretinger R, Klingebiel T, Schumm M et al. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children. Blood Cells Mol Dis 2004; 33: 281–287

¹¹ Airoldi I, Bertaina A, Prigione I, et al. $\gamma\delta$ T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR- $\alpha\beta+$ /CD19+ lymphocytes. Blood. 2015;125(15):2349-2358. doi:10.1182/blood-2014-09-599423.



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 252 от 13.08.2018 г.	6 из 10
<i>Отчет оценки медицинской технологии</i>		

- врожденными гемолитическими анемиями.

3.3. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Согласно материалам заявки РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии» обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения деплеции TCR α/β и CD19 клеток, а именно:

1. Отделение трансплантации костного мозга на 6 коек,
 2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполняется врачами трансплантологами, имеющими первую категорию и выше. Технология деплеции TCR α/β и CD19 клеток выполняется врачами трансфузиологами имеющими вторую категорию и выше, дополнительно прошедшими повышение квалификации по вышеуказанной технологии в Германии, Венгрии и России,
 3. Аппарат Clinimacs Plus для проведения деплеции TCR α/β и CD19 клеток.,
 4. Ламинарный шкаф для подготовки трансплантата к сепарации клеток,
 5. Напольная центрифуга для поэтапной отмычки трансплантата,
 6. Спаиватель магистралей для стерильного соединения пластиковых магистралей «конец в конец»,
 7. Плазмоэкстрактор для удаления супернанта,
 8. Электронные весы для подсчета объема добавляемого буфера

3.4.Опыт использования в Казахстане

Метод описан в действующем клиническом протоколе «Гаплоидентичная трансплантация костного мозга» в качестве одной из основных стратегий при гаплотГСК¹².

По данным Заявителя гаплотГСК с деплекцией TCR α/β и CD19 клеток проводится в Научном центре педиатрии и детской хирургии с 2016 года.

Согласно материалам заявки применение данной технологии позволяло Заявителю получить следующие результаты:



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 252 от 13.08.2018 г.

7 из 10

Отчет оценки медицинской технологии

- у пациента с рецидивом лимфобластного лейкоза восстановление гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростка составило +10; +15 день после ТГСК;
- снижение проявления РТПХ;
- ускорение периода выздоровления, ранее восстановление пациента;
- значительное уменьшение длительности пребывания в стационаре (со 100 до 60 койко-дней);
- за период с конца 2016 года по 2017 год процент выживаемости составил 51,80%.

В то же время подчеркивается ключевая роль времени проведения ТГСК.

3.5.Затраты/Стоимость.

По материалам заявки стоимость проведения одной деплации TCR α/β и CD19 клеток составит 19 900 078тг. Перечень затрат приведен в таблице 1.

Таблица 1.

1	Набор CliniMACS TCR alpha/beta/CliniMacs TCR alpha/beta Kit	набор	1	7 237 755тг
2	Реагент CD19 CliniMACS/CliniMacs CD19 Reagent	фл.	2	8 328 096тг
3	Магистраль CliniMACS для негативной хроматографии/CliniMACS Depletion Tubing Set	шт.	2	2 919 766тг
4	Фосфатно-солевой буфер с ЭДТА CliniMACS, 1*3л/ CliniMACS PBS/EDTA Buffer, 1*3 L	уп	1	182 857тг
5	Мешок для переноса клеток, 600 мл, в упаковке 5 шт./Transfer Bag 600 ml	уп.	2	68 040тг
6	Transfer Set Coupler/Coupler, в уп 5шт	уп	1	45 505тг
7	Sampling site coupler	уп	1	68 890тг
8	Pre-System Filter, CE (в уп 5шт)	уп	1	80 797тг
9	Заработка платы сотрудников	бригада	1	968 372 тг
Итого:				19 900 078тг

4. Поиск доказательств

4.1. Стратегия поиска – систематический поиск в базах Cochrane, MEDLINE, EMBASE, NICE.

Ключевые слова. *TCRalpha/beta/CD19-depleted[All Fields] AND ("stem cells"[MeSH Terms] OR ("stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "stem cells"[All Fields])*

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 5 источников. В итоге были отобраны 2 исследования.

5 публикации без применения фильтров



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 252 от 13.08.2018 г.

8 из 10

Отчет оценки медицинской технологии



4.2. Эффективность и безопасность

В 2015 году P Lang с соавторами опубликовал результаты ретроспективного анализа когорты из 41 ребенка, которые получили гаплотГСК с деплацией TCRα/β и CD19 клеток после кондиционирования флударабином, клофарабином, тиотепой или мелфаланом в сочетании с ортоклоном ОКТ3 в целях превенции отторжения трансплантата, в университетских клиниках Тюбингена (Германия) и Грац (Австрия). Деплация проводилась с применением системы CliniMACS (Miltenyi Biotec, Германия). По данным авторов данная технология позволила добиться 87% показателя первичного приживления трансплантата (76% пациентов имели острую GvHD степени 0-1, 10% - степень 2, 15% - степень 3-4), а также избежать применения иммуносупрессантов в посттрансплантационном периоде за исключением коротких курсов приема миофенолата мофетила. При среднем наблюдении 1,6 лет – выживаемость пациентов составила 50%. Среди важных наблюдений авторами отмечается также восстановление Т-клеток и натуральных киллеров в раннем посттрансплантационном периоде. В выводах авторы сообщают, что гаплотГСК с деплацией TCRα/β и CD19 клеток с применением мелфалана и специально скорректированной серотерапией привела к ускорению восстановления иммунитета.¹³

В 2017 году были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, проведенного российскими исследователями (IV Zvyagin с соавторами). По данным публикации, 24 пациентам со средним возрастом 5,21 лет (0,2-19,6 лет) была проведена ТГСК с деплацией TCRα/β и CD19 клеток от неродственных или гаплоидентичных родственных доноров в период с июня по декабрь 2012 года. Режим

¹³ Lang P, Feuchtinger T, Teltschik HM, Schwinger W, Schlegel P, Pfeiffer M, Schumm M, Lang AM, Lang B, Schwarze CP, Ebinger M, Urban C, Handgretinger R. Improved immune recovery after transplantation of TCRαβ/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. Bone Marrow Transplant. 2015 Jun;50 Suppl 2:S6-10.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 252 от 13.08.2018 г.

9 из 10

Отчет оценки медицинской технологии

кондиционирования включал прием треосульфана, мелфалана, флударабина и лошадиного анти-тимоцитарного глобулина. С целью торако-абдоминальной иррадиации пациенты получали 3Д-кронформную лучевую терапию. Первичное приживление трансплантата было достигнуто у 92% пациентов. Острая РТПХ 2 степени наблюдалась в 35% случаев, 3 степени – в 5%, хроническая РТПХ наблюдалась у 22% пациентов. Общая двухгодичная выживаемость составила $64\pm10\%$, $91\pm9\%$ у пациентов с доброкачественными заболеваниями, $43\pm13\%$ - у пациентов с ЗН. Авторы пришли к выводу, что ТГСК с деплацией TCRα/β и CD19 клеток позволяет снизить риски развития РТПХ и повышает доступность гаплотГСК.¹⁴

4.3. Экономическая эффективность/ Результаты экономической оценки.

Исследований посвященных экономической оценке заявляемой медицинской технологии, найдено не было.

4.4. Другие аспекты (Социальные/ правовые/ этические аспекты).

В Казахстане деятельность по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга регламентируется Правилами изъятия, заготовки, хранения, консервации, транспортировки, проведения трансплантации тканей (части ткани) и (или) органов (части органов) от донора к реципиенту, утвержденными приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 года № 623.

5. Заключение и выводы

Ограниченнное количество, низкий уровень качества найденных доказательств эффективности и безопасности медицинской технологии «Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гаплотГСК) с применением технологии деплаций TCRα/β и CD19 клеток», а также отсутствие стандартизованных подходов к режиму кондиционирования и посттрансплантационной иммунносупрессивной терапии, не позволяет сделать однозначных выводов.

В то же время данный метод заявляется в литературе, как многообещающий и перспективный терапевтический подход для лечения пациентов не имеющих оптимального родственного или неродственного донора.

¹⁴ Zvyagin IV, Mamedov IZ, Tatarinova OV, Komech EA, Kurnikova EE, Boyakova EV, Brilliantova V, Shelikhova LN, Balashov DN, Shugay M, et al. Tracking T-cell immune reconstitution after TCRαβ/CD19-depleted hematopoietic cells transplantation in children. Leukemia. 2017 May;31(5):1145-1153. doi: 10.1038/leu.2016.321. Epub 2016 Nov 4.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 252 от 13.08.2018 г.</i>	<i>10 из 10</i>

Отчет оценки медицинской технологии

В будущем клинические исследования с большим числом пациентов возможно будут способствовать установлению наиболее эффективного режима кондиционирования, наилучшего источника донорских клеток и оптимальной регуляции донорских Т-клеток, тем самым максимизировать результат этого нового подхода.

Данные об экономической эффективности заявляемого метода отсутствуют. Потенциальными выгодами медицинской технологии «Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гаплотГСК) с применением технологии деплации ТCRα/β и CD19 клеток» является снижение риска развития реакции трансплантат- против- хозяина и инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде, что в свою очередь может привести к снижению длительности госпитализации и повышению выживаемости.

5.1. Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует.

Главный специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

А. Жусупова

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

К. Гайтова

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров