

## Реєстраційна картка технології (РКТ)

5436. Державний реєстраційний номер: 0624U000058

5517. № Держреєстрації НДДКР: 0123U100785

5256. Особливі позначки: 5

9000. Походження технології: С

9159. Договір: Немає.



### Відомості про заявника технології

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 04837835

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

2 - англійською мовою

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

2358. Скорочене найменування юридичної особи: ННЦРМ

2655. Місцезнаходження: вул. Юрія Ілленка, буд. 53, м. Київ, Київ, 04050, Україна

2934. Телефон / Факс: 380444830637

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: nncrm\_doc@i.ua; <http://nncrm.gov.ua/>

1333. Форма власності, сфера управління: Національна академія медичних наук України

### Відомості про власника технології

2458. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 04837835

2152. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

3 - англійською мовою

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

2360. Скорочене найменування юридичної особи: ННЦРМ

2656. Місцезнаходження: вул. Юрія Ілленка, буд. 53, м. Київ, Київ, 04050, Україна

2935. Телефон / Факс: 380444830637

2395. Адреса електронної пошти/веб-сайт: nncrm\_doc@i.ua; <http://nncrm.gov.ua/>

1332. Форма власності, сфера управління: Національна академія медичних наук України

### Джерела, напрями та обсяги фінансування

7700. КПКВК: 6561040

7201. Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні наукові дослідження

Код джерела фінансування	Обсяг фінансування, тис. грн.
7711	1 315,50
7713	1 315,50

## Терміни виконання роботи

7553. Початок виконання НДДКР: 01.2023

7362. Закінчення виконання НДДКР: 12.2025

## Відомості про технологію

### 9027. Назва технології

1 - українською мовою

Технологія прогнозування наявності прогностично несприятливих мутацій генів NOTCH1 і SF3B1 у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію

3 - англійською мовою

Technology for predicting NOTCH1 and SF3B1 gene mutations in chronic lymphocytic leukemia patients

### 9125.Опис технології

#### 1. Мета, для досягнення якої розроблено чи придбано технологію

Мета полягає в тому, щоб на етапі діагностики захворювання та перед початком першої лінії терапії визначити групу ризику хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) для більш ефективного визначення прогностично несприятливих мутацій генів NOTCH1 і SF3B1, наявність яких визначає вибір терапії

#### 2. Основна суть технології

Технологія базується на визначенні імунофенотипових особливостей лейкемічних клітин, а саме кількості подвійно-позитивних CD5+CD20+ клітин та інтенсивності флуоресценції CD20+ клітин. На цій підставі забезпечується показник визначення ризику наявності прогностично несприятливих мутацій генів NOTCH1 і SF3B1.

#### 3. Анотований зміст

Технологія включає отримання мононуклеарів периферичної крові хворих, проведення імунофенотипування методом протокової цитофлуориметрії, оцінку загальної кількості В-клітин, відсотку CD5+CD20+ клітин серед всіх В-клітин та відносного індексу середньої інтенсивності флуоресценції CD20+ клітин (iMFI), який розраховують як співвідношення показника MFI клітин, що реагують з CD20 антигеном, до MFI нефарбованих клітин. На основі показників рівня iMFI (нижче за 3,0) та кількості CD20+CD5+ клітин серед В-лімфоцитів (нижче за 50%) виділяють випадки ХЛЛ з низьким рівнем експресії антигену CD20. За низької експресії антигену CD20 ризик присутності мутацій генів NOTCH1 та SF3B1 становить 6,96 (95% CI=2,53-19,18; p=0,0001). Використовуючи ROC аналіз та параметр низької експресії CD20 антигена, можливо передбачити наявність мутацій генів NOTCH1 та SF3B1 у 73,3 ± 0,06 % хворих (95% довірчий інтервал 61,5-85,2%; p=0,001).

#### 4. Проблеми, які технологія дає змогу вирішувати

За наявності мутацій гена SF3B1 відмічається рефрактерність до терапії пуриновими аналогами, що потребує призначення препаратів інших фармакологічних груп (інгібіторів В-клітинного рецептору, інгібіторів експорину, Bcl2, нових анти-CD20 моноклональних антитіл). За наявності мутацій гена NOTCH1 у хворих спостерігається відносна рефрактерність до призначення анти-CD20 моноклональних антитіл. Своєчасна модифікація терапії дозволяє підвищити ефективність лікування та поліпшити загальне виживання пацієнтів.

#### 5. Ознаки новизни технології

Оцінка визначення ризику розвитку мутацій гена SF3B1 і NOTCH1 у первинних та раніш нелікованих хворих на ХЛЛ запропонована вперше.

#### 6. Складові технології

Отримання мононуклеарів периферичної крові, проведення імунофенотипування методом протокової цитометрії

Опис технології англійською мовою

The aim of technology was to determine the high-risk group of CLL patients for prediction of unfavorable NOTCH1 and SF3B1 gene mutations based on immunophenotyping of leukemic cells. Based on the iMFI level (lower than 3.0) and the number of CD20+CD5+ cells among all B-cells (lower than 50%), we distinguished CLL cases with low level of CD20 antigen expression. The risk of NOTCH1 and SF3B1 gene mutations in cases with low CD20 antigen expression was 6.96 (95% CI=2.53–19.18; p=0.0001). Using ROC analysis and parameter of low CD20 antigen expression we could predict the presence of NOTCH1 and SF3B1 gene mutations in  $73.3 \pm 0.06$  % patients (area under the curve is 0.733, 95 % confidence interval (CI) within 0.615–0.852; p = 0.001). According to our data, NOTCH1 and SF3B1 gene mutations were detected in 70.4% of patients from high risk group, while the frequency of such mutations was only 25.4% among all studied patients. Thus, proposed technology significantly increases the effectiveness

#### **9127. Технічні характеристики**

Визначення фенотипу лейкомічних клітин слід проводити за допомогою прямого імунофлуоресцентного тесту з використанням набору мкАТ у комбінаціях: CD45/CD14; CD10/CD19; CD20/CD5; CD22/CD3; CD7/CD33; HLA-DR/CD13; CD4/CD8; CD19/CD23; CD25/CD38; CD3/CD16+56, які кон'юговані з флуорохромами: FITC (флуоресцеїнізоціанат) та PE (фікоеритрин). Дослідження проводять на лазерному проточному цитофлуориметрі (наприклад, FACSCalibur; Becton Dickinson, США). Оцінюють відносний рівень позитивних клітин та відносний індекс середньої інтенсивності флуоресценції клітин (iMFI), який розраховували як співвідношення показника MFI клітин, що реагують з певним антигеном, до MFI нефарбованих клітин.

#### **9128. Техніко-економічний чи соціальний ефект**

Вартість визначення мутацій генів NOTCH1 та SF3B1 становить близько 100 доларів за кожне дослідження. Якщо в групі 100 хворих при проведенні цих молекулярних досліджень (20000 доларів) можна визначити мутації приблизно у 25% пацієнтів. Ефективність становить 25%, що означає реальну вартість виявлення одного хворого з мутаціями генів NOTCH1 та SF3B1 в межах 800 доларів. Якщо проводити молекулярні дослідження насамперед в групі високого ризику (виділеною за критеріями запропонованої технології на основі імунофенотипування клітин периферичної крові), можливо визначити мутації приблизно у 70% обстежених пацієнтів. В цьому разі реальна вартість виявлення одного хворого з мутаціями генів NOTCH1 та SF3B1 становить 285 доларів. Тобто, результативність проведення молекулярних досліджень зростає у 2,8 рази. Довгостроковий ефект полягає у підвищенні ефективності лікування та збільшення загального виживання хворих на ХЛЛ, лікування яких залежить від мутаційного статусу генів NOTCH1 та SF3B1.

#### **5490. Об'єкти інтелектуальної власності**

Немає.

#### **9156. Основні переваги порівняно з існуючими технологіями**

Технологія дозволяє виділити групу хворих на ХЛЛ з мутаціями генів NOTCH1 і SF3B1, які потребують призначення окремих видів лікування вже на першому етапі лікування. Інформації про аналогічні технології в доступній науковій літературі не виявлено.

#### **9155. Галузь застосування**

Гематологія, онкологія

#### **9158. Інформація щодо потенційних ринків збуту технології**

Україна, гематологічні відділення обласних лікарень, онкологічних диспансерів та науково-дослідних інститутів

#### **9160. Інформація щодо потенційних ринків збуту продукції, виробленої з використанням технології**

Україна

#### **9157. Ступінь відпрацювання технології**

– якщо технологічну документацію розроблено за результатами попередніх випробувань дослідного зразка - 9157/0  
– 9157/TRL5 - перевірено прототип в робочому середовищі користувача, технологію перевірено у відповідному робочому середовищі (на виробництві)

#### **5535. Умови поширення в Україні**

44 - за оголошеною вартістю

#### **5211. Умови передачі зарубіжним країнам**

64 - за оголошеною вартістю

**6012. Орієнтовна вартість технології та витрат на впровадження:** 100 тис. грн.

## **6013. Особливі умови впровадження технології**

Немає.

## **Підсумкові відомості**

**5634. Індекс УДК:** 576.6;576.33, 577.2.043:539.1;576.3.043:539.1, 576.6;576.33 577.083.3;612.017.1;577.27  
577.2.043:539.1;576.3.043:539.1 573.6.086.83:575.117

**5616. Коди тематичних рубрик НТІ:** 34.19.23, 34.49.19

**6111. Керівник юридичної особи:** Базика Дмитрій Анатолійович

**6210. Науковий ступінь, вчене звання керівника юридичної особи:**  
(д.мед.н., професор)

### **6120. Керівник НДДКР**

1 - українською мовою

Базика Дмитрій Анатолійович

2 - англійською мовою

Vazika Dimitriy A.

**6228. Науковий ступінь, вчене звання керівника НДДКР:** (д.мед.н., професор)

### **6140. Керівник структурного підрозділу МОН України:**

Петровський Андрій Іванович

**Тел.:** +38 (044) 481-47-57

**Email:** andrii.petrovskyi@mon.gov.ua

**6142. Реєстратор:** Іванов Олексій Васильович