

D-2018-45-7 f

**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 детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон (495) 937-50-24, факс (495) 664-70-90 info@fnkc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с использованием технологии иммуномагнитной обработки трансплантата в целях повышения эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина», снижения частоты инфекционных осложнений и рецидивов основного заболевания
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 200 пациентов, в том числе: в 2018 г. (9 мес) – 40 пациентов, в 2019 г. – 80 пациентов, в 2020 г. – 80 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 27 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



И.о. генерального директора Новичкова Г.А.

должность, ф.и.о., подпись

"31" января 2018 г.

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода лечения под названием «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с использованием технологии иммуномагнитной обработки трансплантата в целях повышения эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина», снижения частоты инфекционных осложнений и рецидивов основного заболевания», представленного ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

И.о. генерального директора



Г.А. Новичкова

**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
«Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с использованием
технологии иммуномагнитной обработки трансплантата в целях
повышения эффективности профилактики реакции «трансплантат
против хозяина», снижения частоты инфекционных осложнений и
рецидивов основного заболевания»**

Идентификационный № _____

Дата «31» января 2018 г.

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с использованием технологии иммуномагнитной обработки трансплантата в целях повышения эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина», снижения частоты инфекционных осложнений и рецидивов основного заболевания.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации). ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

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

1. Румянцев Александр Григорьевич, генеральный директор.
2. Масчан Михаил Александрович, заместитель генерального директора, директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины.
3. Балашов Дмитрий Николаевич, заведующий отделением ТГСК №2.
4. Шелихова Лариса Николаевна, заведующая отделением ТГСК №1.
5. Масчан Алексей Александрович, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода. На сегодняшний день трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от аллогенного донора является общепризнанным методом лечения большого числа тяжелых злокачественных и врожденных заболеваний крови и иммунной системы.

Одним из лимитирующих факторов метода является развитие тяжелых осложнений в виде реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и вирусных осложнений в посттрансплантационном периоде. Эффективное решение данных вопросов позволит широко использовать ТГСК от неродственных и частично совместимых (гаплоидентичных) родственных доноров в клинической практике.

В настоящее время наиболее эффективным методом профилактики РТПХ является удаление из трансплантата, который вводится пациенту, Т-лимфоцитов. Эта манипуляция позволяет безопасно выполнять подобные трансплантации. Одним из негативных последствий удаления Т-лимфоцитов из трансплантата является медленное восстановление функции иммунной системы (иммунореконституция). Следствием отсроченной иммунореконституции является высокий риск развития тяжелых вирусных инфекций, которые могут привести к смерти пациента. Контроль таких инфекций требует существенных ресурсов и резко ограничивает количество выполняемых трансплантаций.

Предлагаемый в данном протоколе метод включает два основных компонента: выполнение модификации *ex vivo* субпопуляционного состава лимфоцитов трансплантата, направленной на удаление TCR $\alpha\beta$ -позитивных лимфоцитов и инфузии CD45RA-деплетированной фракции донорских лимфоцитов на ранних сроках после трансплантации.

При этом в результате иммуномагнитной селекции в составе трансплантата сохраняются натуральные киллеры (НК) и $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты, которые обеспечивают приживление и противоопухолевую активность.

В свою очередь инфузии CD45RA-деплетированной фракции донорских лимфоцитов на ранних сроках после трансплантации создают протективный адаптивный иммунитет и не ассоциированы с повышенным риском развития РТПХ.

ТГСК в данном случае выполняется по стандартной технологии, донором может выступать частично совместимый родственник (гаплоидентичный) или совместимый неродственный донор. После подготовительной высокодозной химио- и лучевой (в зависимости от заболевания) терапии пациент получает двухэтапную, двухкомпонентную инфузию гемопоэтического трансплантата, состоящего из TCR $\alpha\beta$ -деплетированной фракции и CD45RA-деплетированной фракции. Тайминг введения и дозы трансплантируемых клеток определяются в зависимости от индивидуальных характеристик пары донор–реципиент.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты. На сегодняшний день наиболее актуальным вопросом в контексте ТГСК является расширение возможности для пациентов получить трансплантацию, так как сегодня это дефицитная и дорогостоящая технология, доступ к которой в России для пациентов ограничен. Одними из основных факторов, ограничивающих число ТГСК, являются: низкая доступность совместимых

неродственных доноров и большая длительность госпитализации в связи с необходимостью лечения иммуноопосредованных и инфекционных осложнений трансплантации.

Предлагаемый нами метод позволит расширить донорскую базу за счет частично совместимых родственных доноров и довести потенциальную доступность трансплантации до более 95%. ТГСК является высокотехнологичным методом лечения, сопряженным с риском смерти пациента как от осложнений (до 20%), так и от рецидива основного заболевания (до 30%). Уменьшение количества инфекционных и иммунологических осложнений ожидаемо снизит срок пребывания пациента в условиях стационара и пропускную способность трансплантационного центра. Предлагаемая методика потенциально может снизить частоту смертельных осложнений до 5%, а рецидивов – до 20%. Таким образом, общая эффективность метода составит не менее 75%.

Организационный и клинический эффекты будут также выражаться в увеличении числа пациентов, которым будет выполнена ТГСК и позволит апробировать метод, который в последующем может быть применен в различных трансплантационных центрах.

Повышение эффективности метода существенно увеличит эффективность затрат в расчете на 1 вылеченного пациента. Сокращение срока пребывания в стационаре способствует снижению более чем в 2 раза прямых расходов бюджета на 1 пациента. Кроме того, уменьшится число инфекционных осложнений (которые связаны с проведением дополнительной иммуносупрессивной терапии), что напрямую ведет к удешевлению терапии за счет сокращения числа применяемых препаратов в составе сопроводительной терапии.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов. Предлагаемый для клинической апробации метод является уникальным для нашей страны и основан на использовании современной иммуномагнитной селекции отдельных субпопуляций лимфоцитов, которые играют ключевую роль в процессе трансплантации и регенерации иммунитета. Иммуномагнитная селекция выполняется при помощи реагентов клинического качества, специально разработанных для выполнения ТГСК. Данный метод на этапах тестирования в Европе, США и в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показал себя как эффективный и безопасный.

В отличие от традиционного подхода к ТГСК, когда используется немодифицированный донорский материал, в данном методе не требуется длительная многокомпонентная фармакологическая иммуносупрессивная терапия, которая зачастую недостаточно эффективна с точки зрения профилактики РТПХ и ассоциирована с рядом тяжелых осложнений, таких как острая нейротоксичность (PRES-синдром), аваскулярный некроз суставов, нефротоксичность и др. С другой стороны, и применявшиеся ранее методы Т-деплеции были либо недостаточно эффективны (CD3-деплеция, E-

розеткообразование), либо ассоциированы с высоким риском инфекционных осложнений (CD34-селекция, алемтузумаб).

Применение абатацепта и тоцилизумаба вместо антитимоцитарного глобулина необходимо в целях оптимальной реализации противоопухолевых эффектов НК-клеток и $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в трансплантате. В свою очередь инфузии CD45RA-деплетированной фракции лимфоцитов являются уникальным способом уменьшить число вирусных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, что было подтверждено в ряде исследований, в том числе и в нашем Центре.

Таким образом, комбинация трансплантации TCR $\alpha\beta$ -деплетированного трансплантата и инфузий CD45RA-деплетированной фракции является уникальной методикой, изученной в нашем Центре, и может быть клинически апробирована.

Радикальные отличия метода:

- 1) отсутствие токсичной длительной фармакологической иммуносупрессии;
- 2) комбинированное проведение TCR $\alpha\beta$ -деплетированной аллогенной ТСГК и таргетных иммуномодуляторов.

Методы сравнения:

- 1) длительная многокомпонентная фармакологическая иммуносупрессия;
- 2) оценка в параллельных группах профилактического эффекта инфузий донорских лимфоцитов памяти на частоту реактивации вирусных инфекций;
- 3) оценка в параллельных группах эффекта инфузий донорских лимфоцитов памяти на частоту развития РТПХ.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений. Известным теоретическим риском для реципиентов ТГСК с инновационной методикой Т-деплеции по отношению к стандартной методике является повышение риска первичного неприживления трансплантата. Согласно историческим данным, при использовании CD3-деплеции риск неприживления составляет до 10% (при недеплетированной трансплантации – до 5%).

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. Distler E., Bloetz A., Albrecht J. et al. Alloreactive and leukemia-reactive T cells are preferentially derived from naive precursors in healthy donors:

implications for immunotherapy with memory T cells. *Haematologica* 2011;96(7):1024–32.

Импакт-фактор: 6.671

2. Teschner D., Distler E., Wehler D. et al. Depletion of naive T cells using clinical grade magnetic CD45RA beads: a new approach for GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(1):138–44.

Импакт-фактор: 3.636

3. Bleakley M., Heimfeld S., Jones L.A. et al. Engineering human peripheral blood stem cell grafts that are depleted of naive T cells and retain functional pathogen-specific memory T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):705-16.

Импакт-фактор: 3.980

4. Touzot F., Neven B., Dal-Cortivo L. et al. CD45RA depletion in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary combined immunodeficiency: A preliminary study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1303–9.e1–3.

Импакт-фактор: 6.910

5. Bleakley M., Heimfeld S., Loeb K.R. et al. Outcomes of acute leukemia patients transplanted with naive T cell-depleted stem cell grafts. *J Clin Invest*. 2015;125(7):2677–89.

Импакт-фактор: 12.575

6. Triplett B.M., Shook D.R., Eldridge P. et al. Rapid memory T-cell reconstitution recapitulating CD45RA-depleted haploidentical transplant graft content in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(7):968–77.

Импакт-фактор: 3.636

7. Shook D.R., Triplett B.M., Eldridge P.W. et al. Haploidentical stem cell transplantation augmented by CD45RA negative lymphocytes provides rapid engraftment and excellent tolerability. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):666–73.

Импакт-фактор: 2.634

8. Kennedy G.A., Varelias A., Vuckovic S. et al. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1451–9.

Импакт-фактор: 24.690

9. Koura D.T., Horan J.T., Langston A.A. et al. *In vivo* T cell costimulation blockade with abatacept for acute graft-versus-host disease prevention: a first-in-disease trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(11):1638–49.

Импакт-фактор: 4.064

10. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M. et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(5):668–74.

Импакт-фактор: 3.874

11. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M. et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1955–62.

Импакт-фактор: 4.704

12. Maschan M., Blagov S., Shelikhova L. et al. Low-dose donor memory T-cell infusion after TCR alpha/beta depleted unrelated and haploidentical transplantation: results of a pilot trial *Bone Marrow Transplant.* 2017 Ahead of print

Импакт-фактор: 3.874

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода. Нет. Все сведения представлены выше.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации. *Цель* – улучшить результаты аллогенных ТГСК у детей за счет комбинированного применения метода TCR $\alpha\beta$ -деплеции с последующей профилактикой вирусных инфекций посредством трансфузий CD45RA-деплементированных лимфоцитов.

Задачи:

- 1) снизить число осложнений в раннем посттрансплантационном периоде;
- 2) улучшить общую и бессобытийную выживаемость в группе клинической апробации;
- 3) снизить кумулятивный риск смерти от осложнений трансплантации;
- 4) ускорить становление патоген-специфичного иммунного ответа в отношении ключевых вирусных и грибковых патогенов на основании оценки продукции гамма-интерферона мононуклеарами периферической крови после инкубации с микробными антигенами.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности. В распоряжении авторов имеются результаты исследований, опубликованные в ведущих научных изданиях и представленные в виде публичных выступлений от имени центров, разработавших данную методику (Исследовательский госпиталь Святого Иуды (США), Университетская клиника г. Тюбинген (Германия) и Римский институт Гаслини (Италия)). Данные свидетельствуют о том, что применение TCR $\alpha\beta$ -деплеции для профилактики РТПХ показало более 90% эффективность в профилактике острой и хронической РТПХ у детей. Кроме того, исследования показывают раннее восстановление субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Опубликованные результаты применения CD45RA-деплеции показали низкий риск развития РТПХ и быстрое восстановление противоинфекционного иммунитета у детей-реципиентов ТГСК от гаплоидентичных доноров. Кроме того, имеются сведения о возможности замены антитимоцитарного глобулина на селективную терапию, направленную на блокаду костимуляторного сигнала (абатацепт) и провоспалительного цитокина интерлейкин-6 (тоцилизумаб). Данные препараты исследовались в зарубежных центрах как дополнительные средства профилактики РТПХ и их использование не было ассоциировано с серьезными побочными эффектами. Кроме того, все эти клинические опции были исследованы и показали свою эффективность в нашем Центре.

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) кумулятивный риск развития острой РТПХ II–IV степени;
- 2) кумулятивная вероятность развития цитомегаловирусной (ЦМВ) виремии (детекции ДНК ЦМВ в периферической крови при еженедельном мониторинге методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией).

Дополнительные исследуемые параметры:

- 1) кумулятивный риск развития ЦМВ-болезни;
- 2) кумулятивный риск развития виремии вируса Эпштейна–Барр, аденовируса и вируса герпеса человека 6-го типа;
- 3) кумулятивный риск развития рецидива основного заболевания, вероятность трансплантационно-ассоциированной смертности, общая и бессобытийная выживаемость;
- 4) кумулятивный риск развития хронической экстенсивной РТПХ;
- 5) кинетика общей и патоген-специфичной иммунореактивности;

б) вероятность и кинетика приживления лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков донорского происхождения.

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

Дизайн клинической апробации включает в себя 2 основных этапа:

1. ТГСК с TCR $\alpha\beta$ -деплетированным трансплантатом.

Инфузия TCR $\alpha\beta$ -деплетированного трансплантата (день 0). Основным методом процессинга трансплантата является комбинированная TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплегия. Целевое значение содержания CD34⁺-клеток в трансплантате составляет более 5×10^6 /кг массы тела реципиента. Целевое значение содержания TCR $\alpha\beta^+$ -клеток в трансплантате составляет менее $2,5 \times 10^4$ /кг массы тела реципиента. Процессинг трансплантата выполняется с применением технологии иммуномагнитной сортировки клеток на платформе. Цитометрический анализ клеточного состава трансплантата выполняется в соответствии с рекомендацией производителя.

2. Этапные инфузии CD45RA-деплетированного трансплантата (дни 0, 30, 60, 90) в дозе $25-50 \times 10^3$ /кг.

Клеточный препарат производится путем иммуномагнитной деплеции CD45RA-позитивных лимфоцитов. Источником клеточного материала для производства препарата может быть продукт афереза мононуклеаров периферической крови после стимуляции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (собственно трансплантат) или без стимуляции, а также мононуклеарная фракция, полученная при стандартной заготовке компонентов крови. Процессинг трансплантата выполняется с применением технологии иммуномагнитной сортировки клеток, с модификацией исходного количества мононуклеаров – 2×10^9 , реагента CD45RA – 1,5 мл и пропорциональной коррекцией объема инкубации. Цитометрический анализ клеточного состава трансплантата выполняется в соответствии с рекомендациями производителя.

Диагностика и терапия острой РТПХ

Клиническая диагностика и стадирование острой РТПХ осуществляется в соответствии со стандартными критериями. При появлении изолированной сыпи обязательно выполнение биопсии кожи. При появлении клиники острой РТПХ с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) обязательно выполнение гастроскопии с биопсией слизистой желудка, при острой РТПХ I степени терапия не проводится, при острой РТПХ II–IV степени применяют метилпреднизолон 2 мг/кг/сут внутривенно. Срок оценки ответа на терапию первой линии: 72 ч, 7 и 14 сут от начала терапии. Терапия второй линии назначается при:

- 1) прогрессии проявлений острой РТПХ через 72 ч;
- 2) отсутствии улучшения через 7 дней;
- 3) неполном разрешении клинических и лабораторных проявлений через 14 дней.

Диагностика и терапия хронической РТПХ

Диагностика и стадирование хронической РТПХ выполняются в соответствии с критериями Национального института здоровья США. В связи с тем, что развитие хронической РТПХ является одним из главных параметров оценки исследования, ее диагностика и стадирование выполняются проспективно, ежемесячно с дня +100-го, с помощью структурированного обследования в соответствии с приложением. Терапия хронической РТПХ проводится в соответствии с принятым в клинике стандартом.

Графические схемы представлены в пункте 12.3.

12.3 Описание метода, инструкции к его проведению. Графические схемы кондиционирования (предтрансплантационной химиотерапии) в зависимости от диагноза.

Схема для пациентов со следующими диагнозами:

- острый миелобластный лейкоз;
- миелодиспластический синдром;
- острый лимфобластный лейкоз (дети младше 3 лет на момент ТГСК);
- лимфомы;
- приобретенная апластическая анемия;
- первичный иммунодефицит.

Кондиционирование и профилактика РТПХ				
Препарат	Курсовая доза	Суточная доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфат	42 г/м ²	14 г/м ²	-5-й, -4-й, -3-й	за 2 ч
Тиотепа	10 мг/кг	5 мг/кг	-6-й, -5-й	за 2 ч
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6-й, -5-й, -4-й, -3-й, -2-й	за 1 ч
Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	-1-й	за 2 ч
Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	-1-й, +21	за 1 ч
Абатацепт	10 мг/кг	10 мг/кг	-1-й, +7-й, +14-й, +28-й	за 30 мин

Схема для пациентов с острым лимфобластным лейкозом старше 3 лет

Кондиционирование и профилактика РТПХ				
Препарат/процедура	Курсовая доза	Суточная доза	Дни введения	Порядок введения
Тотальное облучение тела	12 Гр	4 Гр	-9-й, -8-й, -7-й	2 фракции по 2 Гр/сут
Тиотепа	10 мг/кг	5 мг/кг	-6-й, -5-й	за 2 ч

Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6-й, -5-й, -4-й, -3-й, -2-й	за 1 ч
Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	-1-й	за 2 ч
Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	-1-й, +21	за 1 ч
Абатацепт	10 мг/кг	10 мг/кг	-1-й, +7-й, +14-й, +28-й	за 30 мин

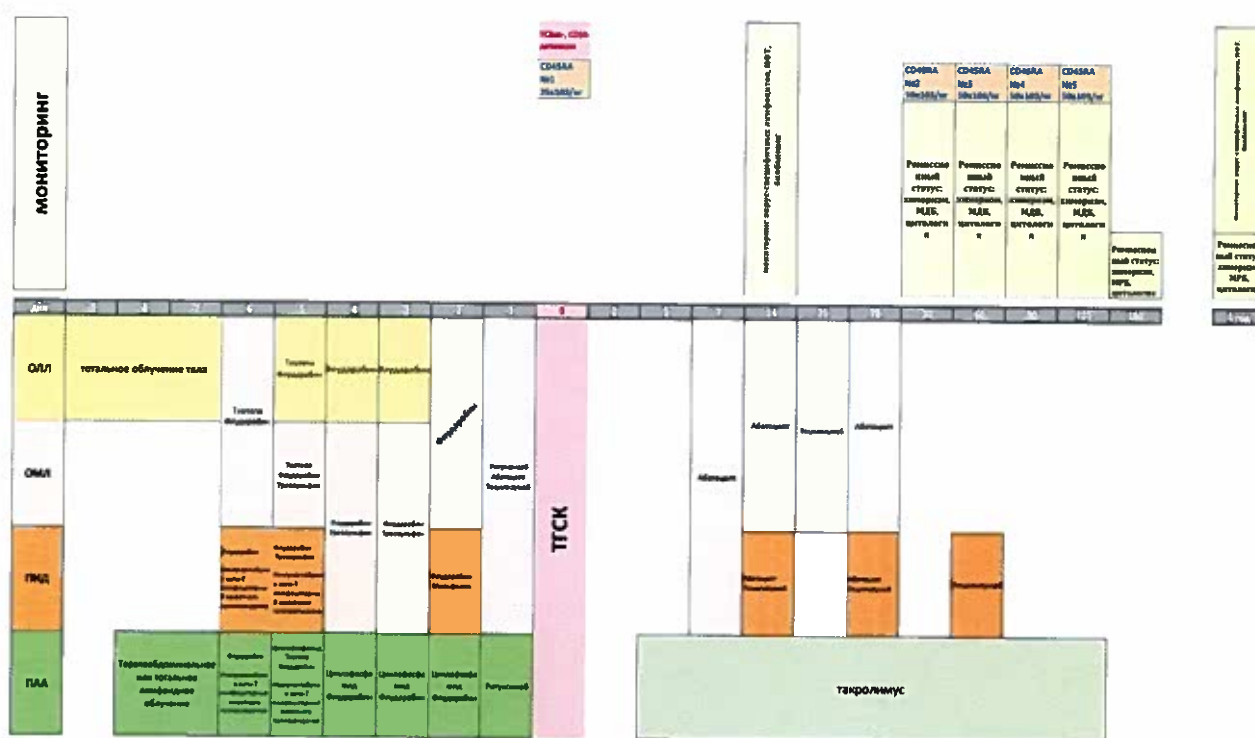
Схема для пациентов с приобретенной апластической анемией

Кондиционирование и профилактика РТПХ				
Препарат/процедура	Курсовая доза	Суточная доза	Дни введения	Порядок введения
Торакоабдоминальное или тотальное лимфоидное облучение	4 Гр	2 Гр	-8-й, -7-й	
Циклофосфамид	100мг/кг	25мг/кг	-5-й, -4-й, -3-й, -2-й	за 1 ч
Тиотепа	5 мг/кг	5 мг/кг	-6-й	за 2 ч
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6-й, -5-й, -4-й, -3-й, -2-й	за 1 ч
Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	-1-й	за 2 ч
Иммуноглобулин анти-Т лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека	5 мг/кг	2,5 мг/кг	-6-й, -5-й	за 6 ч
Профилактика РТПХ				
Такролимус	0,02 мг/кг/сут постоянной инфузией с дня +5-го до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня +120-го.			

Схема для пациентов с первичным иммунодефицитом

Кондиционирование и профилактика РТПХ				
Препарат	Курсовая доза	Суточная доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м ²	14 г/м ²	-5-й, -4-й, -3-й	за 2 ч
Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	-2-й	за 2 ч
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6-й, -5-й, -4-й, -3-й, -2-й	за 1 ч
Иммуноглобулин анти-Т лимфоцитарный животного происхождения	5 мг/кг	2,5 мг/кг	-6-й, -5-й	за 6 ч

для применения у человека				
Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	-1-й	за 2 ч
Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	-1-й, +14-й, +28-й, +60-й	за 1 ч
Абатацепт	10 мг/кг	10 мг/кг	-1-й, +7-й, +14-й, +28-й	за 30 мин



Графическая схема апробации

12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации составляет 180 дней, а период последующего наблюдения – 1 год.

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

1. Степень острой РТПХ, сроки развития РТПХ (в днях после трансплантации).
2. Данные исследования клеточного химеризма у пациентов:
 - с гемобластозами – через 30, 100 и 360 дней после трансплантации;

- первичными иммунодефицитами – через 30, 60, 90, 120 и 360 дней после трансплантации;
- с приобретенной апластической анемией – через 30, 100 и 360 дней после трансплантации.

3. Срок восстановления лейкопоза.

4. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови на сроках через 30, 60, 120, 180 и 360 дней после трансплантации (CD3, CD4, CD8, CD16CD56, CD20, CD3CD45CD197).

5. Сроки реактивации ЦМВ-инфекции.

6. Регистрация событий (осложнения, рецидив, отторжение и т. д.).

7. Оценка висцеральной токсичности по шкале СТС до дня +45-го.

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

13. Критерии включения пациентов. В исследование включаются пациенты с медицинскими показаниями к выполнению аллогенной ТГСК:

1. Возраст 0–25 лет.
2. Индекс Карнофского/Ланского >70%.
3. Фракция выброса >40%.
4. Клиренс по эндогенному креатинину >90 мл/мин.
5. Билирубин, аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза <2 нормальных возрастных значений.

14. Критерии невключения пациентов.

1. Неконтролируемая грибковая или бактериальная инфекция, септический статус.
2. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в апробации.

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

1. Отзыв добровольного информированного согласия.
2. Развитие острой или хронической РТПХ, требующей назначения системной иммуносупрессивной терапии.

3. Развитие тяжелой бактериальной или грибковой инфекции.

Данные по исключенным пациентам должны быть собраны не позднее 10 дней с момента их исключения из апробации.

Наблюдение за пациентами, исключенными из апробации, составляет не менее 2 лет.

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: стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Форма оказания помощи: плановая.

В протокол клинической апробации будут включены пациенты, находящиеся на стационарном этапе лечения для выполнения ТГСК.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Проведение высокодозной полихимиотерапии (для ряда пациентов – тотального облучения тела) с последующей аллогенной ТГСК и этапными инфузиями CD45RA-деплетированного трансплантата.

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.

Лекарственные препараты (схемы введения представлены в пункте 12.3):

- Треосульфат, порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г, флакон 100 мл.
- Мелфалан, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутрисосудистого введения 50 мг, с растворителем.
- Флударабин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг.
- Тоцилизумаб, флакон 200 мг.
- Абатацепт, флакон 250 мг.
- Тиотепа, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 100 мг.
- Иммуноглобулин анти-Т лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флакон 25 мг.
- Циклофосфамид, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, флакон 200 или 1000 мг
- Ленограстим, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения 33,6 млн МЕ.
- Гранисетрон, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл, ампулы 3 мл.
- Аллопуринол, таблетки 100 мг.

- Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г.
- Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г.
- Ванкомицин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г.
 - Линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл, пакет разовый 300 мл.
 - Метронидазол, раствор для инфузий 5 мг/мл, флакон 100 мл.
 - Амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг, флакон 10 мл.
 - Флуконазол, капсулы 50 и 100 мг.
 - Вориконазол, таблетки 200 мг.
 - Микафунгин, лиофилизат, раствор для инфузий 50 мг.
 - Каспофунгин, флаконы 70 мг, 10 мл.
 - Позаконазол, суспензия для приема внутрь 40 мг/мл, флакон 105мл.
 - Амфотерицин В (липосомальный), концентрат для раствора для инфузий 5 мг/мл, флакон 20 мл.
 - Ацикловир, лиофилизат, раствор для инфузий 250 мг, флакон 250 мг.
 - Ганцикловир, лиофилизат, раствор для инфузий 500 мг, флакон 10 мл.
 - Валганцикловир, таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг.
 - Валацикловир, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.
 - Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий 50 мг/мл, флакон 50 мл.
 - Азитромицин, капсулы 250 мг.
 - Ко-тримоксазол, таблетки 480 мг.
 - Альбумин человека, раствор для инфузий 20%, флакон 50 мл.
 - Морфин, раствор для инфузий 10 мг/мл, ампула 1 мл.
 - Омепразол, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл, флакон 10 мл.
 - Золедроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл.
 - Преднизолон, таблетки 5 мг.
 - Жировая эмульсия для парентерального питания + декстроза + минералы, эмульсия для инфузий, контейнер трехкамерный 1500 мл.
 - Поливитамины, эмульсия для инфузий, ампулы, 10 мл.
 - Поливитамины, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий, флакон 10 мл.
 - Жировая эмульсия для парентерального питания + декстроза + минералы, эмульсия для инфузий, контейнер пластиковый трехкамерный 1540 мл.

Биологические материалы:

- Тромбоцитарная взвесь – 6 пакетов.
- Эритроцитарная взвесь – 6 пакетов.

- Свежезамороженная плазма – 2 пакета.
- Трансплантат.

Использование химических реагентов: сет для деплеции, набор реагентов TCR $\alpha\beta$ -/анти-биотин/CD19, сет для процессинга трансплантата, реагент CD45RA.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- Кумулятивный риск развития острой РТПХ.
- Кумулятивный риск реактивации ЦМВ-инфекции.
- Кумулятивный риск развития экстенсивной хронической РТПХ.
- Суммарная длительность ЦМВ-виремии.
- Суммарная длительность противовирусной терапии.
- Кумулятивный риск смерти от осложнений трансплантации.

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:

- кумулятивный риск развития острой РТПХ II–IV и III–IV степени (сроки оценки: 100-й день от ТГСК);
- кумулятивный риск развития экстенсивной хронической РТПХ (срок оценки: 12 месяцев от ТГСК);
- кумулятивный риск реактивации ЦМВ-инфекции (срок оценки: 100-й день и 12 месяцев от ТГСК);
- кумулятивный риск смерти от осложнений трансплантации (срок оценки: 100-й день и 12 месяцев от ТГСК);
- суммарная длительность ЦМВ-виремии;
- суммарная длительность противовирусной терапии.

Оценка всех параметров эффективности производится на основании расчета методом конкурирующих рисков, в качестве конкурирующих событий принимают рецидив основного заболевания, отторжение трансплантата, смерть от причины, не связанной с процедурой трансплантации.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов. Общая и бессобытийная выживаемости будут рассчитаны по методу Каплана–Майера, кумулятивная вероятность по

методу конкурирующих рисков. Достоверным результатом принимается различия между группами сравнения при $p < 0,05$.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации в целях доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования. В протокол планируется включить 200 пациентов (40% с незлокачественными и 60% со злокачественными заболеваниями). В *2018 году (9 месяцев)* – 40 пациентов, в *2019 году* – 80 пациентов, в *2020 году* – 80 пациентов.

Расчет числа пациентов основан на цели демонстрации различия в кумулятивной частоте клинически значимой острой РТПХ в 30% по отношению к контрольной группе (исторический контроль) при принятом уровне ошибки $\alpha = 5\%$ и $\beta = 20\%$. Группу сравнения представят пациенты, которым проводилась длительная многокомпонентная фармакологическая иммуносупрессия.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат. Расчет объема 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. Расчет дан в среднем 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.

Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Усредненн ая кратность применени я	Кoeffици ент частоты использов ания
1	Автоматический анализ капиллярной/венозной крови (СВС-лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты)	30	1
2	Биохимия крови «МИКРО» (общий билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (К, Na))	20	1
3	Биохимия крови «МИНИ» (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (К, Na)), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза)	8	1
4	Биохимия крови «МАКРО» (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (К, Na)), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности)	8	1
5	Кислотно-основной гомеостаз (кислотно-щелочное состояние)	15	1
6	Иммунофенотипирование лейкоцитов, расширенная панель (CD45/CD3/CD4/CD8/ CD19/CD16+56, CD3+HLADR+, индекс CD4/CD8)	2	1
7	Исследование TCR $\alpha\beta$ -субпопуляции Т-лимфоцитов крови	2	1
8	Исследование TCR $\gamma\delta$ -субпопуляции Т-лимфоцитов крови	2	1
9	Иммуноглобулины сыворотки: иммуноглобулин А	1	0,5

10	Иммуноглобулины сыворотки: иммуноглобулин М	1	0,5
11	Иммуноглобулины сыворотки: иммуноглобулин G	1	1
12	HLA-типирование высокого разрешения (1 локус)	5	1
13	Мониторинг линейного химеризма (1 линия в 1 образце)	4	1
14	Выявление возбудителей инфекций методом полимеразной цепной реакции (1 возбудитель)	10	1
15	Микробиологическое исследование крови (посев) с идентификацией выделенных микроорганизмов и антибиотикограммой	5	1
16	Определение групповой принадлежности по системе АВ0, определение фенотипа резус-фактора	6	1
17	Прямая проба Кумбса	3	0,7
18	Индивидуальный подбор эритроцитной массы	3	0,4
26	Гормоны: эстрадиол	2	1
27	Гормоны: тестостерон	2	1
28	Протромбиновый комплекс (протромбиновый индекс по Квику, Международной нормализованное отношение, протромбиновое время)	5	1
29	Протромбин (активность по Квику)	5	1
30	Международное нормализованное отношение	5	1
31	Определение активированного частичного тромбопластинового времени	5	1
32	Тромбиновое время	5	1
33	Определение галактомананна <i>Playelia</i> <i>Aspergillus</i>	1	1
34	Определение HBsAg в сыворотке и плазме	1	1
35	Определение анти-HBsAg в сыворотке и плазме	1	1
36	Определение комплекса антиген анти- HCV IgG	1	1
37	Определение комплекса антиген PCR- HBV	1	1
38	Определение комплекса антиген PCR- HCV	1	1

39	Определение антиген/антитело к вирусу иммунодефицита человека	1	1
40	Определение и подтверждение наличия антигена RW	1	1
41	Полуколичественное определение IgM к ЦМВ	1	1
42	Полуколичественное определение IgM к ЦМВ	1	1
43	Количественное определение IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр	1	1
44	Полуколичественное определение IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр	1	1
45	Количественное определение IgG к вирусу Варицелла–Зостер	1	1
46	Полуколичественное определение IgM к вирусу Варицелла–Зостер	1	1
47	Количественное определение IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов	1	1
48	Полуколичественное определение IgM к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов	1	1
49	Количественное определение IgG к токсоплазме	1	1
50	Полуколичественное определение IgM к токсоплазме	1	1
51	Определение токсина A/B <i>Clostridium difficile</i> в кале	3	1
52	Микробиологическое исследование отделяемого носоглотки, носа, зева при выделении микроорганизмов с изучением морфологических свойств с идентификацией до вида + антибиотикочувствительность	1	1
53	Микробиологическое исследование биологического материала при выделении микроорганизмов с изучением морфологических свойств и идентификацией до вида + антибиотикочувствительность	4	1
54	Морфологическое и цитохимическое исследования пунктатов костного мозга для диагностики острого лейкоза	1	0,7

55	Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (исследование физических свойств, подсчет клеток в счетной камере, цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости)	2	1
56	Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)	5	1
57	Биохимический анализ мочи: белок	1	1
58	Биохимический анализ мочи: глюкоза	1	1
59	Биохимический анализ мочи: креатинин	1	1
60	Биохимический анализ мочи: магний	1	1
61	Биохимический анализ мочи: микроальбумин	1	1
62	Биохимический анализ мочи: цинк	1	1
63	Биохимический анализ мочи: мочевины	1	1
64	Биохимический анализ мочи: мочевины кислоты	1	1
65	Биохимический анализ мочи: кальций	1	1
66	Биохимический анализ мочи: оксалаты	1	1
67	Биохимический анализ мочи: фосфор	1	1
68	Электрофорез белковых фракций мочи	1	0,1
69	Электролиты мочи (K, Na, Cl)	1	1
70	Альфа-амилаза	1	1
71	Осмоляльность мочи (разовая порция)	1	1
72	Осмоляльность мочи (суточная моча)	1	1
73	NGAL (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин), ранний маркер повреждения клеток почки	1	1
77	Клиренс по эндогенному креатинину	2	0,5
78	Морфологическое исследование биоптата	4	0,7
79	Рентгенография грудной клетки	2	1
80	Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости (нативное исследование)	1	0,5
81	Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух	1	0,5
82	Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки (нативное	1	0,7

	исследование)		
83	Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным струйным введением контрастного вещества	1	1
84	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевой пузырь)	2	1
85	Электрокардиография	2	1
86	Суточное мониторирование артериального давления	1	0,1
87	Спирометрия с пробой с бронхолитиком у детей	1	1
88	Ультразвуковая доплерография сосудов портальной системы	2	0,3
93	Костномозговая пункция под общим обезболиванием без учета стоимости анестезии	1	0,7
94	Спинномозговая пункция под общим обезболиванием без учета стоимости анестезии	1	0,7
95	Анестезиологическое пособие при операциях I степени риска под наркозом до 1 ч	1	1
96	Анестезиологическое пособие при операциях IV степени риска под наркозом от 1 до 2 ч	2	1
97	Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая, эндоскопическая биопсия для гистологического исследования (1 фрагмент, 2-й и последующие фрагменты)	1	0,7
98	Колоноскопия диагностическая, эндоскопическая биопсия для гистологического исследования (1 фрагмент, 2-й и последующие фрагменты)	1	0,7
99	Биопсия кожи, подкожной клетчатки, мягких тканей	1	0,7
100	Аферез мононуклеаров	1	1
101	Процессинг трансплантата	1	1

102	Тотальное облучение тела	3	0,7
103	Торакоабдоминальное или тотальное лимфоидное облучение	2	0,2
104	Анестезиологическое пособие при тотальном облучении тела	3	0,5
105	Анестезиологическое пособие при торакоабдоминальном облучении	2	0,1
106	Бронхоскопия диагностическая	1	0,3
107	Определение уровня минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии	1	0,7
108	Определение уровня минимальной остаточной болезни методом ПЦР	1	0,7

Применение химреактивов и медицинских расходных материалов

№ п/п	Наименование химреактивов и медицинских расходных материалов	Усредненное количество	Коэффициент частоты использования
1	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови тромбоцитарной взвеси	6	1
2	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови эритроцитарной взвеси	6	1
3	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови свежезамороженной плазмы	2	0,5

Применение лекарственных препаратов

№ п/п	Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единица измерения	Коэффициент частоты использования
1	Треосульфат, порошок для приготовления раствора для инфузий	18	55	г	0,8

2	Мелфалан, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутрисосудистого введения	180	180	мг	0,3
3	Флударабин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	40	200	мг	1
4	Тиотепа, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	400	400	мг	0,7
5	Гранисетрон, концентрат для приготовления раствора для инфузий	3	21	мг	1
6	Аллопуринол	400	2400	мг	1
7	Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	3	42	г	1
8	Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	3	21	г	0,7
9	Ванкомицин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий	1,5	10,5	г	0,5
10	Линезолид, раствор для инфузий	600	4200	мг	0,5
11	Метронидазол, раствор для инфузий	900	9000	мг	0,5
12	Амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	600	3000	мг	0,5
13	Флуконазол, капсулы	200	6000	мг	0,7
14	Вориконазол, таблетки	400	12000	мг	0,15
15	Микафунгин, лиофилизат, раствор для инфузий	50	700	мг	0,15
16	Ацикловир, лиофилизат, раствор для инфузий	900	18000	мг	1
17	Ганцикловир, лиофилизат, раствор для инфузий	400	4800	мг	0,3
18	Валганцикловир, таблетки	700	9800	мг	0,3

	покрытые оболочкой				
19	Валацикловир, таблетки покрытые оболочкой	600	57000	мг	0,7
20	Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий	15	180	мг	1
21	Азитромицин, капсулы	250	18000	мг	0,1
22	Ко-тримоксазол, таблетки	160	24000	мг	1
23	Альбумин человека, раствор для инфузий	50	250	мл	1
24	Морфин, раствор для инфузий	20	200	мг	0,3
25	Омепразол, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий	20	500	мг	1
26	Золедроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий	4	4	мг	0,5
27	Преднизолон	30	210	мг	0,1
28	Аминокислоты для парентерального питания + прочие препараты (жировые эмульсии для парентерального питания + декстроза + минералы), эмульсия для инфузий, контейнеры трехкамерные	1500	7500	мл	1
29	Поливитамины (парентеральное введение), эмульсия для инфузий, ампулы	1	20	ампула	1
30	Поливитамины (парентеральное введение), лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий	1	20	ампула	1
31	Аминокислоты для парентерального питания + прочие препараты (жировые эмульсии для парентерального питания +	1540	7900	мл	1

	декстроза + минералы), эмульсия для инфузий, контейнер пластик трехкамерный				
32	Тоцилизумаб, флакон	320	640	мг	0,7
33	Абатацепт, флакон	400	1600	мг	0,7
34	Ленограстим, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения	150	1500	мкг	1
35	Иммуноглобулин анти-Т лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	100	200	мг	0,3
36	Циклофосфамид лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения	1000	4000	мг	0,2
37	Каспофунгин, флаконы	50	700	мг	0,15
38	Позаконазол, суспензия для приема внутрь	640	19200	мг	0,15
39	Амфотерицин В (липосомальный), концентрат для раствора для инфузий	200	2800	мг	0,15

Лечение пациента

№ п/п	Наименование	Усредненна я кратность применения
1	Пребывание пациента в отделении трансплантации гемопозитических стволовых клеток	30

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	1 080,820
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	2 373,228
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	0,000
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации; прочие работы услуги и т.д.), связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	870,709
4.1.	из них: оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации	432,328
ИТОГО:		4 324,757

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 200 пациентов составляет **864 951,400 тысяч рублей.**

В том числе:

2018 год (40 пациентов) – **172 990,280 тысяч рублей;**

2019 год (80 пациентов) – **345 980,560 тысяч рублей;**

2020 год (80 пациентов) – **345 980,560 тысяч рублей.**

Подпись руководителя
федеральной медицинской организации

И.о. генерального директора
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России

«31» января 2018 г.

М.П.



Г.А. Новичкова

Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Регистрационная карта пациента

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с использованием технологии иммуномагнитной обработки трансплантата в целях повышения эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина», снижения частоты инфекционных осложнений и рецидивов основного заболевания

Персональные данные

ПИН МИС НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

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

Группа крови

CMV IgG

EBV IgG

Тохо IgG

Трансплантат

Источник трансплантата

Обработка трансплантата

Клеточный состав трансплантата

Нуклеары *10E9

CD34*10E6/кг

CD3*10E6/кг

TCRab*10E3/кг

TCRgd*10E6/кг

CD19*10E3/кг

CD56*10E6/кг

Кондиционирование

препарат

Σдоза

препарат

Σдоза

препарат

Σдоза

препарат	Σдоза	препарат	Σдоза	препарат	Σдоза
препарат	Σдоза	препарат	Σдоза	препарат	Σдоза

Профилактика РТПХ

Препарат	Сроки введения

Исходы

Приживление	дата	день от ТГСК
Лейкоциты		
Тромбоциты		

Иммунореактивация	день 30	60	90	120	180	270	365
абс/мкл	CD3						
	TCRab						
	TCRgd						
	CD19						
	CD56						
	CD3/45RA/197						

	Степень
острая РТПХ	Кожа
	Кишечник
	Печень
	Общая

Терапия 1-й линии	Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
	Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
	Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию

Терапия 2-й линии	Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
	Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
	Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию

Хроническая РТПХ	Дата диагноза	Степень
	Кожа	
	Суставы	
	Глаз	
	Кишечник	
	Печень	

Легкие		
--------	--	--

Придатки кожи		
---------------	--	--

Склеродерма		
-------------	--	--

Рецидив

Дата

Локализация

Смерть

Да
Нет

Дата	
------	--