

**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, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон (495) 287-65-70, факс (495) 664-70-90 info@fnkc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода бикомпонентной мобилизационной терапии для лечения детей с онкологическими заболеваниями (С74, С64, С81, С82, С83, С84, С85, С86, С71, С41, С56, С62, С52, С49.5, С48.0, С38.1), нуждающихся в аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с целью доказать его эффективность по сравнению со стандартной мобилизацией с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 23 пациент, в том числе: в 2022 г. – 5 пациентов, в 2023 г. – 9 пациентов, в 2024 г. – 9 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 33 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 7 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



Novichkova G.A.

Генеральный директор Новичкова Г.А.
(должность, ф.и.о., подпись)

"25" февраля 2022 г.

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Клиническая апробация метода бикомпонентной мобилизационной терапии для лечения детей с онкологическими заболеваниями (С74, С64, С81, С82, С83, С84, С85, С86, С71, С41, С56, С62, С52, С49.5, С48.0, С38.1), нуждающихся в аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с целью доказать его эффективность по сравнению со стандартной мобилизацией с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора», представленного ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор



Г.А. Новичкова

**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
«Клиническая апробация метода бикомпонентной мобилизационной
терапии для лечения детей с онкологическими заболеваниями (С74, С64,
С81, С82, С83, С84, С85, С86, С71, С41, С56, С62, С52, С49.5, С48.0, С38.1),
нуждающихся в аутологичной трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток, с целью доказать его эффективность по сравнению со
стандартной мобилизацией с применением гранулоцитарного
колониестимулирующего фактора»**

Идентификационный № _____

Дата «25» февраля 2022 г.

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). Клиническая апробация метода бикомпонентной мобилизационной терапии для лечения детей с онкологическими заболеваниями (С74, С64, С81, С82, С83, С84, С85, С86, С71, С41, С56, С62, С52, С49.5, С48.0, С38.1), нуждающихся в аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с целью доказать его эффективность по сравнению со стандартной мобилизацией с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

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. Новичкова Галина Анатольевна, генеральный директор, доктор медицинских наук, профессор.

2. Литвинов Дмитрий Витальевич, главный врач, кандидат медицинских наук.

3. Трахтман Павел Евгеньевич, заведующий отделением трансфузиологии заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, доктор медицинских наук.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Применить на практике метод бикомпонентной мобилизационной терапии, включающий сочетание рекомбинантного человеческого

	гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и плериксафора для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности у пациентов детского возраста по сравнению со стандартной мобилизацией с применением монотерапии Г-КСФ
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10)), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Пациенты со следующими диагнозами по МКБ-10: С74, С64, С81, С82, С83, С84, С85, С86, С71, С41, С56, С62, С52, С49.5, С48.0, С38.1, протокол лечения которых включает проведение курса высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Пациенты детского возраста от 1 года до 17 лет 11 месяцев 29 дней, мужского и женского пола
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Бикомпонентная мобилизационная терапия будет применяться у пациентов с субоптимальным ответом на стандартную мобилизационную терапию (подробно в разделе «Описание метода») после недостаточного ответа на Г-КСФ, введенный в течение 4–5 дней. Плериксафор назначают подкожно за 10–11 ч до запланированного первого афереза в дозе 0,24 мг/кг в соответствии с критериями включения и невключения. Эффективность и безопасность плериксафора для мобилизационной терапии доказана во многих исследованиях [1–5]. Зарубежные исследования показали, что назначение бикомпонентной мобилизационной терапии (Г-КСФ + плериксафор) усиливает мобилизацию CD34 ⁺ -клеток примерно в 4,4 раза по сравнению с монотерапией Г-КСФ [1, 2]. У пациентов с неудачной первой попыткой мобилизации и афереза с использованием Г-КСФ вторая попытка с назначением комбинации Г-КСФ и плериксафора в 60–85% случаев была успешной [6–8]
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Стационарно, в условиях круглосуточного наблюдения
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Стандартная мобилизация с применением Г-КСФ (историческая когорта пациентов 2012–2020 гг.)

Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Пациенты детского возраста от 1 года до 18 лет, мужского и женского пола
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом клинической апробации (далее – КА)	Г-КСФ – наиболее часто используемый цитокин для мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Согласно международным литературным данным, около 30% пациентов не отвечают высвобождением достаточного количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферический кровоток на мобилизационную терапию с применением Г-КСФ в виде монотерапии или в сочетании с химиопрепаратами. По скромным подсчетам, основанным на количестве трансплантаций во всем мире, от 5 до 10 тыс пациентов ежегодно сталкиваются с неудачными попытками мобилизации [1, 2]

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в Российской Федерации заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Не применимо	
Заболеваемость в Российской Федерации (по заболеванию/состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Не применимо	
Смертность в Российской Федерации от заболевания/состояния пациентов, медицинская	Не применимо	

помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения		
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию, на 10 тыс. населения	Не применимо	
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	Отсутствуют	
Характеристика существующих методов (альтернативных предлагаемому), входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	Мобилизация и аферез ГСК не входят в перечни ОМС и ВМП	
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации	Плохая мобилизация и невозможность сбора достаточного количества CD34 ⁺ -клеток для ТГСК может оказать негативное влияние на процесс излечения пациента, лишив его возможности получить такую важную терапевтическую опцию, как высокодозная химиотерапия. Неудачные попытки мобилизации при помощи стандартной терапии Г-КСФ и мобилизирующих блоков высокодозным циклофосфамидом также являются дополнительным финансовым бременем. Необходимость проведения повторных мобилизаций и аферезов значительно повышает риски развития осложнений у пациентов, и, что немаловажно, значительно увеличивает стоимость терапии. Опыт применения стандартной мобилизационной терапии у детей показал, что около 20% пациентов нуждаются в усилении стандартной схемы мобилизации для получения достаточного количества CD34 ⁺ -клеток для последующей аутологичной ТГСК	[2, 11, 12]
Ожидаемые результаты внедрения предлагаемого к проведению клинической апробации метода. В том числе	Предлагаемый метод для лечения пациентов с высоким риском неудачной мобилизации потенциально может значительно улучшить результаты сбора CD34 ⁺ -клеток, что приведет к быстрой	[2–7]

организационные, клинические, экономические аспекты	<p>кинетики восстановления гемопоэза после высокодозного лечения.</p> <p>Повышение эффективности метода мобилизации CD34⁺-клеток существенно увеличит эффективность затрат в расчете на 1 законченный случай. Ожидается сокращение частоты повторных госпитализаций и значительное снижение затрат на 1 пациента, имеющего риски посттрансплантационных инфекционных осложнений, снизится потребность в лекарственной поддержке, в том числе противoinфекционной терапии, а также в трансфузиях</p>	
---	--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Метод бикомпонентной мобилизационной терапии ГСК	
Страна-разработчик метода	Нидерланды	
История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации	<p>Плериксафор является селективным обратимым антагонистом молекулы CXCR4, разрывающим ее связь с SDF-1/CXCL12 в костномозговой нише, вызывая тем самым высвобождение гемопоэтических клеток-предшественников в кровеносное русло. Основываясь на том, что CXCR4 служит ко-рецептором для проникновения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в клетки хозяина, несколько CXCR4-лигандов было разработано для лечения пациентов с ВИЧ. В исследованиях I фазы лечения ВИЧ-инфицированных пациентов при помощи соединения AMD3100 было отмечено появление значительного лейкоцитоза после внутривенного введения препарата. Основываясь на этих наблюдениях, было выдвинуто предположение, что оно способно мобилизовать CD34⁺-гемопоэтические клетки-</p>	[2, 11–14]

	<p>предшественники из костного мозга в периферическую кровь. Данные об эффективности и безопасности применения плериксафора в когорте взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями были изучены и опубликованы в рамках исследований II и III фазы AMD3100-3101 и AMD3100-3102 в 2008 и 2009 г. Международное мультицентровое исследование применения плериксафора у детей NCT01288573 завершилось в 2020 г. Опубликованные данные I (безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика) и II (эффективность) фаз исследования позволяют говорить о безопасности и преимуществах комбинированной мобилизационной терапии для детей по сравнению с мобилизацией моно-Г-КСФ. Кратность прироста CD34⁺-клеток была выше в группе с плериксафором – 3,2 раза против 1,39 раза в группе стандартной мобилизации. Удвоение числа CD34⁺ было достигнуто достоверно чаще в группе с применением плериксафора [15–16]. На основании этого исследования применение плериксафора у детей с онкологическими заболеваниями было одобрено с лимитом возраста 1 год, поскольку за время его проведения не были вовлечены пациенты младше 1 года. Позитивный опыт применения комбинированной терапии Г-КСФ + плериксафор у детей с солидными опухолями был показан также в нашем Центре [2, 11]</p>	
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику)</p>	<p>Методика мобилизации ГСК у детей с применением плериксафора применяется в странах Европейского союза, США, Южной Кореи, но количество опубликованных данных ограничено. Предыдущий опыт нашего Центра по применению данной схемы мобилизации у педиатрических пациентов подтвердил ее эффективность и безопасность для детей</p>	<p>[2, 4, 11, 15–17]</p>
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с</p>	<p>1. В отличие от стандартной методики монокомпонентной мобилизации препаратами Г-КСФ, их применение в</p>	<p>[6, 7, 16–18]</p>

<p>текущей практикой в Российской Федерации</p>	<p>сочетании с плериксафором приводит к высвобождению в периферический кровоток большого количества клеток-предшественников гемопоэза, значительно улучшая результаты мобилизации и афереза, что имеет наибольшее значение у пациентов с плохим ответом на монотерапию Г-КСФ. Таким образом, мобилизационная терапия, включающая метод комбинированного воздействия Г-КСФ + плериксафор способна повысить результаты сбора CD34⁺-клеток с последующим улучшением результатов аутологичной ТГСК и снижением ее осложнений, особенно у пациентов с недостаточным ответом на Г-КСФ.</p> <p>2. Благодаря методу бикомпонентной мобилизационной терапии Г-КСФ + плериксафор становится реальным обеспечение возможности завершения полного курса терапии по протоколу, включающему аутологичную ТГСК, даже для тех пациентов, которые не имели шансов собрать требуемую для проведения ТГСК дозу CD34⁺-клеток при применении стандартной схемы монокомпонентной мобилизации препаратом Г-КСФ.</p> <p>3. Отсутствие нарушений тайминга химиотерапевтического лечения по протоколу.</p> <p>4. Отсутствие дополнительных попыток мобилизации и афереза.</p> <p>5. Применение метода Г-КСФ + плериксафор для мобилизации CD34⁺-клеток ассоциировано со снижением затрат ресурсов на повторные попытки мобилизации, повторные аферезы у больных при плохом ответе на стандартную мобилизационную терапию</p>	
<p>Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой</p>	<p>Нет</p>	<p>[6, 7, 16–18]</p>

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести	Описание осложнения	Частота встречаемости осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
---	---------------------------	---------------------	----------------------------------	-------------------------	---------------------------

	осложнени я				
1. Нарушения со стороны иммунной системы	От легкой до тяжелой	Аллергические реакции, анафилактические реакции, включая анафилактический шок	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Немедленные реакции при введении	Оценка клинического состояния
2. Нарушения психики	Легкая	Бессонница, усталость, недомогание	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	На протяжении периода мобилизации	Опрос пациента и/или законного представителя
3. Нарушения со стороны нервной системы	Легкая	Головная боль, головокружение	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	На протяжении периода мобилизации	Опрос пациента и/или законного представителя
4. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Легкая	Диарея, тошнота Метеоризм, боли в животе, рвота, вздутие живота, сухость во рту, дискомфорт в эпигастральной области, запор, диспепсические явления, гипестезия слизистой оболочки полости рта	Очень часто ($\geq 1/10$) Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	На протяжении периода мобилизации	Опрос пациента и/или законного представителя
5. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Легкая	Реакции в местах инъекции Гипергидроз, эритема	Очень часто ($\geq 1/10$) Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	На протяжении периода мобилизации	Опрос пациента и/или законного представителя, осмотр пациента
6. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Легкая–умеренная	Артралгия, скелетно-мышечная боль	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	На протяжении периода мобилизации	Опрос пациента и/или законного представителя
7. Вазовагальные реакции	Легкая–умеренная	Ортостатическая гипотензия и/или синкопе	Менее 1%	На протяжении периода мобилизации	В течение 1 ч контроль за состоянием пациента после введения препаратов
8. Гиперлейкоцитоз	Легкая–тяжелая	Увеличение количества лейкоцитов	7%	На протяжении периода мобилизации	Контроль уровня лейкоцитов в анализе периферической крови

В педиатрической практике препараты Г-КСФ используются рутинно. Нежелательные побочные эффекты, такие как боли в костях, диспепсические явления, гриппоподобный синдром, в педиатрической популяции регистрируются, только начиная с подросткового возраста, и значительно реже, чем у взрослых.

Теоретическим риском при использовании селективных блокаторов рецепторов CXCR4 является ряд побочных эффектов в виде лейкоцитоза, симптомов энтероколита, тошноты, рвоты, головных болей и болей в костях. Однако, учитывая имеющиеся литературные данные и собственный опыт, в отличие от взрослых у детей побочные эффекты на введение препарата регистрируются редко и проявления их незначительны. Тяжелые аллергические реакции на введение плериксафора в педиатрической практике не описаны [2, 4, 11, 19].

Все пациенты после введения плериксафора должны оставаться под стационарным наблюдением, активное наблюдение необходимо первые 30–40 мин после инъекции [26]. Лечение возникших нежелательных побочных явлений после введения препарата – симптоматическое. Разрешение симптомов побочных явлений на препарат ожидается приблизительно в течение 24 ч.

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. Flomenberg N., Devine S.M., Dipersio J.F., Liesveld J.L., McCarty J.M., Rowley S.D., et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005; 106 (5): 1867–74. doi: 10.1182/blood-2005-02-0468. Epub 2005 May 12. PMID: 15890685. Импакт-фактор: 16.562

2. Maschan A.A., Balashov D.N., Kurnikova E.E., Trakhtman P.E., Boyakova E.V., Skorobogatova E.V., et al. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1089–91. doi: 10.1038/bmt.2015.71. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25915808. Импакт-фактор: 3.636

3. DiPersio J.F., Stadtmauer E.A., Nademanee A., Micallef I.N., Stiff P.J., Kaufman J.L., et al.; 3102 Investigators, Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113 (23): 5720–6. doi: 10.1182/blood-2008-08-174946. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19363221. Импакт-фактор: 16.562

4. Teusink A., Pinkard S., Davies S., Mueller M., Jodele S. Plerixafor is safe and efficacious for mobilization of peripheral blood stem cells in pediatric patients. *Transfusion* 2016; 56 (6): 1402–5. doi: 10.1111/trf.13599. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27079854. Импакт-фактор: 3.423

5. DiPersio J.F., Micallef I.N., Stiff P.J., Bolwell B.J., Maziarz R.T., Jacobsen E., et al.; 3101 Investigators. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-

Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (28): 4767–73. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7209. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19720922. Импакт-фактор: 26.303

6. Calandra G., McCarty J., McGuirk J., Tricot G., Crocker S.A., Badel K., et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34⁺ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (4): 331–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705908. Epub 2007 Nov 12. PMID: 17994119. Импакт-фактор: 3.636

7. Giralt S., Stadtmauer E.A., Harousseau J.L., Palumbo A., Bensinger W., Comenzo R.L., et al.; IMWG. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 2009; 23 (10): 1904–12. doi: 10.1038/leu.2009.127. Epub 2009 Jun 25. PMID: 19554029. Импакт-фактор: 12.104

8. Fowler C.J., Dunn A., Hayes-Lattin B., Hansen K., Hansen L., Lanier K., et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43 (12): 909–17. doi: 10.1038/bmt.2008.409. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19182831. Импакт-фактор: 3.636

9. Ogura M., Tsukada N., Yogo T., Nashimoto J., Uto Y., Sato K., et al. Cost-effectiveness of peripheral blood stem cell collection using plerixafor: a single-center study. *Rinsho Ketsueki* 2020; 61 (11): 1563–9. doi: 10.11406/rinketsu.61.1563. PMID: 33298647. Импакт-фактор 2.490

10. Micallef I.N., Sinha S., Gastineau D.A., Wolf R., Inwards D.J., Gertz M.A., et al. Cost-effectiveness analysis of a risk-adapted algorithm of plerixafor use for autologous peripheral blood stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (1): 87–93. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.010. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22922211. Импакт-фактор 5.742

11. Курникова Е.Е., Кумукова И.Б., Гуз И.В., Хисматуллина Р.Д., Шаманская Т.В., Фадеева М.С. и др. Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34⁺-клеток в периферической крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (1): 28–39. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-28-39 Импакт-фактор: 0.271

12. De Clercq E. The AMD3100 story: the path to the discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). *Biochem Pharmacol* 2009; 77 (11): 1655–64. doi: 10.1016/j.bcp.2008.12.014. Epub 2008 Dec 31. PMID: 19161986. Импакт-фактор: 5.009

13. Hendrix C.W., Flexner C., MacFarland R.T., Giandomenico C., Fuchs E.J., Redpath E., et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (6): 1667–73. doi: 10.1128/AAC.44.6.1667-1673.2000. PMID: 10817726; PMCID: PMC89930. Импакт-фактор: 4.715

14. Liles W.C., Broxmeyer H.E., Rodger E., Wood B., Hübel K., Cooper S., et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003; 102 (8): 2728–30. doi: 10.1182/blood-2003-02-0663. Epub 2003 Jul 10. PMID: 12855591. Импакт-фактор: 16.562
15. Morland B., Kepak T., Dallorso S., Sevilla J., Murphy D., Luksch R., et al. Plerixafor combined with standard regimens for hematopoietic stem cell mobilization in pediatric patients with solid tumors eligible for autologous transplants: two-arm phase I/II study (MOZAIC). *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (9): 1744–53. doi: 10.1038/s41409-020-0836-2. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32127657; PMCID: PMC7452813. Импакт-фактор: 5.483
16. Karres D., Ali S., van Hennik P.B., Straus S., Josephson F., Thole G., et al. EMA Recommendation for the Pediatric Indications of Plerixafor (Mozobil) to Enhance Mobilization of Hematopoietic Stem Cells for Collection and Subsequent Autologous Transplantation in Children with Lymphoma or Malignant Solid Tumors. *Oncologist* 2020; 25 (6): 976–81. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0898. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32154610; PMCID: PMC7288649. Импакт-фактор: 5.025
17. Hong K.T., Kang H.J., Kim N.H., Kim M.S., Lee J.W., Kim H., et al. Successful mobilization using a combination of plerixafor and G-CSF in pediatric patients who failed previous chemomobilization with G-CSF alone and possible complications of the treatment. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 14. doi: 10.1186/1756-8722-5-14. PMID: 22458355; PMCID: PMC3361468. Импакт-фактор: 4.458
18. Mohty M., Azar N., Chabannon C., Le Gouill S., Karlin L., Farina L., et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (3): 246–54. doi: 10.1038/s41409-017-0033-0. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29255168.
19. Bitan M., Eshel R., Sadot E., Friedman S., Pinhasov A., Levin D., et al. Combined plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for harvesting high-dose hematopoietic stem cells: Possible niche for plerixafor use in pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2016; 20 (4): 565–71. doi: 10.1111/petr.12692. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26991903. Импакт-фактор: 1.377
20. Cooper T.M., Sison E.A.R., Baker S.D., Li L., Ahmed A., Trippett T., et al. A phase 1 study of the CXCR4 antagonist plerixafor in combination with high-dose cytarabine and etoposide in children with relapsed or refractory acute leukemias or myelodysplastic syndrome: A Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium study (POE 10-03). *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (8): 10.1002/pbc.26414. doi: 10.1002/pbc.26414. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28409853; PMCID: PMC5675008. Импакт-фактор: 2.646
21. Levy A., Mondini M., Deutsch E. Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380 (16): e25. doi: 10.1056/NEJMc1901646. PMID: 30995387. Импакт-фактор: 79.258

22. Dvorak C.C., Horn B.N., Puck J.M., Czechowicz A., Shizuru J.A., Ko R.M., et al. A trial of plerixafor adjunctive therapy in allogeneic hematopoietic cell transplantation with minimal conditioning for severe combined immunodeficiency. *Pediatr Transplant* 2014; 18 (6): 602–8. doi: 10.1111/petr.12309. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24977650; PMCID: PMC5413354. Импакт-фактор: 1.294

23. Goker H., Etgul S., Buyukasik Y. Optimizing mobilization strategies in difficult-to-mobilize patients: The role of plerixafor. *Transfus Apher Sci* 2015; 53 (1): 23–9. doi: 10.1016/j.transci.2015.05.011. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26099666. Импакт-фактор: 1.764

24. El Rahi C., Cox J.E., May R., Carrum G., Anyadike G.O., Scholoff A., Kamble R. Efficacy of Afternoon Plerixafor Administration for Stem Cell Mobilization. *Clin Med Insights Blood Disord* 2018; 11: 1179545X18792253. doi: 10.1177/1179545X18792253. PMID: 30186032; PMCID: PMC6120178. Импакт-фактор: 3.25

25. Yogo T., Tsukada N., Nashimoto J., Uto Y., Sato K., Miyazaki K., et al. Efficacy of plerixafor in autologous peripheral blood stem cell collection. *Rinsho Ketsueki* 2019; 60 (3): 165–70. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.60.165. PMID: 31068511. Импакт-фактор 2.490

26. Mozobil (plerixafor) injection package insert. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; 2020 Aug. Доступно по ссылке (актуально на 10.11.2021):

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022311s001lbl.pdf

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода. Метод базируется на опубликованных результатах клинических исследований, проведенных зарубежными научными группами, и многолетнем опыте использования бикомпонентной схемы мобилизации, включающей Г-КСФ и плериксафор. Данный метод мобилизационной терапии будет применяться после получения информированного согласия пациента старше 14 лет и/или его законных представителей.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации. Цель – практическое применение метода бикомпонентной мобилизационной терапии, включающего Г-КСФ и плериксафор, у детей с различными онкологическими заболеваниями, нуждающихся в аутологичной ТГСК для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Задачи:

1. Сравнить клиническую эффективность предлагаемого метода клинической апробации со стандартной схемой мобилизационной терапии Г-КСФ.

2. Сравнить безопасность предлагаемого метода клинической апробации со стандартной схемой мобилизационной терапии Г-КСФ.

3. Сравнить экономическую эффективность метода, предложенного для клинической апробации, со стандартной схемой мобилизации ГСК.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности. Применение препарата плериксафор является одним из ключевых этапов данного протокола. Аргументом для его использования является редуцированная чувствительность полипотентных предшественников гемопоэза, находящихся на костномозговой строме, к препаратам Г-КСФ и улучшение результатов стимуляции пациентов за счет прямого воздействия на главный механизм мобилизации CD34⁺-гемопоэтических клеток-предшественников и ГСК.

Механизм действия плериксафора основан на блокировании хемокинового рецептора CXCR4, расположенного на поверхности ГСК, что в результате препятствует связыванию его с когнатным лигандом (CXCL12) стромальной клетки. Таким образом, именно зарегистрированный и доказанный механизм действия плериксафора лежит в основе его использования в данном протоколе. На основании существующих показаний плериксафор будет применяться в комбинации с Г-КСФ для наибольшей эффективности. Основной задачей данной терапевтической опции является максимальный выброс из костного мозга ГСК в периферическую кровь, что в итоге позволит достичь значений, необходимых для выполнения эффективного сбора. Идея использования препарата плериксафор для мобилизации CD34⁺-клеток впервые была исследована в 2000 г. на здоровых волонтерах [13]. Позднее высокая клиническая эффективность и безопасность плериксафора у взрослых пациентов с лимфомами и множественными миеломами были продемонстрированы в других работах [1, 3, 5, 6].

Применение препарата в педиатрической когорте не является новым, так как существует целый ряд исследований, подтвердивших его безопасность у детей с различными заболеваниями: Cooper et al., Teusink et al., Bitan et al., McDermott et al., Dvorak et al. [15, 19–22], в том числе у пациентов в возрасте до 1 года [23]. Кроме того, данные о безопасности применения плериксафора в детской практике были ранее изучены в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, подтвержден его безопасный профиль [2, 11].

На основании имеющихся данных о механизме действия, доказанных в клинических исследованиях на целевой популяции клинической эффективности и безопасности препарата плериксафор, было принято решение о включении метода бикомпонентной мобилизации ГСК в протокол клинической апробации [2–5]. Ожидаемым эффектом от использования метода бикомпонентной мобилизации ГСК у пациентов высокого риска является улучшение результатов мобилизации и аферезов в группе больных с плохой и субоптимальной мобилизацией, снижение частоты неэффективных мобилизаций, не завершившихся аферезом ГСК, снижение частоты повторных аферезов и повторных мобилизаций. В конечном итоге это должно привести к улучшению результатов лечения и качества жизни пациентов за счет отсутствия дополнительных инвазивных манипуляций и нарушения тайминга химиотерапевтического лечения. Благодаря данному методу становится

реальным обеспечением возможности завершения полного курса терапии по протоколу, включающему аутологичную ТГСК даже для тех пациентов, которые не имели шансов собрать требуемую для проведения ТГСК дозу CD34⁺-клеток при применении стандартной методики.

Имеющиеся в распоряжении авторов опубликованные результаты клинических исследований и репутация академических центров, разработавших данную методику: Cincinnati Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA), Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine (St Louis, USA), Dana-Dwek Children's Hospital, Tel-Aviv Sourasky Medical Center and Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University (Tel-Aviv, Israel), ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия), свидетельствуют о достоверности и обоснованности опубликованных данных о разработанности указанного метода.

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.

№ п/п	Параметр
1	Количество CD34 ⁺ -клеток в периферической крови пациента накануне афереза и утром перед каждым аферезом (% , кл/мкл)
2	Количество CD34 ⁺ -клеток в полученном продукте афереза (% , ×10 ⁶ , ×10 ⁶ /кг)
3	Частота и тяжесть побочных эффектов мобилизационной терапии
4	Количество необходимых процедур афереза и основные финальные оценочные критерии процедуры: продолжительность и количество обработанных объемов циркулирующей крови пациента, эффективность сбора CD34 ⁺
5	Число пациентов с неудачной попыткой мобилизации и афереза (CD34 ⁺ менее 20 клеток/мкл, доза собранных CD34 ⁺ <2×10 ⁶ /кг)

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное). Дизайн данной клинической апробации подразумевает основные апробационный и аналитический этапы.

Момент инициализации мобилизации ГСК определяется согласно протоколу лечения пациента. Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг/день вводится подкожно при появлении признаков восстановления кроветворения (лейкоциты $\geq 1 \times 10^6$ /мл). При достижении целевых значений числа CD34⁺-клеток в периферической крови к 4-му дню от начала стимуляции начинается подготовка пациента к аферезу без применения дополнительных мобилизирующих агентов. Если не удастся достичь целевых значений CD34⁺-клеток в периферической крови либо если в результате первого афереза ГСК не удалось собрать целевую дозу CD34⁺-клеток для успешной аутологичной ТГСК, оцениваются показания к включению пациента в протокол клинической апробации. Целевая доза CD34⁺-клеток для успешного выполнения аутологичной ТГСК определяется протоколом терапии.

1. Апробационный этап. Добавление плериксафора к схеме мобилизации при условии достижения критериев включения в протокол (см. пункт 12.3. «Описание метода, инструкции по его проведению» и графическую схему мобилизации).

• Мобилизация и подготовка к аферезу. Плериксафор в дозе 0,24 мг/кг вводится подкожно за 10 ч до афереза. Пациенту проводятся необходимые по состоянию терапевтические мероприятия (коррекция электролитов, трансфузии и т. д.) Для осуществления афереза накануне устанавливается двухканальный центральный венозный катетер (ЦВК) адекватного размера.

• Аферез ГСК. Сбор ГСК будет выполняться при помощи автоматизированного сепаратора компонентов крови в соответствии с рекомендациями производителя. Для безопасности пациентов с низкой массой тела (менее 15 кг) контур заполняется донорской эритроцитной взвесью (лейкоредуцированной, облученной в дозе 25 Гр). Перед аферезом проводится осмотр пациента врачом-трансфузиологом и измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений. После процедуры повторно выполняется измерение артериального давления, а также контроль кислотно-щелочного баланса. В день афереза также выполняется измерение числа CD34⁺-клеток в периферической крови, а после завершения афереза – в собранном продукте. Цитометрический анализ клеточного состава трансплантата выполняется в соответствии с рекомендацией производителя. Минимальная доза CD34⁺-клеток для успешного выполнения аутологичной ТГСК, собранных у пациентов после применения комбинации Г-КСФ + плериксафор, составляет 2×10^6 /кг для каждого этапа клеточной терапии.

Выполняется микробиологическое (культуральное) исследование собранного клеточного продукта для определения его стерильности.

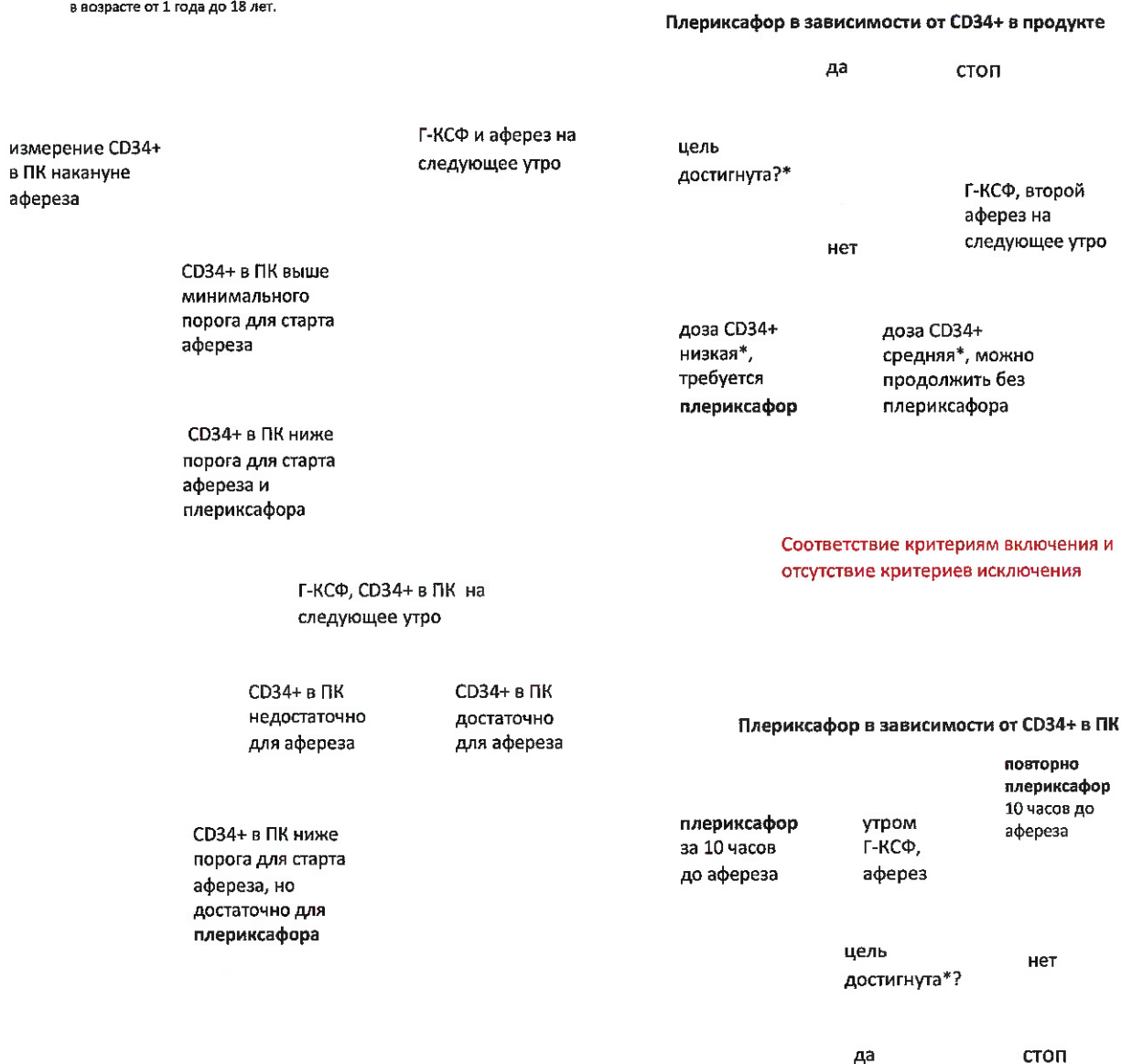
Полученный клеточный продукт подвергается криоконсервации с целью хранения до дня аутологичной ТГСК.

Частота и тяжесть побочных эффектов после применения плериксафора будут оцениваться клинически на основании опроса пациента и/или его законного представителя, физикального обследования, данных лабораторных показателей с применением шкалы для оценки тяжести побочных явлений Всемирной организации здравоохранения.

2. Аналитический этап. Анализ полученных данных. Статистические расчеты.

Графическая схема клинической апробации

Пациенты с диагнозами МКБ 10: С38.1, С41, С48, С49.5, С52, С56, С62, С64, С71, С74, С81, С82, С83, С84, С85, С86, нуждающиеся в мобилизационной терапии для проведения Ауто-ТГСК в возрасте от 1 года до 18 лет.



* в зависимости от требуемой дозы CD34⁺ клеток для одной/каждой ТГСК, определяемой протоколом лечения пациента.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Оптимальное время мобилизации и сбора ГСК определяется протоколом терапии пациента. Стимуляция препаратами Г-КСФ начинается на фоне выхода из аплазии после блока химиотерапии (лейкоциты $\geq 1 \times 10^6$ /мл либо их прирост в динамике, если не было зафиксировано падения ниже 1×10^6 /мл). Г-КСФ вводится подкожно в дозе 10–20 мкг/кг/день ежедневно, последняя доза – утром в день афереза.

Если накануне дня афереза число CD34⁺-клеток в периферической крови не достигает желаемого уровня, но находится в диапазоне значений, достаточных для действия плериксафора, то пациент рассматривается как кандидат для включения в протокол клинической апробации. Последняя оценка возможности применения комбинированной мобилизации проводится после получения результата измерения числа CD34⁺-клеток в периферической крови утром 6-го дня от начала стимуляции. Если CD34⁺-клеток по-прежнему слишком мало, мобилизация прекращается и признается неэффективной.

Потребность пациента во введении плериксафора как второго компонента протокола клинической апробации возникает, если при монотерапии препаратами Г-КСФ максимальное число CD34⁺-клеток в периферической крови достигает:

а) 3–15 кл/мкл у пациентов, которым планируется проведение 1 аутологичной ТГСК, масса тела которых не превышает 50 кг;

б) 5–20 кл/мкл у пациентов, которым планируется проведение 1 аутологичной ТГСК, но масса тела которых превышает 50 кг, или планируется проведение 2 или 3 аутологичных ТГСК и масса тела не превышает 40 кг;

в) 5–30 кл/мкл у пациентов, которым планируется проведение 2 или 3 аутологичных ТГСК и масса тела которых превышает 40 кг.

При выполнении пациентом критериев включения и отсутствии критериев невключения в протокол клинической апробации проводится беседа с ним и/или его законным представителем. После получения информированного согласия выполняются дальнейшие действия:

1) установка двухканального ЦВК, подходящего для процедуры афереза;

2) для детей младше 3 лет и/или массой тела менее 15 кг используется опция заполнения контура сепаратора единицей донорской эритроцитной взвеси (лейкоредуцированной, облученной в дозе 25 Гр). Биологическая проба со стерильно отобранном образцом 50 мл эритроцитной массы проводится накануне запланированного афереза;

3) продолжается/прекращается стимуляция Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг в день, последнее введение – за 3–4 ч до начала афереза;

4) плериксафор вводится подкожно за 10 ч до афереза. Дозы:

а) пациенты с массой тела до 83 кг: 0,24 мг/кг, не более 20 мг/день;

б) пациенты с массой тела более 83 кг: 0,24 мг/кг, не более 40 мг/день;

в) пациенты с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин и массой тела до 83 кг: 0,16 мг/кг, не более 13 мг/день;

г) пациенты с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин и массой тела более 83 кг: 0,16 мг/кг, не более 27 мг/день;

5) наблюдение за пациентом не менее 30 мин после введения плериксафора на случай появления симптомов гиперчувствительности к препарату. Должна быть возможность оказания интенсивной помощи, так как описаны случаи анафилактических реакций; недопустимо амбулаторное применение препарата;

б) симптоматическое лечение побочных эффектов, возникших на фоне стимуляции препаратами Г-КСФ и плериксафором;

7) измерение числа CD34⁺-клеток в периферической крови перед аферезом.

Далее выполняется аферез ГСК. Так как в процессе лейкофереза в продукт в большом количестве попадают тромбоциты, а также могут наблюдаться значимые сдвиги гомеостаза, то после завершения афереза обязательно выполняются контрольные анализы: общий анализ крови, электролиты (кислотно-щелочное состояние), при необходимости проводится коррекция показателей. Обязательно исследование полученного продукта на микробиологическую безопасность (посев образца объемом 3 мл во флакон со средой) и содержание CD34⁺-клеток. Если требуемая доза CD34⁺-клеток была получена, то мобилизационная терапия пациента прекращается. Продукт афереза криоконсервируется и хранится в криохранилище до дня трансплантации.

Если требуемая доза CD34⁺-клеток не была получена, то оценивается целесообразность проведения повторного афереза с применением комбинированной мобилизации на следующий день либо повторной попытки мобилизации после следующего курса химиотерапии по протоколу. Потребность дополнительного назначения плериксафора в случае, если попытка повторится после следующего блока химиотерапии, оценивается в процессе мобилизации по результатам измерения CD34⁺-клеток и не является обязательной.

Временный ЦВК удаляется после подтверждения достаточного количества CD34⁺-клеток в собранном продукте при количестве тромбоцитов не ниже 40×10^6 /мл. Наблюдение за пациентом осуществляется 1 день после завершения афереза/аферезов, после чего он может быть выписан или перейти на следующий этап лечения.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациента в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен. Продолжительность клинической апробации – 3 года. Ожидаемая продолжительность наблюдения 1 пациента в рамках протокола клинической апробации составляет 3 дня. Период последующего наблюдения не предусмотрен.

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

1. Регистрация побочных эффектов применения комбинированной мобилизации – любых событий, которые могут трактоваться как побочные эффекты терапии и ассоциированы по времени с применением препарата.

2. Данные исследования содержания лейкоцитов и CD34⁺-клеток в периферической крови накануне дня афереза, в день афереза и в полученном продукте афереза (относительное и абсолютное).

3. Регистрация параметров афереза (продолжительность, объем обработанной крови, эффективность сбора, побочные явления) и число аферезов, необходимое для сбора требуемой для успешной трансплантации дозы CD34⁺-клеток.

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Пациенты с опухолями почек и надпочечников, лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, злокачественными новообразованиями головного мозга, злокачественными новообразованиями костей и суставных хрящей конечностей, герминогенными опухолями (злокачественные новообразования переднего средостения, злокачественные новообразования забрюшинного пространства, злокачественные новообразования соединительной и мягких тканей таза, злокачественные новообразования влагалища, злокачественные новообразования яичника, злокачественные новообразования яичка), протокол терапии которых включает проведение курса высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной ТГСК
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	МКБ-10: C74, C64, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C71, C41, C56, C62, C52, C49.5, C48.0, C38.1
Пол пациентов	Мужской и женский
Возраст пациентов	От 1 года до 17 лет 11 месяцев 29 дней
Другие дополнительные сведения	<ul style="list-style-type: none"> • Неудовлетворительные результаты мобилизации препаратами Г-КСФ к 4–6-му дню от начала стимуляции: число CD34⁺-клеток в периферической крови 3–15 кл/мкл – все пациенты, <20 кл/мкл – если масса тела пациента превышает 50 кг или планируется проведение 2 или 3 аутологичных ТГСК (10–15×10⁶/кг CD34⁺-клеток) и масса тела не превышает 40 кг, <30 кл/мкл – если необходимо собрать 10–15×10⁶/кг CD34⁺-клеток для пациента с массой тела, превышающей 40 кг. • Неудовлетворительные результаты первого афереза, выполненного с применением стандартной схемы мобилизации (собранная доза CD34⁺-клеток для трансплантации ниже порогового значения, описанного в протоколе терапии данного заболевания). • Подписанное информированное согласие на участие в клинической апробации законного представителя пациента и/или самого пациента старше 14 лет

14. Критерии невключения пациентов.

№ п/п	Критерий невключения пациентов
1	Женщины в период беременности, родов, грудного вскармливания
2	Военнослужащие
3	Лица, страдающих психическими расстройствами
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста
5	Отказ пациента и/или его законного представителя от участия в клинической апробации
6	Количество CD34 ⁺ -клеток в периферической крови <3–5 кл/мкл
7	Высокий лейкоцитоз (>60 000 кл/мкл)
8	Развитие клинически значимых побочных явлений на фоне стимуляции Г-КСФ, не позволяющих выполнить процедуру афереза (например, боли в животе с подозрением на увеличение размеров селезенки, многократная рвота, не купируемая антиэметиками и др.)
9	Наличие в анамнезе аллергических реакций на введение Г-КСФ и/или плериксафора

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

№ п/п	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Не удалось наладить сосудистый доступ	При постановке ЦВК
2	Ухудшение состояния пациента, не позволяющее выполнить аферез ГСК, как связанное, так и не связанное со стимуляцией гемопоэза	В процессе мобилизации и перед аферезом

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь.

Форма оказания помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№ п/п	Код медицинской услуги (МУ)	Наименование МУ	Кратность применения	Цель назначения
1	В01.005.003/ В01.009.003	Оказание стационарной медицинской помощи в отделении по профилю	3	Наблюдение за состоянием пациента на этапе мобилизационной терапии, проведение сопроводительной терапии, уход среднего и младшего персонала
2	A11.12.001.005	Катетеризация подключичной и других центральных вен с использованием двухпросветного катетера	1	Для постановки ЦВК перед аферезом
3	В01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	Для постановки ЦВК перед аферезом
4	A18.05.012	Гемотрансфузия	1	Подготовка перед аферезом
5	A11.01.002	Подкожное введение лекарственных препаратов	4	Для адекватной мобилизации
6	A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	2	Оценка состояния пациента перед/после афереза
7	A12.06.001.012	Исследование CD34 ⁺ CD31 ⁺ -лимфоцитов	3	Оценка эффективности мобилизации
8	В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	2	Оценка состояния пациента перед/после афереза
9	В01.051.002	Прием (осмотр, консультация) врача-трансфузиолога повторный	2	Оценка состояния пациента перед аферезом и наблюдение в процессе афереза
10	A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	2	Оценка состояния пациента перед и после афереза
11	A18.05.017	Цитаферез гемопозитических клеток	1	Сбор ГСК
12	В03.016.011	Исследование кислотно-основного состояния и газов крови	1	Контроль состояния пациента после афереза
13	A12.30.012.003	Подсчет стволовых клеток в биологическом материале методом проточной цитофлуориметрии	1	Оценка эффективности афереза
14	A11.12.015.002	Удаление двухпросветного ЦВК	1	Удаление временного ЦВК, использованного для афереза
15	A26.05.001	Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	1	Определение контаминации продукта афереза
16	Отсутствует в Приказе 804н	Криоконсервация	1	Для хранения клеточного продукта до ТГСК

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. Все расчеты произведены на модель пациента весом 30 кг и площадью поверхности тела 1 м².

№ п/п	Международное непатентованное наименование/ группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
1	Пропрофол, эмульсия для внутривенного введения	10 мг/мл	Внутривенно	75	1	1	75	мг	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
2	Севофлуран, жидкость для ингаляций	1 мг/мл	Ингаляционно	15	1	1	15	мг	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
3	Рокурония бромид, раствор для внутривенного введения	10 мг/мл	Внутривенно	5	1	1	5	мг	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
4	Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид + Яблочная кислота, раствор для инфузий	-	Внутривенно	1000	1	1	1000	мл	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
5	Фентанил, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	50 мкг/мл	Внутривенно	150	1	1	150	мкг	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
6	Филлрастам, раствор для внутривенного и подкожного введения	300 мкг/мл	Подкожно	300	1	3	900	мкг	Мобилизационная терапия
7	Шлериксафор, раствор для подкожного введения	20 мг/мл	Подкожно	7,2	1	1	7,2	мг	Мобилизационная терапия

перечень используемых биологических материалов;

№ п/п	Наименование	Средняя разовая потребность	Средняя курсовая потребность	Единицы измерения	Цель назначения
1	Эритроцитная взвесь лейкоредуцированная	300	Индивидуально	мл	Поддерживающая терапия/подготовка к аферезу/заполнение экстракорпорального контура
2	Концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза, лейкоредуцированный	120	Индивидуально	мл	Поддерживающая терапия/подготовка к аферезу

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;

№ п/п	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
1	328210 Набор для катеризации центральных вен, кратковременного использования. 14.08. Инфузионные/аспирационные катетеры сосудистые медицинские изделия. 14.08. Инфузионные/аспирационные катетеры	1	Для обеспечения сосудистого доступа для афереза
2	172980 Катетер аспирационный для дыхательных путей. 1. Анестезиологические и респираторные медицинские изделия. 1.21. Пульмонологические катетеры	1	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
3	230000 Маска ларингеальная, однократного использования. 1. Анестезиологические и респираторные медицинские изделия. 1.25. Устройства систем искусственной вентиляции	1	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
4	135720 Трубка эндобронхиальная. 1. Анестезиологические и респираторные медицинские изделия. 1.25. Устройства систем искусственной вентиляции	1	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
5	322250 Фильтр бактериальный для медицинских газов, стерильный, однократного использования 3. Гастроэнтерологические медицинские изделия. 3.16. Прочие гастроэнтерологические медицинские изделия	1	Для анестезиологического пособия при постановке ЦВК
6	185700 Перчатки хирургические нитриловые, неопудренные. 2. Вспомогательные и общепольничные медицинские изделия. 2.25. Перчатки	2	Для постановки ЦВК
7	185830 Перчатки смотровые/процедурные нитриловые, неопудренные, неантибактериальные. 2. Вспомогательные и общепольничные медицинские изделия. 2.25. Перчатки	15	Для взятия анализов и выполнения медицинских манипуляций

8	144110 Набор для забора крови, неинвазивный. 5. Медицинские изделия для <i>in vitro</i> диагностики (ИВД). 5.02. Емкости/контейнеры для проб ИВД	2	Для анализов крови
9	223580 Салфетка марлевая тканая, стерильная. 6. Медицинские изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека. 6.06. Повязки и сопутствующие изделия	50	Для выполнения медицинских манипуляций
10	320550 Пеленка впитывающая. 2. Вспомогательные и общебольничные медицинские изделия. 2.11. Кровати медицинские и сопутствующие изделия	2	Для постановки ЦВК
11	215620 Чехол для С-дуги флюороскопической рентгеновской системы. 12. Радиологические медицинские изделия. 12.08. Системы радиологические диагностические и сопутствующие изделия	1	Для постановки ЦВК
12	260600 Шприц общего назначения, одноразового использования. 2. Вспомогательные и общебольничные медицинские изделия. 2.56. Прочие вспомогательные и общебольничные медицинские изделия	20	Для промывания ЦВК и выполнения инъекций
13	351160 Колпачок защитный для сосудистого катетера. 14. Сердечно-сосудистые медицинские изделия. 14.10. Катетеры кардиологические и сопутствующие изделия	6	Для закрытия ЦВК после использования
14	293460 Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с лития гепарином и лития йодоацетатом. 5. Медицинские изделия для ИВД 5.02. Емкости/контейнеры для проб ИВД	1	Исследование кислотно-щелочного состояния
15	293360 Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с КЗЭДТА и натрия фторид. 5 Медицинские изделия для ИВД. 5.02. Емкости/контейнеры для проб ИВД	3	Выполнение общего анализа крови и исследования CD34 ⁺ -клеток в периферической крови
16	262900 Система афереза. 6. Медицинские изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека. 6.02. Изделия для сбора/обработки/транспортирования биологических жидкостей/тканей	1	Для выполнения афереза
17	128530 Раствор гемодиализный для цитратной антикоагуляции. 16. Урологические медицинские изделия. 16.10. Системы гемодиализа и сопутствующие изделия	1	Для выполнения афереза
18	364220 Раствор для системы афереза, солевой для разведения. 6. Медицинские изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека. 6.02. Изделия для сбора/обработки/транспортирования биологических жидкостей/тканей	1	Для выполнения афереза
19	145490 Контейнер для хранения или культивирования крови/тканей. 6. Медицинские изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека. 6.02. Изделия для сбора/обработки/транспортирования биологических жидкостей/тканей	2	Для криоконсервации и хранения клеточного продукта
20	144190 Набор бульонов для гемокультуры ИВД. 5. Медицинские изделия для ИВД. 5.06. Среды питательные ИВД	1	Для бактериального тестирования образца клеточного продукта

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
1. Сравнительная оценка количества CD34 ⁺ -клеток в периферической крови пациента в день афереза после мобилизации апробационным методом по сравнению со стандартной мобилизацией
2. Сравнение количества собранных при аферезе CD34 ⁺ -клеток после мобилизации методом клинической апробации по сравнению с методом сравнения

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№ п/п	Наименование вторичного критерия эффективности
1	Кумулятивный риск неэффективной мобилизации (число CD34 ⁺ -клеток в периферической крови в день афереза ГСК <20 кл/мкл) после применения комбинированной схемы стимуляции Г-КСФ + плериксафор
2	Частота достижения планируемого количества CD34 ⁺ -клеток в продукте афереза (в соответствии с протоколом проведения трансплантации для каждой отдельной нозологической единицы)
3	Сравнение количества неэффективных попыток мобилизации (общее количество CD34 ⁺ -клеток в периферической крови в день афереза менее 20 клеток/мкл) между группами
4	Сравнение экономической эффективности бикомпонентной мобилизационной терапии
5	Сравнение частоты и тяжести побочных эффектов мобилизационной терапии между группами

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

№ п/п	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1	Сравнительная оценка количества CD34 ⁺ -клеток в периферической крови пациента в день афереза после мобилизации апробационным методом по сравнению со стандартной мобилизацией	- Иммунофенотипическое определение количества CD34 ⁺ -клеток в периферической крови в день афереза - Методы статистической обработки (двухсторонний критерий Манна–Уитни)	- В процессе оказания медицинской помощи по протоколу КА - При анализе полученных данных
2.	Сравнение количества собранных при аферезе CD34 ⁺ -клеток после мобилизации методом клинической апробации по сравнению с методом сравнения	- Иммунофенотипическое определение количества CD34 ⁺ -клеток в клеточном продукте - Методы статистической обработки (двухсторонний критерий Манна–Уитни)	- В процессе оказания медицинской помощи по протоколу КА - При анализе полученных данных
3.	Частота достижение планируемого количества CD34 ⁺ -клеток в продукте афереза (в соответствии с протоколом проведения трансплантации для каждой отдельной нозологической единицы)	- Иммунофенотипическое определение количества CD34 ⁺ -клеток в клеточном продукте - Методы статистической обработки (критерий согласия хи-квадрат)	- В процессе оказания медицинской помощи по протоколу КА - При анализе полученных данных

4.	Сравнение количества неэффективных попыток мобилизации (общее количество CD34 ⁺ -клеток в периферической крови в день афереза менее 20 клеток/мкл) между группами	- Иммунофенотипическое определение количества CD34 ⁺ -клеток в клеточном продукте - Методы статистической обработки (критерий согласия хи-квадрат)	- В процессе оказания медицинской помощи по протоколу КА - При анализе полученных данных
5.	Сравнение экономической эффективности бикомпонентной мобилизационной терапии	Методы статистической обработки (двухсторонний критерий Манна–Уитни)	При анализе полученных данных
6.	Сравнение частоты и тяжести побочных эффектов мобилизационной терапии между группами	- Клиническая оценка пациента - Методы статистической обработки (критерий согласия хи-квадрат)	- В процессе оказания медицинской помощи по протоколу КА - При анализе полученных данных
7.	Кумулятивный риск неэффективной мобилизации (число CD34 ⁺ -клеток в периферической крови в день афереза ГСК <20–40 кл/мкл)	Методы статистической обработки (метод Каплана–Майера)	При анализе полученных данных

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов. Для сравнения количественных параметров в группах будут применяться: двухсторонний критерий Манна–Уитни (U-тест) для сравнения независимых выборок; критерий согласия хи-квадрат для сравнения качественных параметров в группах. Кумулятивная вероятность будет рассчитана по методу Каплана–Майера. Первичный расчет для оценки эффективности метода планируется провести после включения 50% пациентов. Уровень значимости при статистических расчетах принят $\alpha=0,05$.

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. На основании литературных данных известно, что до 40% пациентов, получавших Г-КСФ для мобилизации ГСК не отвечали на данную терапию, соответственно эффективность данного метода мобилизационной терапии составляет 60% [21]. Эффективность мобилизационной терапии плериксафором на основании литературных данных составляет около 90% [22, 23].

Планируется применить данную апробационную схему мобилизации у 23 пациентов: в 2022 году – 5 пациентов, в 2023 году – 9 пациентов, в 2024 году – 9 пациентов, что позволит с уровнем значимости $\alpha=0,1$ и мощности исследования $1-\beta=0,8$ обнаружить различия между сравниваемыми группами.

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 весом 30 кг и площадью поверхности тела 1 м².

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, гемопозитические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№ п/п	Наименование МУ	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1	B01.005.003/B01.009.003 Оказание стационарной медицинской помощи в отделении	17 000,00	1	3	51 000,00	Прейскурант медицинской организации (МО)
2	A11.12.001.005 Катетеризация подключичной и других центральных вен с использованием двухпросветного катетера	3 650,00	1	1	3 650,00	Прейскурант МО
3	B01.003.004 Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	6 300,00	1	1	6 300,00	Прейскурант МО
4	A12.06.001.012 Исследование CD34 ⁺ CD31 ⁺ - лимфоцитов	2 500,00	3	1	5 000,00	Прейскурант МО
5	B03.016.003 Общий (клинический) анализ крови развернутый	500,00	2	1	1 000,00	Прейскурант МО
6	B01.051.002 Прием (осмотр, консультация) врача-трансфузиолога повторный	2 000,00	2	1	2 000,00	Прейскурант МО

№ п/п	Наименование МУ	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
7	A18.05.017 Цитаферез гемопозитических клеток	39 000,00	1	1,2	46 800,00	Прейскурант МО
8	B03.016.011 Исследование кислотно-основного состояния и газов крови	600,00	1	1	600,00	Прейскурант МО
9	A12.30.012.003 Подсчет стволовых клеток в биологическом материале методом проточной цитофлуориметрии	10 000,00	1	1,2	12 000,00	Прейскурант МО
10	A26.05.001 Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	1 550,00	1	1,2	1 860,00	Прейскурант МО
11	Криоконсервация	30 800,00	1	2	61 600,00	Прейскурант МО

Иные медицинские услуги, представленные в п. 17, входят в стоимость комплексных медицинских услуг согласно технологическим картам медицинской организации.

**Применение лекарственных препаратов и трансфузионных средств
перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;**

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Филпразим, раствор для внутривенного и подкожного введения, 300 мкг/мл	2 086,29	3	6 258,87	1	6 258,87	ГРЛС
2	Плерикафор, раствор для подкожного введения, 20 мг/мл	501 296,00	1	501 296,00	1	550 000,00	1С-аптека (средняя закупочная цена за 2021 г.)
3	Пропофол, эмульсия для внутривенного введения	430,34	1	430,34	1	430,34	ГРЛС
4	Севофлуран, жидкость для ингаляций	6 558,95	1	6 558,95	1	6 558,95	ГРЛС
5	Рокурония бромид, раствор для внутривенного введения	515,30	1	515,30	1	515,30	ГРЛС

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затрагы на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
6	Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид + Яблочная кислота, раствор для инфузий	154,90	1	154,90	1	154,90	ГРЛС
7	Фентанил, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	42,22	1	42,22	1	42,22	ГРЛС

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1.	328210 Набор для катетеризации центральных вен, кратковременного использования. 14. Сердечно-сосудистые медицинские изделия. 14.08. Инфузионные/аспирационные катетеры	10 885,00	1	1	10 885,00	1С-аптека МО

Иные медицинские изделия, представленные в п. 18 входят в стоимость медицинских услуг согласно технологическим картам медицинской организации.

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани);

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Эритроцитная взвесь лейкоредуцированная	9 000,00	0,4	3 600,00	Прейскурант
2	Концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза, лейкоредуцированный	9 360,00	0,2	1 872,00	Прейскурант

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №556 от 13 августа 2015 года.

№ 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	61,653
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	674,652
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	65,763
4.1.	из них: оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации	24,661
ИТОГО:		802,068

Год реализации протокола КА	Число пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2022	5	4 010,340
2023	9	7 218,612
2024	9	7 218,612
Итого:	23	18 447,564

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ ДБОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России

«25» февраля 2022 г.
М.П.



Г.А. Новичкова

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации «Клиническая апробация метода бикомпонентной мобилизационной терапии для лечения детей с онкологическими заболеваниями (С74, С64, С81, С82, С83, С84, С85, С86, С71, С41, С56, С62, С52, С49.5, С48.0, С38.1), нуждающихся в аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с целью доказать его эффективность по сравнению со стандартной мобилизацией с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора»

Регистрационная форма

Фамилия Имя Отчество

Пол мужской женский

Дата рождения Полных лет

Дата поступления

Номер истории болезни:

Индивидуальный номер пациента:

Диагноз:

Протокол терапии:

Статус основного заболевания:

Наличие сопутствующей патологии:

Увеличение печени нет да _____ см
(от края правой реберной дуги по среднеключичной линии, пальпаторно)

Увеличение селезенки нет да _____ см
(от края левой реберной дуги по среднеключичной линии, пальпаторно)

Информированное согласие на участие в протоколе КА, дата подписания:

Сколько попыток мобилизации ранее предпринималось:

Даты предыдущих попыток мобилизации:

Препараты, дозы:

Результат:

Дата проведения последнего блока ХТ:

Начало _____ завершение _____

Название последнего блока ХТ:

Г-КСФ 5 мкг/кг: ДА НЕТ

Дата начала _____

Причина _____

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

Дата последнего введения Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг: _____

ГКСФ 10 мкг/кг:

Дата начала: _____

День блока: _____ Дней после завершения блока: _____

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

PLT ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

Дата последней трансфузии тромбоконцентрата: _____

1 контроль CD34+

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

PLT ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

CD34+ (кл/мкл) CD34+ %

Решение по тактике: аферез / продолжить контроль

Доза ГКСФ: _____

2 контроль CD34+

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

PLT ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

CD34+ (кл/мкл) CD34+ %

Решение по тактике: аферез / продолжить контроль

Доза ГКСФ: _____

3 контроль CD34+

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

PLT ($\times 10^6/\text{мл}$) _____

CD34+ (кл/мкл) CD34+ %

Решение по тактике: аферез / продолжить контроль

Доза ГКСФ:

4 контроль CD34+

WBC ($\times 10^6$ /мл)

PLT ($\times 10^6$ /мл)

CD34+ (кл/мкл) CD34+ %

Доза Г-КСФ:

Побочные явления терапии Г-КСФ:

Терапия побочных явлений Г-КСФ:

Плериксафор:

Биохимические показатели до введения плериксафора:

Мочевина

Креатинин

Клиренс креатинина (цистатин С)

Дата, время введения:

Доза: мг/кг, мг.

Премедикация:

Побочные явления:

Терапия побочных явлений плериксафора:

Аферез гемопоэтических стволовых клеток №1:

Дата:

Время начала:

Масса тела (кг):

Рост (см):

ОЦК (мл):

Температура тела:

Дата последней трансфузии тромбоконцентрата:

Заполнение контура сепаратора эритроцитной взвесью: ДА НЕТ (Ht %)

контроль CD34+ в день афереза:

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$)

PLT ($\times 10^6/\text{мл}$)

CD34+ (кл/мкл) CD34+ %

Hb (г/л)

Ht (%)

Магний:

Ионизированный кальций:

Тип ЦВК, название, размер:

Жалобы:

Место инъекции плериксафора/ГКСФ:

Кожные покровы:

Аппетит:

Стул:

Тип сепаратора, программа сбора:

Основные параметры афереза

V афереза скорость забора время афереза V продукта афереза

Инициально: _____

Изменения: _____

Финальные результаты:

Продолжительность (мин):

Обработано цельной крови (мл):

Обработано ОЦК:

Объем продукта афереза (мл):

Hb (г/л) Ht (%)

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$) TNC ($\times 10^9$)

CD34+ % CD34+ ($\times 10^6$) CD34+ ($\times 10^6/\text{кг}$)

CE2 (%)

Осложнения афереза:

Результат:

Доза CD34+ клеток достаточна? ДА НЕТ

Решение:

Удовлетворительный результат, случай завершён

Неудовлетворительный результат, мобилизация остановлена

Неудовлетворительный результат, продолжить мобилизацию, второй аферез

Доза ГКСФ:

Плериксафор:

Биохимические показатели до введения плериксафора:

Мочевина

Креатинин

Клиренс креатинина (цистатин С)

Дата, время введения:

Доза: мг/кг, мг.

Премедикация:

Побочные явления:

Терапия побочных явлений плериксафора:

Аферез гемопоэтических стволовых клеток №2:

Дата:

Время начала:

Масса тела (кг):

Рост (см):

ОЦК (мл):

Температура тела:

Дата последней трансфузии тромбоконцентрата:

Заполнение контура сепаратора эритроцитной взвесью: ДА НЕТ (Ht %)

контроль CD34+ в день афереза:

WBC ($\times 10^6$ /мл)

PLT ($\times 10^6/\text{мл}$)

CD34+ (кл/мкл)

CD34+ %

Hb (г/л)

Ht (%)

Магний:

Ионизированный кальций:

Тип ЦВК, название, размер:

Жалобы:

Место инъекции плериксафора:

Кожные покровы:

Аппетит:

Стул:

Тип сепаратора, программа сбора:

Основные параметры афереза

V афереза скорость забора время афереза V продукта афереза

Инициально: _____

Изменения: _____

Финальные результаты:

Продолжительность (мин):

Обработано цельной крови (мл):

Обработано ОЦК:

Объем продукта афереза (мл):

Hb (г/л)

Ht (%)

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$)

TNC ($\times 10^9$)

CD34+ %

CD34+ ($\times 10^6$)

CD34+ ($\times 10^6/\text{кг}$)

CE2 (%)

Осложнения афереза:

Результат:

Доза CD34+ клеток достаточна? ДА НЕТ

Решение:

Удовлетворительный результат, случай завершён

Неудовлетворительный результат, мобилизация остановлена

Контроль на следующий день после последнего афереза:

Жалобы:

Температура тела:

Место инъекции плериксафора:

Кожные покровы:

Аппетит:

Стул:

ОАК:

WBC ($\times 10^6/\text{мл}$) PLT ($\times 10^6/\text{мл}$) Hb (г/л) Ht (%)

Мочевина

Креатинин

Увеличение печени нет да _____ см
(от края правой реберной дуги по среднеключичной линии, пальпаторно)

Увеличение селезенки нет да _____ см
(от края левой реберной дуги по среднеключичной линии, пальпаторно)