

2018-14-10

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	115487, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7-903-199-07-55 vbreder@yandex.ru glavvrach@ronc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Трансартериальная химиоэмболизация в сочетании с таргетной терапией сорафенибом, как метод понижения стадии (down-staging) гепатоцеллюлярного рака»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 30 больных 2018 год – 5 пациентов 2019 год – 12 пациентов 2020 год – 13 пациентов

Приложения:

1. Приложение 1: перечень услуг (медицинских вмешательств).
2. Приложение 2: перечень расходных материалов, медицинских препаратов.
3. Протокол клинической апробации на 16 стр.
4. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 стр.
5. Информированное согласие пациента на участие в клинической апробации.
6. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
член-корреспондент РАН, профессор И.С. Стишова



« 30 » января 2018 г.

2018 - 14 - 10

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

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод): «Трансартериальная химиоэмболизация в сочетании с таргетной терапией сорафенибом, как метод понижения стадии (down-staging) гепатоцеллюлярного рака».

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24. Тел: (499) 324-13-90.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему:

Стилиди Иван Сократович, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., и.о. директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

Долгушин Борис Иванович, академик РАМН, профессор, д.м.н., директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Лактионов Константин Константинович, профессор, д.м.н., заведующий отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Бредер Валерий Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

II. Обоснование клинического метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) стоит на пятом месте по заболеваемости в мире и на третьем по частоте смертности. Единственным методом излечения больных данным видом рака является трансплантация печени. Однако, несмотря на активное внедрение современных скрининговых программ в практическую медицину, разработку и внедрение оптимальных

критериев (например, "Миланских" или "Калифорнийских") ортотопической трансплантации, не более 20% пациентов на момент выявления могут иметь шанс на излечение. Примерно у 70% больных с впервые выявленным ГЦР диагностируется цирроз печени. Для этих пациентов в качестве терапии down-staging («понижения стадии») и «терапии ожидания» оправдано проведение трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), в сочетании с лекарственной терапией, показавшей высокую эффективность в проведенных за 2014-17 гг клинических исследованиях. Использование клинически обоснованного алгоритма отбора кандидатов на лечение, эффективность активной консервативной предоперационной терапии позволяет выделить группу пациентов, которым показано проведение радикального лечения - трансплантации печени, что значительно увеличивает вероятность излечения первично неоперабельных больных.

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

Внедрение в клиническую практику предлагаемого метода позволит оптимизировать диагностические и лечебные мероприятия у больных первично-неоперабельным локализованным раком печени, выбрать наилучших кандидатов для ортотопической трансплантации печени на основе терапевтической селекции для потенциально радикального лечения, что является клинически и экономически выгодным, учитывая длительность ожидания и сложность хирургического лечения (трансплантации), и последующего лечения и наблюдения.

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

Новизна метода заключается в клинической апробации комбинированного подхода в активном лечении первично-неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком в период ожидания трансплантации печени.

Кроме того, впервые в России будет проведен отбор пациентов с зарегистрированным ГЦР стадии BCLC A/B с потенциально возможной процедурой понижения стадии (down-staging) с целью достижения показаний (Калифорнийские критерии) к трансплантации печени.

7. Описание известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются:

Неэффективность проводимого лечения (прогрессирование опухолевого процесса),

Декомпенсация цирроза печени.

Токсические реакции на таргетную терапию сорафенибом

Пост-эмболизационный синдром после ТАХЭ

Клиническая апробация будет проведена с соблюдением этических принципов, на основе добровольного согласия и действующих нормативных

требованиях. Материалы клинической апробации будут одобрены Комитетом по этике до начала лечения.

Клиническая апробация будет проведена в соответствии с Протоколом, одобренным Комитетом по этике. Все поправки к Протоколу и Информации для пациента будут представляться в Комитет по этике для одобрения. Информированное согласие будет получено у предполагаемых участников апробации до его начала.

Информация для пациента будет содержать все сведения о планируемой клинической апробации. Права, безопасность, благополучие участников клинической апробации будут являться приоритетными, и превалировать над интересами науки и общества. Конфиденциальность информации о пациентах и результатах апробации будет соблюдена.

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

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
2. Fattovich G., et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 2004. 127 (5 Suppl 1): p. S35–50.
3. Michelotti G.A., Machado M.V., Diehl A.M. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013. 10(11): p. 656–65.
4. Ribero D., et al. Selection for resection of hepatocellular carcinoma and surgical strategy: indications for resection, evaluation of liver function, portal vein embolization, and resection. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(4): p. 986–92.
5. Prajapati H.J., et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol*, 2013. 24(4): p. 965–73.
6. Shim JH, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology*, 2012. 262 (2): p. 708–18.
7. Kim BK, et al., Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation. *Eur J Cancer*, 2013. 49(4): p. 826–34.
8. Choi J, et al. Clinical significance of the best response during repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*, 2014. 60(6): p. 1212–8.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP, и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: улучшение показателей выживаемости у больных гепатоцеллюлярным раком, BCLC A/B стадии, за счет увеличения числа излеченных больных.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Провести комплексное обследование пациента, включая оценку психологического состояния и комплаенса (правильности соблюдения больными рекомендаций врача).
2. Оценить переносимость ТАХЭ в сочетании с таргетной терапией локализованного ГЦР у больных с функциональными нарушениями печени на фоне цирроза.
3. Оценить непосредственную эффективность ТАХЭ и системного противоопухолевого лечения в периоде ожидания трансплантации.
4. Оценить результаты лечения на основании показателей общей и безрецидивной выживаемости.
5. Изучить иммунологический статус пациентов в динамике до и в процессе лечения
6. Определить индивидуальную тактику лечения в зависимости от распространенности опухолевого процесса и психологических особенностей больных.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В настоящее время опыт применения комплексного подхода к ведению пациентов, подлежащих трансплантации печени мал и неоднозначен. Данные литературы свидетельствуют о целесообразности выработки и соблюдении стратегии в ведении больных ГЦР стадии BCLC A/B, потенциально подходящих под расширенные критерии (Калифорнийские) трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке для понижения стадии до соответствующих критериев с целью проведения радикального лечения. Оба метода доказали свою эффективность и безопасность как в международных клинических исследованиях, так и на основании опыта ФГБУ "НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина" Минздрава России.

12. Описание дизайна клинической апробации.

12.1. Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

При оценке эффективности конечными точками являются выраженность объективного противоопухолевого эффекта, доля трансплантированных пациентов, время до прогрессирования и продолжительность жизни пациентов с ГЦР стадии BCLC A/B и циррозом по шкале Чайлд-Пью А-В.

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

В клиническую апробацию включаются больные ГЦР, не имеющие противопоказаний к неоадьювантному лечению (трансартериальная химиоэмболизация опухоли печени, лекарственная терапия) локализованного гепатоцеллюлярного рака и трансплантации печени (по расширенным критериям).

Планируемое количество пациентов – 30 человек. Включение пациентов - 2018 - 2020 годы.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

По результатам рутинного обследования и установления диагноза гепатоцеллюлярного рака будет проведено углубленное обследование для максимально точной оценки распространенности опухолевого процесса, степени выраженности функциональных нарушений печени и сопутствующей патологии. При подтверждении диагноза гепатоцеллюлярного рака (ГЦР, гистологическая верификация) стадии BCLC A или B (выше «Калифорнийских» критериев), пациенты будут обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме (хирург, трансплантолог, интервенционный радиолог, химиотерапевт, рентгенолог, морфолог и гепатолог). При подтверждении возможности проведения консервативного противоопухолевого лечения, и конверсии существующего опухолевого процесса под расширенные (т.н. "Калифорнийские") или стандартные (т.н. "Миланские") критерии трансплантации печени и возможности выполнения трансплантации пациенту будет предложено подписать информированное согласие на участие в протоколе клинической апробации.

Метод локального лечения - трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) опухоли печени будет сочетаться с системной терапией ГЦР (сорафениб). При положительной динамике опухолевых изменений в печени предусмотрены повторные локальные вмешательства на фоне системного лечения, проводимого до момента операции по трансплантации печени.

Пациенты с объективным эффектом будут находиться в листе ожидания трансплантации печени под наблюдением онколога и трансплантолога до трансплантации печени и далее пожизненно.

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

Планируемое количество пациентов: 30 человек.

Этап набора пациентов в исследование: предположительная продолжительность 2018 -2020 годы.

Этап последующего наблюдения для оценки эффективности: ориентировочная продолжительность периода наблюдения 2018-2025 гг.

Первичная конечная точка эффективности - частота объективного эффекта, доля трансплантированных пациентов, время до прогрессирования и продолжительность жизни пациентов с ГЦР стадии BCLC A/B и циррозом по шкале Чайлд-Пью А-В.

Вторичная конечная точка – контроль роста опухоли, комплаентность, переносимость и токсичность, оценка влияния проводимого лечения на течение фоновой патологии печени.

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 данного протокола.

- 1) Пол.
- 2) Возраст.
- 3) Рост, вес.
- 4) Объективный статус ECOG.
- 5) Стадия TNM, BCLC и распространенность заболевания.
- 6) Результаты лабораторных исследований.
- 7) Функциональные резервы печени, степень (де)компенсации цирроза печени.
- 8) Сопутствующие заболевания, степень выраженности, сопроводительная терапия.
- 9) Морфологический вид опухоли, морфологическая характеристика фоновой патологии печени.
- 10) Анамнез курения, потребления алкоголя.
- 11) Наличие хронического вирусного гепатита В, С, D, противовирусное лечение и его эффективность.
- 12) Фиброз/цирроз печени (фиброскан).
- 13) Методы, использующиеся в период ожидания трансплантации.
- 14) Длительность «ожидания» ортотопической трансплантации печени.
- 15) Оценка времени до прогрессирования и продолжительности жизни.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в данном методе лечения.

13. Критерии включения и пациентов.

1. Гистологически подтвержденный диагноз гепатоцеллюлярного рака.
2. Местно-распространенный гепатоцеллюлярный рак выше «Калифорнийских» критериев ортотопической трансплантации печени.
3. Возраст на момент подписания информированного согласия не более 70 лет (включительно).
4. Ожидаемая продолжительность жизни – 6 и более месяцев.
5. Цирроз печени (по шкале Чайлд-Пью А/В 5-7 баллов)
6. До любых процедур скрининга необходимо получить письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.
7. Желание и способность посещать запланированные методы лечения, выполнять план лечения, лабораторные анализы и другие процедуры исследования.

14. Критерии не включения пациентов.

Соответствующие критериям отбора для этого исследования больные не должны соответствовать ни одному из следующих критериев:

1. Другие злокачественные новообразования, кроме излеченного рака *in situ*, или базалиомы кожи в настоящее время, другие злокачественные солидные опухоли в анамнезе, которые были диагностированы или потребовали терапии в течение последних 3 лет.
2. Состояние больного по шкале ECOG, равное 2 баллам и более, по шкале Карновского – ниже 60%.
3. Тромбоз ствола воротной вены
4. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии в анамнезе
5. Острая язва желудка, 12-перстной кишки
6. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение менее 3 месяцев;
7. Активный гепатит В и/или С.
8. Алкоголизм
9. Состояние после (менее 3 мес) острого желудочного кровотечения.
10. Другие тяжелые, острые или хронические соматические заболевания (включая инсулин-зависимый сахарный диабет, распространенный атеросклероз, ИБС) или психические состояния или лабораторные отклонения, которые, по мнению Исследователя, способны повысить риск участия в исследовании или нарушить интерпретацию результатов исследования.
11. Низкий комплаенс – нарушение режима (или отказ) больных от терапии в связи с ожидаемыми побочными действиями или осложнениями.

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения метода), а также процедуры, определяющие:

- а) когда и как исключать пациентов из применения метода:

- при прогрессировании опухолевого процесса: рост внутривнутрипеченочных узлов, появление новых опухолевых узлов в печени или внепеченочных метастазов;

- декомпенсации цирроза, развитию осложнений цирроза печени (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода/желудка, энцефалопатия, асцит-перитонит, гепато-ренальный синдром);

- отказ пациента от участия в исследовании, отзыв информированного согласия

б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам:

- сведения о последующем лечении: непосредственная эффективность, время до прогрессирования, общая выживаемость.

в) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинического применения метода:

- исключенные по прогрессированию: последующее лечение согласно принятым рекомендациям и стандартам лечения ГЦР;

- исключенные по осложнениям цирроза печени.

Пациенты имеют право в любое время отозвать свое согласие и прекратить участие в процедурах без ущерба для дальнейшего лечения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинического применения метода.

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Профиль: стационарный, амбулаторный.

Условия: плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Медицинские услуги, необходимые для проведения лечения одного больного.

(Перечень прилагается. Приложение 1).

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

(Перечень прилагается. Приложение 2).

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Частота объективного эффекта ТАХЭ и системной терапии, доля трансплантированных, время до прогрессирования, общая выживаемость.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Контроль роста опухоли, комплаентность, оценка влияния проводимого лечения на течение фоновой патологии печени, спектр и частота осложнений, качество жизни больных на лечении в период ожидания трансплантации.

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

Наблюдение за больными, включенными в протокол клинической апробации метода, проводится в течение 6 лет. Пациент наблюдается каждые 6 месяцев в течение всего срока динамического мониторинга в рамках стандартной клинической практики.

VIII. Статистика

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

Первичные конечные точки апробации - время до прогрессирования заболевания и продолжительность жизни больных будут анализироваться на основании данных из полной популяции по методу Kaplan-Meier. Медиана времени до прогрессирования и продолжительности жизни с 95% доверительным интервалом будет представлена по группам. Для оценки отношения рисков, а также 95% доверительного интервала будет использоваться регрессионная модель Cox с учетом факторов стратификации. Контроль роста опухоли и объективный эффект лечения будут оценены в соответствии с общепринятыми критериями mRECIST оценки ответа опухоли печени на лечение.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.

Планируемое количество пациентов 30 человек для down-staging определено на основании данных деятельности отделения клинических биотехнологий в 2013-2017 годах в сотрудничестве с отделением научно-консультативным и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту при выполнении государственного задания, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;

- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат:

- затраты на коммунальные услуги;

- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;

- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;

- затраты на приобретение услуг связи;

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

Для расчета норматива затрат на оказание единицы государственной услуги используются следующие методы:

1. Нормативный – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в

оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.

2. Структурный – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации.

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения, и реабилитации.

Наименование затрат		Сумма (тыс.руб.)
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	265,360
2.	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	1 150,849
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4.	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	260,678
4.1	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	106,144
Итого		1 676,887

Исследование проводится с участием 2 заведующих отделений, 2 старших медсестер, 1 рентгенолога, 1 врача УЗ-диагностики, 1 операционной сестры, 3 палатных медсестёр, 1 радиолога, 2 ведущих научных сотрудников, 3 старших научных сотрудников, 2 научных сотрудников, 2 врачей онкологов, 1 патологоанатома, 1 лаборанта, 2 санитарок.

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
член-корреспондент РАН, профессор И.С. Стиблин



" 30 " января 2018 г.

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

Идентификационный номер №

Дата _____

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет и обработку персональных данных авторов

«.....».....2018 г.

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Трансартериальная химиоэмболизация в сочетании с таргетной терапией сорафенибом, как метод понижения стадии (down-staging) гепатоцеллюлярного рака» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
член-корреспондент РАН, профессор И.С. Стрелица



« 30 » января 2018 г.

Приложение №1

Перечень услуг (медицинских вмешательств).

Код услуги	Услуга	Кратность применения
V01.027.04	Консультации профессора, д.м.н.	2
V01.027.03	Консультации с.н.с., к.м.н.	4
V01.069.01	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста первичный (амбулаторный)	4
V01.069.03	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста (приемный покой)	2
V06.027.01	Общая палата (одно место) (в день)	20
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	3
650,00	Введение лекарственных средств внутривенное	6
A11.02.002	Введение лекарственных средств внутримышечное	10
A11.12.003.002	Введение лекарственных средств внутривенное: инфузия (капельница)	10
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	6
A11.14.001	Чрезкожная биопсия печени (с расходным материалом)	1
V03.016.03	Общий (клинический) анализ крови развернутый	6
V03.016.06	Анализ мочи общий	2
V03.016.17	Коагулограмма расширенная (фибриноген, протромбин, агрегация тромбоцитов, А4ТВ, этаноловый тест)	2
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	2
V03.016.07	Комплекс исследований для оценки степени печеночно-клеточной недостаточности	2
A09.05.023.001	Исследование уровня глюкозы в крови (автоматический анализатор)	6
A09.05.017.001	Исследование уровня мочевины в крови (автоматический анализатор)	6
A09.05.018.001	Исследование уровня мочевой кислоты в крови (автоматический анализатор)	6
A09.05.020.001	Исследование уровня креатинина в крови (автоматический анализатор)	6
A09.05.021.001	Исследование уровня общего билирубина в	6

	крови (автоматический анализатор)	
A09.05.022.001	Исследование уровня свободного (прямого) билирубина в крови (автоматический анализатор)	6
A09.05.010.001	Исследование уровня общего белка в крови (автоматический анализатор)	6
A09.05.011.001	Исследование уровня альбумина в крови (автоматический анализатор)	6
A09.05.042.001	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови АЛТ (автоматический анализатор)	6
A09.05.041.001	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови АСТ (автоматический анализатор)	6
A09.05.039.001	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови ЛДГ (автоматический анализатор)	6
A09.05.044.001	Исследование уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови гамма-ГТ (автоматический анализатор)	6
A09.05.046.001	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови ЩФ (автоматический анализатор)	6
A09.05.077.001	Исследование уровня ферритина в крови (автоматический анализатор)	2
A09.05.185.001	Исследование уровня изоферментов панкреатической альфа-амилазы в сыворотке/плазме крови (автоматический анализатор)	2
A09.05.009.001	Исследование уровня С-реактивного белка в крови (автоматический анализатор)	2
V03.016.14	Исследование уровня электролитов и метаболитов крови	2
A09.05.091	Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови АФП	6
A09.05.229	Исследование уровня опухолеассоциированных антигенов в крови СА19.9	6
A09.05.201	Исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови РЭА	6
A08.14.002.004	Цитологическое исследование тканей печени: 4 стекла	1
A08.31.007.007	Гистологическое исследование биопсийного материала (от 6 до 10 кусочков)	2
A08.31.012.002	Иммуногистохимическое исследование препарата опухолевой ткани (парафиновые срезы)	2
A05.10.001	ЭКГ стандартная	2
A05.10.005	Расшифровка, интерпретация ЭКГ данных	2
A04.10.002	Эхо-КГ	1
A06.09.008	Рентгенография органов грудной клетки	2

A06.09.006.001	Компьютерная томография органов грудной клетки	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	1
A04.31.003	Сцинтиграфия костей скелета	1
A04.14.003	Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, желчного пузыря, внутрпечено-чных желчных протоков комплексные	4
A04.15.002	УЗИ поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоков	4
A04.31.006	УЗИ брюшной полости	2
A04.06.001	УЗИ селезенки	2
A04.12.002	УЗИ вен верхних и нижних конечностей	1
A04.31.010	Ультразвуковая навигация при биопсии глубоко расположенных органов	1
A05.31.004.001	МРТ брюшной полости с в/в введением контрастного препарата	3
A05.31.003	Оценка динамики опухолевого процесса по данным рентгенологического архива	2
A16.14.010	Артериальная химиэмболизация сосудов при злокачественных новообразованиях печени	2
B01.069.02.001	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста	4
B01.069.02.002	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста, повторный	6

Приложение №2

Перечень используемых биологических материалов, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке.

Расчет на одного пациента на весь курс лечения.

Расходные материалы:

№	Наименование	Усредненная кратность применения
1	Игла пункционная для ангиографии (18G – 7.5см)	2
2	Интродьюсер для артериального доступа	2
3	Металлические проводники 0,38	2
4	Катетер для диагностической ангиографии	2
5	Пункционная биопсийная игла с биопсийным пистолетом	2
6	Проводник прямой/изогнутый гидрофильный	2
7	Микрокатетеры	2
8	Микропроводники	2
9	Пистолет биопсийный полуавтоматический, диаметр 18G (длина больше 10см)	2
10	Халаты хирургические одноразовые	8
11	Перчатки	3,5
12	Простыня операционная стерильная	2
13	Простыня операционная нестерильная	2
14	Катетер венозный периферический - №5, №18	3,8
15	Катетер центральный венозный	1,9
16	Система для внутривенных инфузий	18,5
17	Шприцы одноразовые 5 мл	30
18	Шприцы одноразовые 10 мл	30
19	Шприцы одноразовые 20 мл	20
20	Микросферы со специальным покрытием (300-500 мкм)	2
21	Рентгеноконтрастное вещество (Йогексол)	2
22	Гепатотропное МР-контрастное вещество (Гадоксетовая кислота)	2
23	Липидолультрафлюид (ампулы по 10 мл)	2

Лекарственные препараты:

№	Международное непатентованное название	Кратность применения / сутки	Частота назначения	ОДД	ОКД	Фактически введено флаконов/упаковок
1	Дексаметазон	1	0,5	4 мг	40 мг	1 уп
2	Ондансетрон	1	0,5	8 мг	80 мг	2 уп
3	Дифенгидрамин	1	0,5	0,01 г	0,1 г	1 уп
4	Кеторолак	1	0,5	30мг	300 мг	1 уп
5	Метоклопрамид	1	0,25	60 мг	180 мг	1 уп
6	Флуконазол	1	0,25	200 мг	2000 мг	10 фл
7	Трамадол	2	1,0	4,0 мл	40,0 мл	2 уп
8	Доксорубин	1	2,0	100 мг	200 мг	8 фл
9	Цефоперазон + Сульбактам	2	0,25	4,0 гр	40,0 гр	20 фл
10	Лидокаин	1	0,25	80 мг	160 мг	1 уп
11	Сорафениб	2	3,0	800 мг /4 таб	336 таб	3 уп
12	Альбумин	1	0,5	100 мл	600 мл	6 фл
13	Урсодезокси-холиевая кислота	3	2,0	750 мг/ 3таб	400 таб	4 уп
14	Рифаксимин	3	1,0	600 мг/ 3 таб	56 таб	3 уп

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство
«Трансартериальная химиоэмболизация в сочетании с таргетной терапией сорафенибом,
как метод понижения стадии (down-staging) гепатоцеллюлярного рака»

Я _____
« ____ » _____ рождения, зарегистрированный по адресу _____

даю информированное добровольное согласие на следующие виды медицинских вмешательств:

- 1) Опрос, в том числе выявление жалоб, сбор анамнеза;
- 2) Осмотр, в том числе пальпация, перкуссия, аускультация, риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия, вагинальное исследование (для женщин), ректальное исследование;
- 3) Антропометрические исследования;
- 4) Термометрия;
- 5) Тонометрия;
- 6) Неинвазивные исследования органа зрения и зрительных функций;
- 7) Неинвазивные исследования органа слуха и слуховых функций;
- 8) Исследование функций нервной системы (чувствительной и двигательной сферы);
- 9) Лабораторные методы обследования, в том числе клинические, биохимические, бактериологические, вирусологические, иммунологические;
- 10) функциональные методы обследования, в том числе электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, суточное мониторирование электрокардиограммы, спирография, пневмотахометрия, пикфлоуметрия, рэоэнцефалография, электроэнцефалография;
- 11) Рентгенологические методы обследования, в том числе флюорография (для лиц старше 15 лет) и рентгенография, ультразвуковые исследования, доплерографические исследования;
- 12) Введение лекарственных препаратов по назначению врача, в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрикочно, внутрь;
- 13) Медицинский массаж;
- 14) Лечебная физкультура;
- 15) Операция по переливанию крови и ее компонентов;
- 16) Хирургическое вмешательство и анестезию;
- 17) Химиоэмболизацию печени
- 18) Химиотерапию
- 19) Лучевую терапию
- 20) Аутологичную трансплантацию гемопоэтических клеток

для получения мною медико-санитарной помощи в: Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Медицинским работником _____

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст.6724; 2012, N 26, ст.3442, 3446).

Сведения о выбранных мною лицах, которым в соответствии с пунктом 5 части 3 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" может быть передана информация о состоянии моего здоровья:

(Ф.И.О. гражданина, контактный телефон)

(подпись)

(Ф.И.О. гражданина)

(подпись)

(Ф.И.О. медицинского работника)

" _____ "

(дата оформления)

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода «Трансартериальная химиоэмболизация в сочетании с таргетной терапией сорафенибом, как метод понижения стадии (down-staging) гепатоцеллюлярного рака».

А	Информация о пациенте	
1	Номер истории болезни	
2	ФИО	
3	Возраст	
4	Пол	
5	Индекс массы тела	
6	Класс цирроза по шкале Чайлд-Пью (на момент осмотра)	
7	Неопухолевая патология печени (цирроз/вирусный гепатит/стеатогепатит)	
8	Противовирусная терапия да/нет, препараты, эффект	
9	Стадия ГЦР по BCLC (на момент начала лечения)	
10	Стадия ГЦР по BCLC (на момент трансплантации печени)	
11	Стадия по TNM (до начала лечения)	T N M
12	Локализация опухоли	
13	Показатель АФП до лечения	
14	Дата ТАХЭ-1	
15	Характеристика ТАХЭ-1	
16	Осложнения ТАХЭ-1 (да/нет/вид)	
17	Дата ТАХЭ-2	
18	Характеристика ТАХЭ-2	
19	Осложнения 2 ТАХЭ-2 (да/нет/вид)	
20	Дата ТАХЭ-3	
21	Характеристика ТАХЭ-3	
22	Осложнения 3 ТАХЭ-3 (да/нет/вид)	
23	Показатель АФП после лечения	
24	Дата начала таргетной терапии	
25	Дата окончания таргетной терапии	
26	Доза таргетной терапии (в сутки)	
27	Токсичность 1 курса лекарственной терапии (с указанием вида и степени) Да / нет	

28	Токсичность 2 курса лекарственной терапии (с указанием вида и степени) Да / нет	
29	Токсичность 3 курса лекарственной терапии (с указанием вида и степени) Да/нет	
30	Результат противоопухолевого лечения до трансплантации печени:	
	стабилизация	
	частичный эффект	
	прогрессирование	
31	Трансплантация печени	
	дата	
	Название центра	
32	Посттрансплантационные осложнения (да/нет)	
	Послеоперационная (исследование эксплантата) стадия ГЦР	
	pTNM	
33	BCLC	
	Лекарственный патоморфоз, степень	
	Иммуносупрессивная терапия после трансплантации препарат, доза	
34	Результат лечения:	
	Прогрессирование ГЦР да/нет/дата (каждые 6 месяцев)	
	Лечение после прогрессирования ГЦР да/нет/дата/вид лечения/эффективность/дата прогрессии	
	Смерть да/нет/дата/причина	