

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола внедрения метода в клиническую практику.	«Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д.10
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(484) 399-30-25, 394-43-06, факс: (495) 956-14-40, (484) 399-30-52; mrrc@mrrc.obninsk.ru (484) 399-32-59
4.	Название предлагаемого для клинического внедрения метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Радиоэмболизация печени у больных холангиоцеллюлярным раком cT3–4, cN0-1, M0, (МКБ 10 – C22.1) в сравнении с системной терапией»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинического внедрения.	2024 г. - 20 больных; 2025 г. - 20 больных; 2026 г. - 20 больных; Итого: 60 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинического внедрения метода на 29 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации метода на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
- 4.

**Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Акад. РАН, РАО, проф.**



А.Д. Каприн

**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
«Радиоэмболизация печени у больных холангиоцеллюлярным раком
сТЗ-4, сN0-1, M0, (МКБ 10 – C22.1) в сравнении с системной терапией»**

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть.

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод) №
«Радиоэмболизация печени у больных холангиоцеллюлярным раком сТЗ-4, сN0-1, M0, (МКБ 10 – C22.1) в сравнении с системной терапией».

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – Протокол КА).

Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10.

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

Каприн Андрей Дмитриевич, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Иванов Сергей Анатольевич, Директор МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Кучеров Валерий Владимирович, Заведующий отделением РХМДЛ МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

5. Аннотация метода

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Оценить эффективность и безопасность радиоэмболизации печени в сравнении с системной терапией у больных холангиоцеллюлярным раком сT3–4, сN0-1, M0.
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	C 22.1 Рак внутрисосудистого желчного протока
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	От 18 лет вне зависимости от половой принадлежности
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Радиоэмболизация – относительно новый метод внутрисосудистой терапии, заключающийся во внутриартериальном селективном введении стеклянных или резиновых микросфер, содержащих радионуклид. Микросферы локализуются в пределах сосудистой сети опухолей и обеспечивают облучение окружающей ткани новообразований. В проведенных в Европе и США исследованиях было показано, что радиоэмболизации печени в лечении больных с холангиоцеллюлярным раком позволяет увеличить как частоту объективного ответа, так и выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	<ul style="list-style-type: none">• плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	<ul style="list-style-type: none">• специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в рамках клинической апробации
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	<ul style="list-style-type: none">• Стационарно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Системная терапия по схеме GemCis/GemOx
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с	От 18 лет вне зависимости от половой принадлежности

применением метода, предложенного для сравнительного анализа	
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 КА)	<p>В настоящий момент согласно клиническим рекомендациями Минздрава России основным методом лечения больных при поздних стадиях рака билиарного тракта (Стадии IIIa-IVa, T3-4N0-1M0) является системная терапия по схеме GemCis/GemOx. Вид помощи: Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь.</p> <p>Форма оказания помощи: плановая.</p> <p>Условия оказания помощи: стационарно.</p> <p>Преимуществом системной терапии по схеме GemCis/GemOx является ее доступность и легкая переносимость.</p> <p>Недостатками являются низкие показатели выживаемости.</p>

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Первичный рак печени и рак билиарного тракта – холангиоцеллюлярный рак (ХЦР), рак желчного пузыря и желчных протоков - редкие злокачественные опухоли. В структуре заболеваемости и смертности опухоли оцениваются совместно. В Российской Федерации ежегодно ХЦР регистрируется порядка у 3,5 тыс. больных, и примерно столько же регистрируется летальных исходов. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХЦР чаще мужчин	[1]
Заболеваемость в РФ (по заболеванию (состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	6,1 на 100 тысяч населения	[1]
Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках	отсутствуют	

клинической апробации, на 100 тыс. населения		
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	отсутствуют	
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	отсутствуют	
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	Химиоэмболизация, системная химиотерапия, таргетная терапия	[2]
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации	Особая актуальность проблемы холангиоцеллюлярного рака, кроме увеличения роста заболеваемости, связана с неудовлетворительными результатами и плохой выживаемостью после проведенного лечения. Общая 5-летняя выживаемость даже после радикально проведенного хирургического вмешательства, по данным различных авторов, обычно не превышает 20—40%. После системной химиотерапии эти показатели ниже в 2-3 раза.	[1, 4, 7, 8]
Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты	Результатом внедрения предлагаемого метода будет являться снижение длительности пребывания пациента в круглосуточном стационаре, повышения эффективности лечения больных за счет увеличения времени до прогрессирования, увеличения числа больных переходящих в резектабельные формы, увеличения числа излечиваемых больных для достижения клинических, экономических и социальных выгод.	

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	«Радиоэмболизация печени у больных холангиоцеллюлярным раком cT3–4, cN0-1, M0, (МКБ 10 – C22.1) в сравнении с системной терапией»	
Страна-разработчик метода	США	[3]
История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации	<p>Первая публикация по радиоэмболизации печени была сделана в 1964 году Н.Asakura.</p> <p>Лучевая терапия при злокачественных опухолях печени применяется с 1960-х годов. Однако использование внешнего облучения приводит к высокому риску поражения здоровой ткани печени.</p> <p>Первая публикация о внутриартериальной радиоэмболизации печени стеклянными микросферами, содержащими иттрий-90 (90Y) является работа I. Ariel и G. Pack, опубликованная в 1967 г.</p> <p>В 2004 г. FDA (Food and Drug Administration) США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер 90Y (Theraspheres, MDS Nordion, Канада). В Россия до недавнего времени радиоэмболизация не применялась.</p> <p>В 2018 году МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России было начато производство Российских микросфер, содержащих радионуклид 90Y и начата работа по внедрению их в рутинную клиническую практику.</p>	[2]
Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).	<p>По состоянию на сегодняшний день аналогичные исследования проводятся в различных странах мира.</p> <p>Радиоэмболизация печени при ХЦР рекомендована группой NCCN (США), ESMO (Европа) для пациенток с нерезектабельными раками внутривенного желчного протока на поздних стадиях (Стадии IIIa-IVa, T3-4N0-1M0).</p>	[4, 5, 6, 7, 8]

Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	<ul style="list-style-type: none"> • сокращение длительности оказания медицинской помощи • повышение эффективности использования коечного фонда • повышение эффективности лечения • повышение удовлетворённости пациента качеством оказания медицинской помощи 	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	повышение риска ранних и поздних осложнений (низкий риск с учетом имеющихся данных международных клинических исследований)	[4]

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений [4]

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Постэмболизационный синдром	Легкая	Слабость, боль в области живота, тошнота	50%	0-24 часа после операции	Физикальные исследования, УЗИ
Гематома в области пункции	Легкая	Формирование гематомы в области пункции	30%	-24 часа после операции	Физикальные исследования, УЗИ
Ложная аневризма бедренной артерии	Легкая	Формирование ложной аневризмы бедренной артерии	5%	-24 часа после операции	Физикальные исследования, УЗИ
Диссекция артерии	Легкая	Диссекция артерии проводником или катетером	5%	-24 часа после операции	Физикальные исследования, УЗИ
Диарея	Средняя, тяжелая	Учащенная дефекация	5%	На любом из этапов системной химиотерапии	Физикальные исследования
Нейтропения	Средняя, тяжелая	Число нейтрофилов ниже 1500 в миллилитре крови	48%	На любом из этапов системной химиотерапии	Исследования крови

Фебрильная нейтропения	Тяжелая	Число нейтрофилов ниже 500 в миллилитре крови	2%	На любом из этапов системной химиотерапии	Исследования крови
Периферическая полинейропатия	Средняя, тяжелая	Поражение периферических нервов	35%	На любом из этапов системной химиотерапии	Физикальные исследования

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. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.

2. Радиоэмболизация печени: исторические очерки и первые отечественные результаты / А. Д. Каприн, С. А. Иванов, В. В. Кучеров [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10. – № 5. – С. 5-12. – DOI 10.17116/onkolog2021100515.

3. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, Newman SB, Benson A 3rd, Omary RA, Salem R. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2119-28. doi: 10.1002/cncr.23818. PMID: 18759346.

4. Schartz DA, Porter M, Schartz E, Kallas J, Gupta A, Butani D, Cantos A. Transarterial Yttrium-90 Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2022 Jun;33(6):679-686. doi: 10.1016/j.jvir.2022.02.016. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35219834.

5. Levy A, Rivera S. 1-week hypofractionated adjuvant whole-breast radiotherapy: towards a new standard? *Lancet*. 2020;395(10237):1588-1589. doi:10.1016/S0140-6736(20)30978-8 IF 79.321.

6. Wu X, Heller M, Lokken RP, Fidelman N, Lam A. Socioeconomic and Survival Analysis of Radioembolization in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score Adjusted Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2023 Jan 21:S1051-0443(23)00027-1. doi: 10.1016/j.jvir.2023.01.014. Epub ahead of print. PMID: 36693521.

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers. 2.2018. National Comprehensive Cancer Network. Fort Washington, PA [Update: Jun 2018; Accessed: Sep 2018.

8. A. Vogel, J. Bridgewater, J. Edeline, R.K. Kelley, H.J. Klumpen, D. Malka, J.N. Primrose, L. Rimassa, A. Stenzinger, J.W. Valle, M. Ducreux. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2022/

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Отсутствуют

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: Практическое применение ранее разработанного за рубежом, но не применявшегося до настоящего времени в Российской Федерации, метода радиоэмболизации печени у пациентов с холангиоцеллюлярным раком для подтверждения его клинико-экономической эффективности.

Задачи:

1. Сравнить безопасность метода радиоэмболизации печени с системной химиотерапией по схеме GemCis/GemOx по показателям развития ранних (до 3-х месяцев) и поздних (>6 месяцев) гематологических и гепатологических осложнений.
2. Сравнить клиническую эффективность метода радиоэмболизации печени с системной химиотерапией по схеме GemCis/GemOx по показателям локального контроля.
3. Сравнить экономическую эффективность метода радиоэмболизации печени с системной химиотерапией по схеме GemCis/GemOx по показателям финансовых затрат.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Холангиокарцинома (ХЦР) представляет собой рак, происходящий из эпителиальной выстилки билиарного дерева и составляет около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта, занимает второе место среди первичных опухолей печени после гепатоцеллюлярного рака. Эпидемиология ХЦР неоднородна, заболеваемость с каждым годом растет, а 5-летняя выживаемость составляет всего 10%.

В настоящее время хирургическая резекция - единственный радикальный вариант лечения ХЦР. Однако, по сравнению с другими злокачественными новообразованиями печени и желчевыводящих путей ХЦР обычно ассоциируется с более низкой резектабельностью и излечимостью, так как лишь единичные больные подходят на лечебную резекцию. Основу для терапевтического лечения большинства пациентов с ХЦР cT3-4, cN0-1, M0 составляют схемы на основе цисплатина, гемцитабина. Исследования, посвященные стандартным схемам системной химиотерапии GemCis (Гемцитабин 1000 мг / м² в / в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг / м² в / в в 1 и 8-й дни, каждые 3 нед) или GemOx (Гемцитабин 1000 мг / м² в / в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 100 мг / м² в / в 2-часовая инфузия во 2-й день, каждые 3 нед), демонстрируют низкую эффективность: частичный ответ наблюдается от 0 до 9%, а медиана выживаемости составляет от 2 до 12 мес.

Между тем, как было показано во многих исследованиях, применение радиоэмболизации печени позволяет значительно улучшить локальный контроль и, соответственно, повысить эффективность лечения у данной категории больных. В частности, метаанализ, опубликованный в 2022 году Schartz D.A. и соавт., и в который было включено двадцать одно исследование с подробным описанием 921 пациента показал, что частота объективных ответов составила 82,3% (95% доверительный интервал (ДИ)); в 11% случаев пациенты были переведены в категорию хирургически резектабельных (95% ДИ); частота ответа на онкомаркер СА19-9 составила 67,2% (95% ДИ), с момента радиоэмболизации медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,8 месяца (95% ДИ), а медиана общей выживаемости составила 12,7 месяца (95% ДИ); средние общие показатели выживаемости составили 84% через 3 месяца, 69% через 6 месяцев, 47% через

12 месяцев, 31% через 18 месяцев, 30% через 24 месяца, 21% через 30 месяцев и 5% через 36 месяцев (SD, 7%).

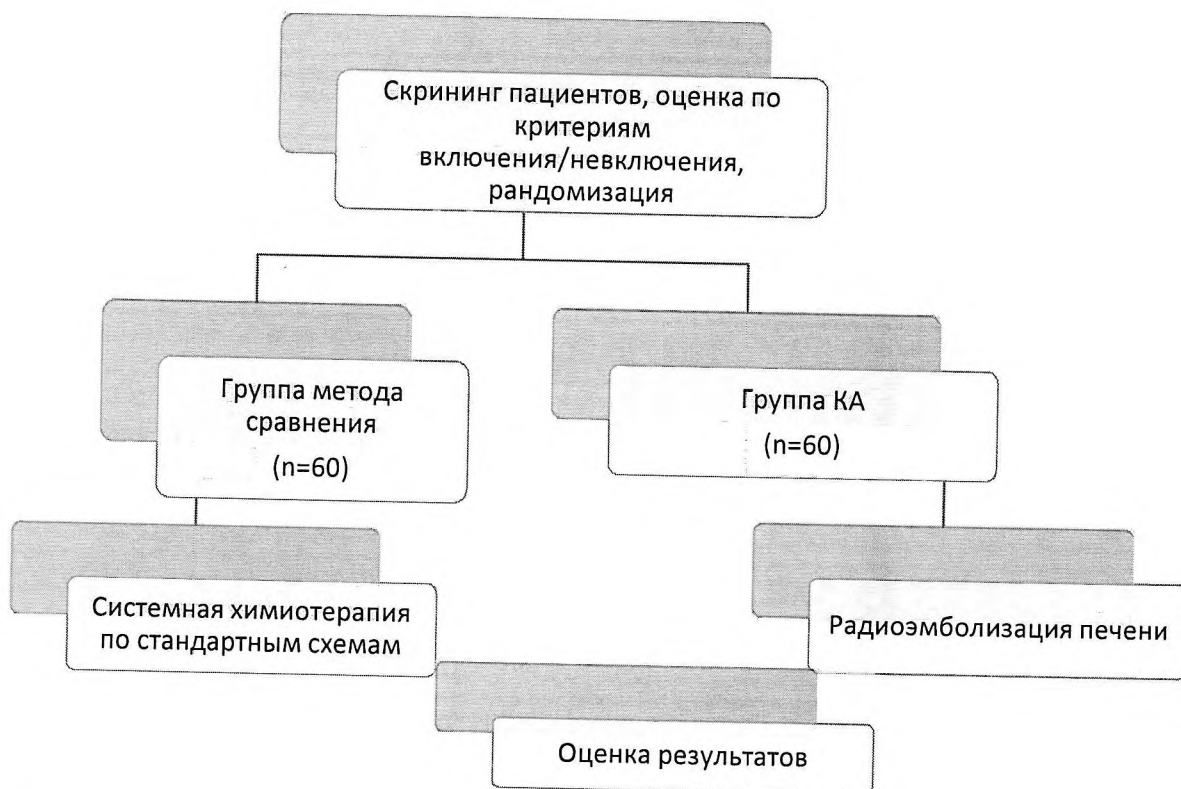
В России радиоэмболизация печени до недавнего времени была недоступна. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации разработал и внедрил стеклянные микросферы, содержащие радионуклид иттрий-90. В МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2019 года выполняется радиоэмболизация отечественными сферами больным с опухолями печени. Применение радиоэмболизации печени у больных с холангиокарциномой, представляется актуальными, так как это поможет улучшить локальный контроль над опухолью, и как следствие улучшить показатели выживаемости.

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

№	Параметр
Основной исследуемый параметр:	
1.1	Частота объективных ответов
Дополнительные исследуемые параметры:	
2.1	Частота и степень выраженности ранних послеоперационных осложнений
2.2	Частота и степень выраженности поздних послеоперационных осложнений

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



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению:

В протокол клинической апробации планируется включить 60 пациентов с верифицированным холангиоцеллюлярным раком, отвечающих критериям включения и невключения.

Радиоэмболизация печени будет включать следующие этапы:

1-ый этап. На первом этапе проводят предварительное обследование и планирование, включая следующее исследования:

- Лабораторные исследования
- Проведение КТ (оценка объема опухоли, объема печени и наличия внепеченочных заболеваний);
- Процедура ангиографии (исследование сосудистой структуры печени, оценка перфузии крови через воротную вену, введение катетера) и селективное введение макроагрегатов альбумина (МАО), меченных технецием ^{99m}Tc ;
- ОФЭКТ/КТ с помощью макроагрегатов альбумина (МАО), меченных радиофармпрепаратом (РФП) технецием ^{99m}Tc (определение шунтирования микросфер из печеночной артерии в общую кровеносную систему).

На основе полученных изображений (ОФЭКТ/КТ) и результатах оценки шунтирования микросфер в легкие и органы желудочно-кишечного тракта будет планироваться необходимая активность препарата (доза облучения).

Для расчета требуемой активности удобно воспользоваться следующим соотношением:

$$A[\text{ГБк}] = \frac{D_{\text{обл}}[\text{Гр}] \times m_{\text{обл}}[\text{кг}]}{49,38} \quad (1)$$

Где: A – активность микроисточников в ГБк, $D_{\text{обл}}$ – требуемая доза облучения в Гр, $m_{\text{обл}}$ – масса облучаемого объема в кг.

Объем облучаемого объема печени и соответствующая ему масса определяются с помощью КТ сканирования. После того, как определена требуемая доза облучения на основе соотношения (1) рассчитывают требуемую на дату введения микроисточников активность.

В случае наличия допустимого уровня шунтирования микроисточников в легкие, для определения соотношения между требуемой дозой облучения и активностью микроисточников, необходимо воспользоваться следующим соотношением:

$$D_{\text{обл}}[\text{Гр}] = \frac{A[\text{ГБк}] \times 49,38 \times (1 - LS)}{m_{\text{обл}}[\text{кг}]} \quad (2)$$

Где LS – показывает уровень шунтирования микроисфер в легкие.

Требуемую дозу облучения (в Гр) определяет лечащий врач, в зависимости от соотношения между здоровой и опухолевой ткани в облучаемом объеме. Активность микроисточников рассчитывается на дату имплантации.

2-ой этап. После того как будет определена требуемая активность микроисфер, будет выполнен второй этап процедуры радиоэмболизации, в процессе которого будут осуществляться введение микроисфер и оценка дозы облучения (пост-дозиметрия):

- Процедура ангиографии (оценка сосудистой структуры печени, введение катетера);
- Введение микроисфер ^{90}Y ;
- Оценка дозы облучения по результатам измерения тормозного излучения (ОФЭКТ/КТ).

Через 3 месяца после проведенной радиоэмболизации печени будет проводиться контрольная КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием с оценкой ответа очагов на проведенное лечение по критериям RECIST 1.1. При прогрессировании процесса пациент исключается из протокола и продолжает терапию согласно клиническим рекомендациям.

Общее состояние больного по шкале ECOG оценивается перед началом каждого последующего курса лечения. При ECOG-3 проводится корригирующая терапия до перевода пациента в ECOG-2 и возобновляется лечение по протоколу. При стойком ECOG-3 и ECOG-4 пациент исключается из протокола и продолжает терапию согласно клиническим рекомендациям.

Гематологическая токсичность оценивается после радиоэмболизации печени по критериям NCI CTCAE v5.0. При 3 степени токсичности проводится корригирующая терапия до нормализации показателей крови и возобновляется лечение по протоколу. При невозможности коррекции показателей крови пациент исключается из протокола и продолжает терапию согласно клиническим рекомендациям.

Гепатотоксичность оценивается после радиоэмболизации печени по шкале NCCN (Национальный институт изучения рака, США). При 3 степени токсичности проводится корректирующая терапия до нормализации показателей крови и возобновляется лечение по протоколу. При невозможности коррекции показателей крови пациент исключается из протокола и продолжает терапию согласно клиническим рекомендациям.

После завершения протокола клинической апробации пациенты продолжают лечение согласно показаниям и клиническим рекомендациям.

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

Периоды клинической апробации:

- до госпитальный (включает в себя комплексное обследование пациента перед проведением лечения)
- стационарный (выполнение радиоэмболизации печени);
- послеоперационный период – сбор катанеза через 3, 6, 9, 12 месяцев;
- сбор и обработка полученных данных.

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.

- объективный ответ по RECIST 1.1;
- состояние больного по шкале ECOG;
- гематологическая токсичность по критериям NCI CTCAE v5.0.;
- гепатотоксичность по шкале NCCN.

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	Рак внутриспеченочного желчного протока
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C22.1
Пол пациентов	Мужчины и женщины
Возраст пациентов	Старше 18-ти лет на момент лечения
Другие дополнительные сведения	1) Гистологически подтвержденный холангиоцеллюлярный рак; 2) Объем пораженной ткани печени не более 70% по данным КТ-волуметрии; 3) Шунтирование макроагрегатов альбумина в легкие <10% по данным планарной сцинтиграфии или ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ;

	<p>4) Состояние больного по шкале ECOG<2, по шкале Карновского – ниже 60%;</p> <p>5) Уровень Гемоглобина 100г/л, Уровень лейкоцитов в периферической крови >4x10⁹/л, Уровень тромбоцитов в периферической крови >80x10⁹/л; Уровень сывороточного билирубина < 25 ммоль/л;</p> <p>6) Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА</p>
--	--

14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерии невключения пациентов
1.	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания.
2.	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту.
3.	Лица, страдающих психическими расстройствами.
4.	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5.	Возраст более 70 лет с инвазивным заболеванием pT1 G1 / 2 ER + ve / HER2-ve pN0 M0.

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1.	Отзыв информированного согласия	постоянно
2.	Острая токсичность > G4 и выше	постоянно
3.	Прогрессирование заболевания на фоне лечения	постоянно

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 медицинской помощи – Плановая

Условия оказания медицинской помощи – Стационарно

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)
 Медицинские услуги необходимые для лечения одного больного

№	Код МУ	Наименование услуги	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Цель назначения
1. Догоспитальный этап					
1.1. Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста					
1.	V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врачом-онкологом первичный	1	1	Обследование перед проведением лечения
1.2. Лабораторные методы исследования					
1.	A12.05.007.002	Определение группы крови, резус-принадлежности, антител к эритроцитам + фенотип крови (D, Cc, E, Kell)	1	1	Обследование перед проведением лечения
2.	A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	2	1	Обследование перед проведением лечения
3.	A26.06.048.001	Определение антигена вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	2	1	Обследование перед проведением лечения
4.	A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови (чувствительн. 0.01 нг/мл)	2	1	Обследование перед проведением лечения
1.3. Инструментальные методы исследования					
1.	A06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	1	1	Обследование перед проведением лечения
2.	A06.30.005.006	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением	1	1	Обследование перед проведением лечения, оценка результатов лечения
3.	A04.12.002.	Ультразвуковая доплерография вен верхних и нижних конечностей	1	1	Обследование перед проведением лечения
Госпитальный этап					
2.1. Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста					
1.	V01.043.006	Ежедневный осмотр врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению с наблюдением и уходом	1	1	Проведение радиоэмболизации печени

		среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара			
2.	B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	1	Проведение радиоэмболизации печени
3.	B05.058.014	Койко-день в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения	3	1	Проведение радиоэмболизации печени
2.2. Медикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации					
1.	A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	6	1	Симптоматическая терапия
2.	A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	6	1	Симптоматическая терапия
3.	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	6	1	Оценка гематологической токсичности
2.3. Лабораторные методы исследования					
1.	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	2	1	Оценка гематологической токсичности
2.	B03.016.006	Анализ мочи общий	2	1	Оценка работы почек
3.	B03.016.004.002	Анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, билирубин, щ.ф., АЛТ, АСТ, амилаза, холестерин, глюкоза, железо)	2	1	Оценка гематологической токсичности, гепатотоксичности
4.	B03.016.17	Коагулограмма	2	1	Оценка гематологической токсичности, гепатотоксичности
2.4. Инструментальные методы исследования					
1.	A05.10.005	Расшифровка, интерпретация ЭКГ данных	1	1	Обследование перед проведением лечения
2.	A06.12.012	Брюшная аортография	2	1	Обследование перед проведением лечения
3.	A06.12.044	Ангиография чревного ствола и его ветвей	2	1	Обследование перед проведением лечения
2.4. Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения					
1.	A16.12.051.006	Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей (без	2	1	Обследование перед проведением лечения,

		учета стоимости эмболизирующих агентов и специализированного инструментария)			радиоэмболизация печени
2.	A11.12.001	Катетеризация подключичных и других центральных вен	3	1	Симптоматическая, корректирующая терапия
3. Визит 1- 3 мес.					
3.1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния					
3.1.1. Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста					
1.	B01.043.006	Прием (осмотр, консультация) врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	1	1	Оценка ECOG статуса
2.	B01.005.003	Прием (осмотр, консультация) врачом-онкологом	1	1	Оценка ECOG статуса
3.1.2. Инструментальные методы исследования					
1.	A06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	1	1	Оценка результатов лечения по RECIST 1.1
2.	A06.30.005.002	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением	1	1	Оценка результатов лечения по RECIST 1.1
4. Визит 2- 6 мес.					
4.1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния					
4.1.1. Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста					
1.	B01.043.006	Прием (осмотр, консультация) врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	1	1	Оценка ECOG статуса
2.	B01.005.003	Прием (осмотр, консультация) врачом-онкологом	1	1	Оценка ECOG статуса
4.1.2. Инструментальные методы исследования					
1.	A06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	1	1	Оценка результатов лечения по RECIST 1.1
2.	A06.30.005.002	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением	1	1	Оценка результатов лечения по RECIST 1.1

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения.

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Госпитальный этап									
1.	Омепразол	per os	20,00	1	28 дней	1120,0	1	мг	с целью профилактики радиоассоциированной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки
2.	Дексаметазон	в/вен	8	1	10 дней	80,0	1	мг	профилактика побочных эффектов
3.	Ондансетрон	в/вен	8	1	10 дней	80,0	1	мл	профилактика побочных эффектов
4.	Метоклопрамид	per os	10	1	5 дней	50,0	1	мг	с целью лечения тошноты, ассоциированной гепатотоксичностью в период полного распада иттрия-90
5.	Трамадол	в/м	2	1	10 дней	200,0	1	мл	при болевом синдроме
6.	Хлоропирамин	в/м	20	1	34 дня	680,0	1	мг	профилактика побочных эффектов
7.	Йобитридол	в/артер	300	1	2	600	1	мл	проведение радиоэмболизации печени

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания:

- отсутствуют

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

И иное

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
1.	Игла для ангиографии, одноразового использования	2	проведение радиоэмболизации печени
2.	Интродьюсер для ввода медицинских инструментов при сердечно-сосудистых заболеваниях, неуправляемый	2	проведение радиоэмболизации печени
3.	Проводник для доступа к периферическим сосудам, ручной	2	проведение радиоэмболизации печени
4.	Катетер ангиографический, одноразового использования	2	проведение радиоэмболизации печени
5.	Проводник для доступа к периферическим сосудам, ручной	2	проведение радиоэмболизации печени
6.	Катетер ангиографический, одноразового использования	2	проведение радиоэмболизации печени
7.	Проводник для доступа к коронарным/периферическим сосудам, одноразового использования	2	проведение радиоэмболизации печени
8.	Халат операционный, одноразового использования	8	проведение радиоэмболизации печени
9.	Перчатки хирургические из латекса гевеи, неопудренные	8	проведение радиоэмболизации печени
10.	Набор белья для осмотра/хирургических процедур, стерильный, одноразового использования	2	проведение радиоэмболизации печени
11.	Катетер для периферических сосудов	2	проведение радиоэмболизации печени
12.	Набор базовый для внутривенных вливаний	10	проведение радиоэмболизации печени
13.	Шприц общего назначения, одноразового использования	30	проведение радиоэмболизации печени
14.	Шприц общего назначения, одноразового использования	30	проведение радиоэмболизации печени
15.	Шприц общего назначения, одноразового использования	30	проведение радиоэмболизации печени
16.	Спираль для эмболизации сосудов вне головного мозга	3	проведение радиоэмболизации печени

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
17.	Заглушка/заплата для закрытия бедренной артерии, из коллагена	1	проведение радиоэмболизации печени
18.	Микроисточники радиоактивного излучения на основе радионуклида иттрия-90	1	проведение радиоэмболизации печени

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

№	Наименование первичного критерия эффективности
1.	Частота объективных ответов

20. Перечень критериев дополнительной ценности

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Частота и степень выраженности ранних послеоперационных осложнений
2.	Частота и степень выраженности поздних послеоперационных осложнений

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Достижение стабилизации, полного или частичного ответа по критериям RECIST1.1 в большем проценте случаев по сравнению с группой сравнения	КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием	Через 3 и 6 месяцев после начала лечения
2.	Общее состояние больного по шкале ECOG	Опрос	До начала лечения, через 3 дня, через 3 и 6 месяцев после начала лечения
3.	Гематологическая токсичность	Лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма)	До начала лечения, через 3 дня, через 3 и 6 месяцев после начала лечения
4.	Гепатотоксичность	Лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма)	До начала лечения, через 3 дня, через 3 и 6 месяцев после начала лечения

VIII. Статистика

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

Для сравнения частоты осложнений, непосредственных онкологических результатов (регрессия опухоли), будут использоваться критерий χ^2 и точный метод Фишера.

Анализ выживаемости будет проводиться по методу Каплан – Мейер. Для сравнения кривых выживаемости будет использоваться критерий log-rank или критерий χ^2 . Для оценки зависимости выживаемости от ряда прогностических факторов будет применяться регрессионная модель Кокса. Результаты будут считаться значимыми при $p < 0,05$.

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.

Статистическая гипотеза: Достижение объективного ответа по критериям RECIST1.1 в группе клинической апробации – 70 %, в группе сравнения – 40 % при уровне значимости (альфа) – 5%. Расчетное количество пациентов в каждой группе – 60.

Для доказательства наличия различия (уровень значимости $\alpha=5\%$) в результатах лечения (основной критерий – объективный ответ по критериям RECIST1.1) между экспериментальной и контрольной группами (достижение результата 95%) необходимо общее число пациентов не менее 120 человек. При данной выборке (по 60 человек в каждой группе) будет 95%-ная вероятность обнаружения, как значимого на уровне 5%, снижения показателя первичного исхода с 70% в контрольной группе до 50% в экспериментальной группе.

Расчет произведен по формуле: $n = f(\alpha, \beta) \times [\pi_s \times (100 - \pi_s) + \pi_e \times (100 - \pi_e)] / (\pi_s - \pi_e - d)^2$, где π_s и π_e истинный процент «успеха» в исследуемой и контрольной группах, а $f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$, Φ^{-1} кумулятивная функция распределения стандартизованного нормального отклонения.

Источник: Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome superiority trial. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/> [Accessed Tue Feb 08 2022].

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА.

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту произведен в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Для расчета используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения (стационарного и амбулаторного).

При этом финансовые затраты определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и затрат на общехозяйственные нужды.

К затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, относятся:

- затраты на оплату труда и начисления на выплате по оплате труда основного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи

одному пациенту по протоколу клинической апробации, которые рассчитываются в соответствии с установленной штатной численностью и системой оплаты труда, исходя из необходимого количества работников по профессиональным квалификационным группам должностей, а также локальным нормативным актам учреждения;

- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации (лекарственные средства, медицинские изделия, продукты питания).
- иные затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

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

- коммунальные расходы;
- транспортные расходы;
- услуги связи;
- заработная плата и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации (административно-управленческий, административно-хозяйственный, вспомогательный и иной персонал). Также в стоимость данных затрат включены заработная плата и начисления на оплату труда научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт, сбору информации, оценке данных по клинической эффективности апробации;
- прочие общехозяйственные нужды.

Норматив финансовых затрат формируется только для основной группы пациентов, участвующих в исполнении протокола клинической апробации.

Затраты на пациентов, проходящих лечение по методу сравнения в расчет, не входят и подлежат финансированию за счет средств, выделяемых учреждению Главным распорядителем бюджетных средств на текущее финансирование.

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):

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения	Стоимость МУ	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1. Догоспитальный этап							
1.1. Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста							
1	B01.027.00 1	Прием (осмотр, консультация) врачом-	1,00	1,00	2 301,13	2 301,13	Расчет стоимости

		онкологом первичный					
1.2. Лабораторные методы исследования							
1	A12.05.005	Определение группы крови	1,00	1,00	571,33	571,33	Расчет стоимо сти
2	A12.05.006	Определениерезу с- принадлежности	1,00	1,00	511,51	511,51	Расчет стоимо сти
3	A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	2,00	1,00	981,79	1 963,58	Расчет стоимо сти
4	A26.06.049 .001	Определение антигена вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	2,00	1,00	754,25	1 508,50	Расчет стоимо сти
5	A26.06.036 .001	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови (чувствительн. 0.01 нг/мл)	2,00	1,00	683,49	1 366,98	Расчет стоимо сти
1.3. Инструментальные методы исследования							
1	A06.09.005 .001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	1,00	1,00	2 964,21	2 964,21	Расчет стоимо сти
2	A06.30.005 .002	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением	1,00	1,00	7 505,75	7 505,75	Расчет стоимо сти

3	A04.12.002	Ультразвуковая доплерография вен верхних и нижних конечностей	1,00	1,00	7 950,18	7 950,18	Расчет стоимости
2. Госпитальный этап							
Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением							
2.1. Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста							
1	B01.043.00 6	Прием (осмотр, консультация) врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	1,00	1,00	2 301,13	2 301,13	Расчет стоимости
2	B01.005.00 3	Прием (осмотр, консультация) врачом-онкологом	1,00	1,00	2 301,13	2 301,13	Расчет стоимости
3	B05.058.01 4	Койко-день в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения	3,00	1,00	7 399,25	22 197,75	Расчет стоимости
2.2. Медикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации							
1	A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	6,00	1,00	949,96	5 699,76	Расчет стоимости
2	A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	6,00	1,00	187,00	1 122,00	Расчет стоимости
3	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	3,00	1,00	281,86	845,58	Расчет стоимости
2.3. Лабораторные методы исследования							
1	B03.016.00 3	Общий (клинический) анализ крови развернутый	2,00	1,00	725,22	1 450,44	Расчет стоимости

2	V03.016.00 6	Анализ мочи общий	2,00	1,00	480,72	961,44	Расчет стоимо сти
3	V03.016.00 4.002	Анализ крови биохимический общетерапевтиче ский (мочевина, креатинин, билирубин, щ.ф., АЛТ, АСТ, амилаза, холестерин, глюкоза, железо)	2,00	1,00	1 282,67	2 565,34	Расчет стоимо сти
4	V03.016.17	Коагулограмма	2,00	1,00	1 098,68	2 197,36	Расчет стоимо сти
2.4. Инструментальные методы исследования							
1	A05.10.005	Расшифровка, интерпретация ЭКГ данных	1,00	1,00	549,88	549,88	Расчет стоимо сти
2	A06.12.012	Брюшная аортография	2,00	1,00	24 701,81	49 403,62	Расчет стоимо сти
3	A06.12.044	Ангиография чревного ствола и его ветвей	2,00	1,00	24 693,11	49 386,22	Расчет стоимо сти
2.4. Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения							
1	A16.12.051 .006	Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразова ниях печени и желчевыводящих путей (без учета стоимости эмболизирующих агентов и специализирован ного инструментария)	2,00	1,00	25 159,14	50 318,28	Расчет стоимо сти
2	A11.12.001	Катетеризация подключичных и других центральных вен	3,00	1,00	3 737,15	11 211,45	Расчет стоимо сти

3. Визит 1- 3 мес.							
3.1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния							
3.1.1. Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста							
1	V01.043.00 6	Прием (осмотр, консультация) врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	1,00	1,00	2 301,13	2 301,13	Расчет стоимости
2	V01.005.00 3	Прием (осмотр, консультация) врачом-онкологом	1,00	1,00	2 301,13	2 301,13	Расчет стоимости
3.1.2. Инструментальные методы исследования							
1	A06.09.005 .001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	1,00	1,00	2 964,21	2 964,21	Расчет стоимости
2	A06.30.005 .002	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением	1,00	1,00	7 505,75	7 505,75	Расчет стоимости
4. Визит 1- 6 мес.							
4.1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния							
4.1.1. Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста							
1	V01.043.00 6	Прием (осмотр, консультация) врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	1,00	1,00	2 301,13	2 301,13	Расчет стоимости
2	V01.005.00 3	Прием (осмотр, консультация)	1,00	1,00	2 301,13	2 301,13	Расчет стоимости

		врачом-онкологом					
4.1.2. Инструментальные методы исследования							
1	A06.09.005 .001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	1,00	1,00	2 964,21	2 964,21	Расчет стоимости
2	A06.30.005 .002	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением	1,00	1,00	7 505,75	7 505,75	Расчет стоимости
ИТОГО						259 298,99	
Лекарственные препараты, расходные материалы:						716044 ,24	
ВСЕГО:						975343 ,23	

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке:

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Стоимость 1 дозы/гр./млг/мл, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, шт.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частоты предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
Госпитальный этап							
1	Омепразол	0,69	1120,00	772,8	1,00	772,8	Цены по заключенным контрактам в 2022-2023 г.
2	Дексаметазон	2,42	80,00	193,60	1,00	193,60	
3	Ондансетрон	4,06	80,00	325,00	1,00	325,00	

4	Метоклопрамид	1,01	50,00	50,5	1,00	50,5	(данные аптеки МРНЦ)
5	Трамадол	0,20	200,00	39,60	1,00	39,60	
6	Хлоропирамин	20,92	680,00	14 225,60	1,00	14 225,60	
7	Йобитридол	42,07	600,00	25 242,00	1,00	25 242,00	
				40849,1			

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 представления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1.	Игла для ангиографии, одноразового использования	457,25	2,00	1,00	914,50	0337400000722000482
2.	Интродьюсер для ввода медицинских инструментов при сердечно-сосудистых заболеваниях, неуправляемый	2083,25	2,00	1,00	4 166,50	0337400000722000482
3.	Проводник для доступа к периферическим сосудам, ручной	9073,95	2,00	1,00	18 147,90	0337400000722000482
4	Катетер ангиографический, одноразового использования	2183,95	2,00	1,00	4 367,90	0337400000722000482
5.	Проводник для доступа к периферическим сосудам, ручной	9073,95	2,00	1,00	18 147,90	0337400000722000482
6.	Катетер ангиографический, одноразового использования	2183,95	2,00	1,00	4 367,90	0337400000722000482

7.	Проводник для доступа к коронарным/периферическим сосудам, одноразового использования	9455,00	2,00	1,00	18 910,00	03374000007220004 82
8.	Халат операционный, одноразового использования	68,43	8,00	1,00	547,44	03374000007220002 16
9.	Перчатки хирургические из латекса гевеи, неопудренные	118,00	8,00	1,00	944,00	03374000007220009 73
10.	Набор белья для осмотра/хирургических процедур, стерильный, одноразового использования	3117,53	2,00	1,00	6 235,06	03374000007220004 75
11	Катетер для периферических сосудов	78,59	2,00	1,00	157,18	03374000007220003 96
12.	Набор базовый для внутривенных вливаний	39,00	10,00	1,00	390,00	03374000007220009 39
13.	Шприц общего назначения, одноразового использования	6,71	30,00	1,00	201,30	03374000007220002 02
14.	Шприц общего назначения, одноразового использования	6,82	30,00	1,00	204,60	03374000007220002 02
15.	Шприц общего назначения, одноразового использования	9,68	30,00	1,00	290,40	03374000007220002 02
16.	Спираль для эмболизации сосудов вне головного мозга	12287,41	3,00	1,00	36 862,23	03374000007220004 74
17.	Заглушка/заплата для закрытия бедренной артерии, из коллагена	10340,33	1,00	1,00	10 340,33	03374000007220005 24

18.	Микроисточники радиоактивного излучения на основе радионуклида иттрия-90	550000,0 0	1,00	1,00	550 000,00	337 400 000 722 000 000
		ВСЕГО:			675 195,14	

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

- отсутствует;

– виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

–иное:

- отсутствует

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

№ п/п	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	92,48
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	817,65
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
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)	65,20

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	18,50
	Итого:	975,3

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Акад. РАН, РАО, проф.

Дата

М.П.



А.Д. Каприн

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках протокола клинической апробации «Радиоэмболизация печени у больных холангиоцеллюлярным раком cT3–4, cN0-1, M0, (МКБ 10 – C22.1) в сравнении с системной терапией»

№	Информация о пациенте	
1	ФИО	
2	Номер амбулаторной карты	
3	Пол	
4	Дата рождения	
5	Дата подписания информированного согласия	
6	Контактные данные	
7	Индекс массы тела	
8	Анамнез заболевания	
9	Объективный статус и данные инструментальных методов исследования до лечения	<p>ECOG -</p> <p>КТ: <u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет: <u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u> <u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность – Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу – Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости</u> – <u>Органы брюшной полости</u> – метастазы – да / нет: <u>Асцит</u> – да / нет:</p>

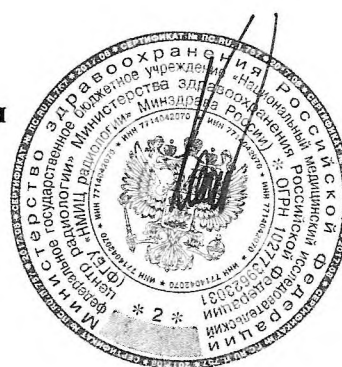
10	Данные лабораторных методов исследования до лечения	<p>Общий анализ крови:</p> <p>Биохимический анализ крови:</p> <p>Коагулограмма:</p>
11	Диагноз	<p>Стадия TNM:</p> <p>Гистология:</p>
12	Объективный статус и данные инструментальных методов исследования после радиоэмболизации правой доли печени и 4 курсов химиотаргетной терапии	<p>ECOG -</p> <p>КТ:</p> <p><u>Органы брюшной полости:</u></p> <p><u>Печень:</u></p> <p>Количество очагов –</p> <p>Размеры –</p> <p>Локализация –</p> <p>Плотность –</p> <p>Кровоснабжение из –</p> <p>Плотность в нативную фазу –</p> <p>Плотность в артериальную фазу –</p> <p>Плотность в венозную фазу –</p> <p><u>Лимфатические узлы органов брюшной полости</u></p> <p>–</p> <p><u>Органы брюшной полости</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Асцит</u> – да / нет:</p> <p>RECIST 1.1 (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p>
13	Данные лабораторных методов исследования после радиоэмболизации правой доли печени и 4 курсов химиотаргетной терапии	<p>Общий анализ крови:</p> <p>Биохимический анализ крови:</p> <p>Коагулограмма:</p> <p>Степень гематологической токсичности по критериям NCI CTCAE v5.0.:</p> <p>Степень гепатотоксичности по шкале NCCN:</p>

14	Объективный статус и данные лабораторных методов исследования после радиоэмболизации левой доли печени и 8 курсов химиотаргетной терапии	<p>ECOG -</p> <p>КТ: <u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность – Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу – Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости</u> –</p> <p><u>Органы брюшной полости</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Асцит</u> – да / нет:</p> <p>RECIST 1.1 (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p>
15	Данные лабораторных методов исследования после радиоэмболизации левой доли печени и 8 курсов химиотаргетной терапии	<p>Общий анализ крови:</p> <p>Биохимический анализ крови:</p> <p>Коагулограмма:</p> <p>Степень гематологической токсичности по критериям NCI CTCAE v5.0.:</p> <p>Степень гепатотоксичности по шкале NCCN:</p>
16	Исключение из протокола	<p>Причина:</p> <p>Дата:</p>
17	Прогрессирование заболевания да (дата) / нет	
18	Смерть да (дата) / нет	

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации «Радиоэмболизация печени у больных холангиоцеллюлярным раком сТЗ–4, сN0-1, M0, (МКБ 10 – C22.1) в сравнении с системной терапией» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Акад. РАН, РАО, проф.



А.Д. Каприн