

2016-18-2

Форма

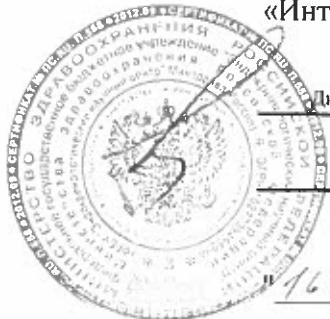
**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической аprobации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической аprobации	ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, Дм.Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(499) 124 43 00 Факс (495) 718 05 22 E-mail: dedov@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоидтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической аprobации	20

Приложение:

1. Протокол клинической аprobации на 22 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической аprobации на 37 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической аprobации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



Директор ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России  
академик И.И. Дедов

(должность, ф.и.о., подпись)

"16" февраля 2016 г.

# **Протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный №\_\_\_\_\_

Дата\_\_\_\_\_

## **I. Паспортная часть**

**1. Название предлагаемого к проведению клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).**

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее протокол клинической аprobации).**

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11

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

Мельниченко Галина Афанасьевна, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ, академик РАН;

Румянцев Павел Олегович, зав.отделом радионуклидной диагностики и терапии, заместитель директора ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ, д.м.н.

## **II. Обоснование клинической апробации метода**

### **4. Аннотация метода.**

Заболеваемость раком щитовидной железы в РФ составляет 6,1 случаев на 100 тыс. населения в год и увеличивается в год в среднем на 3,5%. В 92-95% случаев регистрируются дифференцированные карциномы (папиллярный и фолликулярный тип), которые чаще всего сохраняют способность накопления йода. Однако у 5-15 % пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы первично или в процессе лечения выявляется полная или частичная резистентность к терапии радиоактивным йодом, что значительно ухудшает прогноз, медиана выживаемости в данной группе больных резко снижена и составляет в среднем 3-3,5 года против 14-15 лет в группе пациентов с радиоийодчувствительных метастазов. [Durante C, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006].

Применение традиционных методов противоопухолевой терапии (химиотерапия, дистанционная лучевая терапия) при радиоийодрезистентном дифференцированный рак щитовидной железы не являются эффективным и в сочетании с выраженным побочными нежелательными явлениями эффектами признаны нецелесообразными в данной когорте больных.

Единственным эффективным методом лечения для данной группы пациентов является таргетная терапия мультикиназными ингибиторами, препарата доказали свою эффективность в многоцентровых трехфазных рандомизированных клинических испытаниях (в которых принимала участие РФ) и зарегистрированы в РФ.

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

Ежегодно в РФ выявляется около 350-400 случаев дифференцированный рак щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. Единственным эффективным методом лечения данной группы пациентов является терапия мультикиназными ингибиторами и альтернативы ей во всем

мире не существует. [Brose M, et al. BMC Cancer - 2011]

Выявление резистентности к радиоидтерапии дифференцированного рака щитовидной железы и своевременное назначение терапии мультикиназными ингибиторами снижает риск прогрессирования опухоли, положительно отражаясь на безрецидивной выживаемости. Ранее обнаружение резистентности к радиоидтерапии позволит избежать заведомо неэффективного и небезопасного лечения (повторной радиоидтерапии, химиотерапии, дистанционной лучевой терапии), значимо снизить сроки госпитализации и временной нетрудоспособности, снизит инвалидизацию пациентов,

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

Применение мультикиназных ингибиторов является новаторским методом лечения для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоидтерапии.

*Преимущество терапии мультикиназными ингибиторами у данной категории больных:*

- увеличение время жизни без прогрессирования;
- снижение частоты опухоль-специфических жизнеугрожающих осложнений;
- улучшение качества жизни пациентов;
- снижение длительности госпитализации, сроков нетрудоспособности. Альтернативных методов лечения, обладающих противоопухолевой эффективностью в данной группе больных на сегодняшний день, не существует.

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

В большинстве случаев терапия мультикиназными ингибиторами удовлетворительно переносится пациентами, нежелательные явления прогнозируемые и поддаются коррекции.

По данным международного многоцентрового плацебо-контролируемого клинического исследования DECISION III, фазы при терапии мультикиназными ингибиторами чаще отмечались следующие нежелательные явления: ладонно-подошвенная кожная реакция (ладонно-подошвенная эритродизестезия) (76%), диарея (69%), общая слабость (50%), кожная сыпь (50%), снижение веса (47%), артериальная гипертензия (41%), гипокальциемия (19%).

Разработка и обучение пациентов навыкам самоконтроля, регулярный врачебный контроль общего состояния пациента, проведение специфических лабораторных тестов в процессе терапии, позволяет предотвратить или минимизировать появление нежелательных явлений путем своевременной титрации дозы препаратов мультикиназной терапии и назначения специфической терапии.

**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. Brose M, et al. BMC Cancer - 2011 Vol.11- P.349
2. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., de la Fouchardiere C., Pacini F., Paschke R., Shong Y.K., et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014;384:319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9 IF: 1,01
3. Cesar A Perez, Belisario A Arango and Edgardo S Santos - Biologics – 2012 - Vol. 6 – P. 257–265.
4. David S. Cooper, Gerard M. Doherty/ Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos,
5. Durante C, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006- Vol. 91 P. 2892–2899
6. Fallahi P., Ferrari S.M., Santini F., Corrado A., Materazzi G., Ulisse S., Miccoli P., Antonelli A. Sorafenib and thyroid cancer. BioDrugs. 2013;27:615–628. doi: 10.1007/s40259-013-0049-y. IF: 2.989
7. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A., Puttaswamy K., Redlinger M., Ransone K., Mandel S.J., Flaherty K.T., Loevner L.A., O'Dwyer P.J., et al.

- Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:4714–4719. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3279. IF: 3.081
- 8. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer: a review of 91 patients. *Cancer* 1988 – Vol. 61 P.1-6
  - 9. Kapp LL<sup>1</sup>, Манкоф Д.А. , Гуларт BH , Eaton KD , Kapel PT , , Martins RG . - Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. - 2011
  - 10. McFarland DC<sup>1</sup>, Misiukiewicz KJ<sup>2</sup>. Sorafenib in radioactive iodine-refractory well-differentiated metastatic thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2014 Jul 15;7:1291-9. doi: 10.2147/OTT.S49430. eCollection 2014. IF: 2.311
  - 11. Nikiforov Y. *Mod Pathol* - 2008 Vol.21 – P. 37-43.
  - 12. Sarlis N. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* - 2001 – Vol.1-P. 103-115
  - 13. Schlumberger M, et al. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007 – Vol. 3 P.260-263
  - 14. Schneider T.C., Abdulrahman R.M., Corssmit E.P., Morreau H., Smit J.W., Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: Final results of a phase II trial. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;167:643–650. doi: 10.1530/EJE-12-0405. IF: 4.503
  - 15. Sherman S.I., Jarzab B., Cabanillas M.E., Licitra L.F., Pacini F., Martins R., Robinson B., Ball D., McCaffrey J., Shah M.H., et al. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC); Proceedings of the ASCO Annual Meeting; Chicago, IL, USA. 30 May–3 June 2008. IF: 3.50
  - 16. Strumberg D. Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment. *Drugs Today (Barc.)* 2005;41:773–784. doi: 10.1358/dot.2005.41.12.937959. IF: 1.0
  - 17. Strumberg D., Clark J.W., Awada A., Moore M.J., Richly H., Hendlisz A., Hirte H.W., Eder J.P., Lenz H.J., Schwartz B. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: A review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist*. 2007;12:426–437. doi: 10.1634/theoncologist.12-4-426. IF: 4.54
  - 18. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup, 2010
  - 19. Wang H, et al. *Ann Surg Onco* - 2007 – Vol. 14 – P.3011-3018.

20. Worden F<sup>1</sup>. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Ther Adv Med Oncol. 2014 Nov;6(6):267-79. doi: 10.1177/1758834014548188. IF: 8.650
21. Xing M. Endocr Relat Cancer - 2005 – Vol.12 – P. 245-262.
22. Yun KJ<sup>1</sup>, Kim W<sup>1</sup>, Kim EH<sup>1</sup>, Kim MH<sup>1</sup>, Lim DJ<sup>1</sup>, Kang MI<sup>1</sup>, Cha BY<sup>1</sup>. Accelerated disease progression after discontinuation of sorafenib in a patient with metastatic papillary thyroid cancer. Endocrinol Metab (Seoul). 2014, 388-93. doi: 10.3803/EnM.2014.29.3.388. IF: 6.31
23. Каприн А.Д., Старинский В.В, Петрова Г.В., Злокачественные новообразования в Российской Федерации в 2013 году (заболеваемость и смертность), г.Москва 2015 г.
24. П.И. Гарбузов Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология – Изд. Бином - 2011 г. С. 302-304
25. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы современные подходы к диагностике и лечению –М: Изд.группа П.И, Дроздовский Б.Я., Родичев А.А., Тимохина О.В., Подольхова Н.В. – Практическая онкология - Т. 8 - № 1 – 2007 С.45

#### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода**

Настоящее клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, разрешением локального этического комитета, стандартами GCP и другими необходимым нормативными требованиями, одобрено локальным этическим комитетом.

Всем пациентам будет подробно разъяснены особенности терапии мультикиназными ингибиторами, возможные нежелательные явления; будет проведено обучение методам профилактики и купирования нежелательных явлений.

#### **III. Цели и задачи клинической аprobации**

#### **10. Детальное описание целей и задач клинической аprobации.**

Целью клинической аprobации является внедрение терапии мультикиназными ингибиторами у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, получение практического опыта по ее эффективности и переносимости.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ выживаемости без прогрессирования у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, на фоне терапии мультикиназными ингибиторами и вне ее применения;
2. Выявить факторы риска и предикторы развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата; сформировать алгоритмы профилактики и купирования нежелательных явлений; составить руководство для пациентов по навыкам самоконтроля;
3. Провести статистическую оценку экономической эффективности терапии мультикиназными ингибиторами у пациентов данной группы.

**IV. Дизайн клинической апробации**

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

Эффективность и безопасность применения терапии мультикиназными ингибиторами у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, доказана проведением ряда клинических испытаний.

В 2013 г. было завершено международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы DECISION, результаты которого были представлены 2 июня 2013 года на пленарном заседании 49-ой ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в Чикаго, штат Иллинойс (США) (Тезис № 4).

По результатам DECISION терапия мультикиназными ингибиторами достоверно увеличивала выживаемость без прогрессирования (ВБП) в сравнении с плацебо ( $OP = 0,587$  [95% достоверный интервал, 0,454-0,758];  $p <0,0001$ ), наблюдалось сокращение смертности у пациентов, получавших мультикиназный ингибитор, на 41% в сравнении с пациентами, получавшими плацебо.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,8 месяцев в группе пациентов, получавших мультикиназный ингибитор, в сравнении с 5,8 месяцами в группе пациентов, получавших плацебо. Первичной конечной точкой данного исследования являлась выживаемость без прогрессирования в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.0).

**12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

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

*Основные параметры:*

- Компьютерная томография (КТ) 4-х зон: шеи, грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства; при необходимости костей скелета: исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами и через 6 месяцев, оценка в соответствие с критериями RECIST;
- Исследование уровня онкомаркеров: тиреоглобулин (ТГ), антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ), ракового эмбрионального антигена (РЭА), цитокератина 17, сурга 21-1: исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами и через 6 месяцев;

*Дополнительные параметры:*

- Тиреотропный гормон (ТТГ) – исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами, ежемесячно на фоне терапии мультикиназными ингибиторами;
- Биохимический анализ крови: ЛДГ (лагкватдегидрогеназа), АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), билирубин общий и прямой, ГГТП (гаммаглутаматтрансфераза), креатинин, кальций общий, калий/натрий – исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами, ежемесячно на фоне терапии мультикиназными ингибиторами;

- Коагулограмма – исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами, ежемесячно на фоне терапии мультикиназными ингибиторами;
- Общий (клинический) анализ крови – исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами, ежемесячно на фоне терапии мультикиназными ингибиторами;
- Общий анализ мочи – исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами, ежемесячно на фоне терапии мультикиназными ингибиторами;
- Электрокардиограмма (ЭКГ) – исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами, ежемесячно на фоне терапии мультикиназными ингибиторами;
- Оценка качества жизни по специализированной шкале и по системе SF-26, оценка боли по шкале NIS, оценка качества жизни по EORTC, EQ\_5D\_5L, функционального статуса по ECOG — исходно до начала терапии мультикиназными ингибиторами, ежемесячно на фоне терапии мультикиназными ингибиторами.

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

Планируемый срок клинической аprobации 2016-2017 гг. В течение 6 месяцев пациенты получают терапию мультикиназными ингибиторами.

На этапе скрининга планируется провести набор пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, с резистентностью к радиоидтерапии, подтвержденной прогрессией заболевания в соответствии с критериями RECIST.

**Визит 1:** Проведение лабораторных и инструментальных исследований (клинический, биохимический, гормональный (тиреотропный гормон) анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, электрокардиограмма), кон-

сультация эндокринолога, кардиолога, радиолога, онколога, патоморфолога (оценка гистологического типа опухоли). Назначение терапии мультикиназными ингибиторами.

**Визиты 2-6** (ежемесячные визиты на фоне приема терапии мультикиназными ингибиторами). С целью оценки переносимости терапии будет проведен контроль показателей клинического, биохимического, гормонального (тиреотропный гормон) анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, электрокардиограмма, консультация эндокринолога, онколога, кардиолога.

**Визит 7** (заключительный) - через 6 месяцев от начала приема мультикиназными ингибиторами.

Для оценки эффективности будет проведен контроль динамики метастатического поражения в соответствии с критериями RECIST с помощью проведения компьютерной томографии 4-х зон (шеи, грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства), контроль онкомаркеров (тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину, раковый эмбриональный антиген, цитокератин 17 cyfra 21-1). Для оценки переносимости терапии будет проведен контроль показателей общего (клинического), биохимического, гормонального (тиреотропного гормона) анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, электрокардиограммы, консультация врача-эндокринолога, врача-радиолога, врача-кардиолога, врача-онколога. Терапия мультикиназными ингибиторами будет прекращена через 6 месяцев от начала приема.

Этап скрининга пациентов (20 человек)

Визит 1

(начало приема терапии мультикиназными ингибиторами):

- компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием;
- оценка уровня онкомаркеров (тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину, цитокератина 17, раковый эмбриональный антиген, сурфактант легких 21-1), показателей клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, тиреотропного гормона, электрокардиограммы;
- консультация врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-радиолога, врача-онколога, врача-патоморфолога;

Визит 2-6

(ежемесячно после начала терапии мультикиназными ингибиторами):

- оценка показателей общего (клинического) и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, тиреотропного гормона, электрокардиограммы;
- оценка ECOG, анкетирование SF-26, NIS, EORTC, Q\_5D\_5L;
- консультация врача-эндокринолога, врача-онколога, врача-кардиолога.

Визит 7

(через 6 месяцев после начала терапии мультикиназными ингибиторами):

- компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием;
- оценка уровня онкомаркеров (тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину, цитокератина 17, раковый эмбриональный антиген, сурфактант легких 21-1), показателей общего (клинического) и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, тиреотропного гормона, электрокардиограммы;
- оценка ECOG, анкетирование SF-26, NIS, EORTC, Q\_5D\_5L;
- консультация врача-эндокринолога, врача-радиолога, врача-кардиолога, врача-онколога.
- прекращение приема.

### **12.3. Описание метода, инструкции по его применению:**

Запланированный срок исследования – 6 месяцев (7 визитов, 2016 -2017 гг.), в течение которых пациенты получают терапию мультикиназными ингибиторами.

*Визит № 1 (начало приема препарата):* будет проведена оценка метастатического поражения при помощи компьютерной томографии шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, выбраны измеряемые очаги для дальнейшего контроля размеров. Для всех пациентов исходно будет проведена оценка уровня онкомаркеров (тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину, ракового эмбрионального антигена, цитокератина 17, сыворотка 21-1), что в дальнейшем позволит оценить прогрессию. Для выбора оптимального режима дозирования, минимизации развития нежелательных явлений до назначения терапии мультикиназными ингибиторами будет проведен контроль показателей общего (клинического), биохимического, гормонального (тиреотропного гормона) анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, электрокардиографии. После консультации врача-эндокринолога, врача-онколога, врача-радиолога, врача-патоморфолога (консультация готовых гистологических препаратов – блоки/стекла, верификации патоморфологических характеристик опухоли) и врача-кардиолога будет инициирована терапия мультикиназными ингибиторами.

*Визит № 2-6 (ежемесячно на фоне приема терапии мультикиназными ингибиторами):* будет проведен контроль показателей общего (клинического), биохимического анализов крови, гормонального анализа крови (тиреотропного гормона), общего анализа мочи, коагулограммы, электрокардиограммы; оценка общего состояния (ECOG), выявление нежелательных явлений путем анкетирования пациентов специализированной шкале и по системе SF-26, EORTC, EQ\_5D\_5L. Пациент ежемесячно консультирован врачом-онкологом,

врачом-эндокринологом, врачом-кардиологом. При выявлении признаков развития нежелательных явлений будет проведена титрация дозы мультикиназными ингибиторами, приняты меры по их профилактике и купированию.

*Визит № 7 (через 6 месяцев от начала терапии мультикиназными ингибиторами):* будет проведена оценка динамики метастатического поражения в соответствии с критериями RECIST по средству проведения компьютерной томографии 4-х зон (шеи, грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, костей скелета по показаниям), контроль онкомаркеров (тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину, ракового эмбрионального антигена, цитokerатина 17, cyfra 21-1), консультация врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-радиолога и врача-онколога. Контроль показателей общего (клинического), биохимического анализов крови, гормонального анализа крови (тиреотропный гормон), общего анализа мочи, коагулограммы, электрокардиограмма, оценка общего состояния (ECOG), выявление нежелательных явлений путем анкетирования пациентов специализированной шкале и по системе SF-26, EORTC, EQ\_5D\_5L.

#### **2.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической аprobации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической аprobации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.**

Запланированный срок исследования - 6 месяцев, в течение которого пациенты получают терапию мультикиназными ингибиторами.

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

Размеры опухолевых очагов по данным компьютерной томографии, уровень онкомаркеров (тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину, раковый эмбриональный антиген.

**Последовательность и продолжительность периодов  
клинической аprobации**

	Начало приема препарата	Оценка переносимости	Контроль эффективности
	<b>Визит 1</b>	<b>Визиты 2-6</b>	<b>Визит 7</b>
Срок проведения	Начало исследования	Ежемесячно на фоне терапии	Через 6 месяцев терапии
Оценка соответствия критериям включения/исключения			
Оценка EGOC	+	+	+
Оценка уровня онкомаркеров <sup>1</sup>	+		+
Компьютерная томография 4-х зон <sup>2</sup>	+		+
Контроль тиреотропного гормона	+	+	+
Общий (клинический) анализ крови	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+
Биохимический анализ крови <sup>3</sup>	+	+	+
Электрограмма	+	+	+
Оценка общего состояния <sup>4</sup>	+	+	+
Консультация врача-эндокринолога, онколога, кардиолога	+	+	+
Консультация врача-радиолога	+		+
Консультация врача-патоморфолога	+		

<sup>1</sup> Оценка уровня онкомаркеров: Тиреоглоулин (ТГ) антитела к тиреоглобулину (Ат к ТГ), раковый эмбриональный антиген (РЭА), цитокератин 17, сурга 21-1;

<sup>2</sup> Компьютерная томография шеи, грудной клетки, брюшной полости забрюшинного пространства, при необходимости костей скелета;

<sup>3</sup> Биохимический анализ крови: ЛДГ (лактатдегидрогеназа), АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), билирубин общий и прямой, ГГТП (гаммаглутаматтрансфераза), креатинин, кальций общий, калий/натрий;

<sup>4</sup> Оценка общего состояния: анкетирование: SF-26, EORTC, EQ\_5D\_5L, NIS, вес, рост, тонометрия, термометрия

## **V. Отбор и исключение пациентов, которая оказывается медицинская помощь в рамках клинической аprobации.**

### **13. Критерии включения пациентов.**

Подтверждение резистентности к радиоидтерапии: отсутствие накопления I-131 в  $\geq 1$  очаге, и/или прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев после терапии  $\geq 100$  мКи, и/или присутствие опухолевого процесса после получения суммарной активности  $\geq 600$  мКи.

Установленная прогрессия заболевания в связи с критериями RECIST в течение 12 месяцев до начала исследования;

Гистологически подтвержденный дифференцированный рак щитовидной железы;

Подписание информированного согласия.

### **14. Критерии не включения пациентов.**

- Период беременности или лактации;
- Возраст меньше 18 лет;
- Почечная или печеночная недостаточность 3-4 степени;
- Повышенная чувствительность любому компоненту препарата.

### **15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (основания прекращения применения аprobируемого метода):**

а) когда и как исключать пациентов из клинической аprobации:

на любом этапе при развитии нежелательных эффектов 3-4 степени, не купирующихся симптоматическими средствами на фоне титрации дозы мультиканальных ингибиторов или их кратковременной отмены (CTCAE;

отказ от проведения клинической аprobации по желанию пациента, отзыв пациентом информированного согласия;

возникновение клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и

заболевания крови;

прогрессирование метастатического поражения.

б) какие данные и сроки должны быть собраны по исключенным пациентам: в течение 6 месяцев данные динамического наблюдения: показатели онкомаркеров, компьютерной томографии;

в) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической аprobации метода: согласно индивидуальному плану динамического наблюдения в соответствии с группой клинического риска рецидива опухоли.

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации**

### **16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.**

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической аprobации; Профиль: эндокринология, онкология, радиология; Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно.

### **17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).**

- Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, врача-онколога, врача-кардиолога, врача-радиолога, врача-патоморфолога
- Электрокардиография с расшифровкой
- Взятие крови из периферической вены
- Тиреотропный гормон (ТТГ) сыворотки крови
- Антитела к тиреоглобулину (АТ к ТГ) сыворотки крови
- Тиреоглобулин сыворотки крови
- Раковый эмбриональный антиген
- Цитokerатин-17
- Cyfra 21-1
- Общий анализ мочи
- Общий (клинический) анализ крови (гемоцитограмма + СОЭ)
- АСТ (Аспартатаминотрансфераза) сыворотки крови
- АЛТ (Аланинаминотрансфераза) сыворотки крови
- Билирубин общий сыворотки крови

- Кальций общий сыворотки крови
- Креатинин сыворотки крови
- ЛДГ (Лактатдегидрогеназа) сыворотки крови
- Натрий/Калий/Хлор сыворотки крови
- Коагулограмма
- Спиральная КТ позвоночника (1 отдел)
- Спиральная КТ шеи
- КТ брюшной полости с забрюшинным пространством
- КТ органов средостения, грудной полости и щитовидной железы
- Контрастное вещество Оптирей 100 мл

**18. Лекарственные препараты, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;**

- Мультикиназные ингибиторы - суточная доза 800 мг/сут, по 2 таб утром и вечером между приемами пищи, либо вовремя приема пищи, содержащей низкое количества жиров; таблетки проглатываются целиком, запивая стаканом воды;

Наименования специализированный продуктов питания, частота приема, объем используемого продукта питания: не требуется.

Перечень используемых биологических материалов: не применяются.

Названия медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека (с указанием номера регистрационных удостоверений): не применяются.

**VII. Оценка эффективности метода**

**19. Перечень показателей эффективности.**

Общая выживаемость без прогрессирования;

Стабилизация метастатического поражения по данным компьютерной томографии в соответствии с критериями оценки по RECIST: контроль размеров очагов метастатического поражения по данным компьютерной томографии, отсутствие/наличие новых очагов;

Контроль уровня онкомаркеров: раковый эмбриональный антиген, тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину, цитокератин-17, cyfra 21-1;

Выявление очагов опухоли, ранее не выявленных при проведение компьютерной томографии.

**20. Перечень критериев дополнительной ценности:**

Низкая лучевая нагрузка, лечение не требует специфической подготовки, коррекции рациона питания и образа жизни, лечения в условиях стационара.

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

Будет проведена оценка параметров эффективности в конце исследования по сравнению с начальными данными. Регистрация и учет показателей эффективности будет проводиться в ИРК пациентов. Анализ параметров эффективности будет проводиться по окончанию исследования с использованием заранее определенных статистических методов.

### **VIII. Статистика**

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

Одномерный статистический анализ будет выполняться с помощью таблиц сопряжения с использованием теста ранговой корреляции Спирмана и точного теста Фишера (Fisher's exact test) с вычислением отношения шансов *OR* (англ. *Odds ratio*). Статистические расчеты будут выполняться в условиях границ 95%-ных доверительных интервалов. Оценка показателей выживаемости будет произведена методом Каплана-Мейера, сравнительный анализ - с помощью лог-ранк теста (Мантел-Кокса). Многомерный анализ влияния факторов на переменную результата - методом логистического регрессионного анализа. Многофакторный анализ выживаемости будет осуществляться с по-

мощью регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Различие будет признаваться достоверным при условиях  $P<0,05$  и не включения значения 1,0 в диапазон 95% доверительных интервалов соотношения рисков HR (англ. *Hazard ratio*).

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

Всего 20 пациентов:

- 20 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, на фоне терапии мультикиназными ингибиторами; предварительный план набора на 2016 г. составляет 10 пациентов, на 2017 год – 10 пациентов.

Определение размеров выборок производилось с учетом дихотомической шкалы переменных с использованием двухвыборочного теста (мощность 0,8, уровень значимости 0,05).

## **IX. Объем финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

Затраты на оказание единицы  $i$ -той услуги ( $Z_i$ ) определяются по формуле:

$$Z_i = (Z_{\text{от}} + Z_{\text{рм}} + Z_{\text{ус}} + Z_{\text{си}} + Z_{\text{ин}}) / Q_i, \quad \text{где}$$

$Q_i$  - планируемое количество (объем) единиц оказания  $i$ -той государственной услуги,  $Z_{\text{от}}$  - планируемые затраты по оплате труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала,  $Z_{\text{рм}}$  - планируемые затраты на приобретение расходных материалов, связанных с оказанием услуги на основе расходов: из КОСГУ 340 – сырье, материалы, медикаменты, продукты питания, готовая продукция и т.д.; из КОСГУ 310 - учебные пособия, костюмы и т.д.;  $Z_{\text{ус}}$  - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой услуг связи, транспорта и прочих услуг рассчитываются на основе расходов: по КОСГУ 221, КОСГУ 222, из КОСГУ 226 - реклама, подписка и др. по решению органа исполнительной власти;  $Z_{\text{си}}$  - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой коммунальных услуг, и иные затраты, связанные с использованием имущества на основе затрат:

- на потребление тепловой энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на водоснабжение и водоотведение в размере не менее 80% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на потребление электрической энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на потребление газа в размере не менее 50% в случае газового отопления или 100% в иных случаях от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на содержание особо ценного движимого имущества из КОСГУ 225 – не менее 70% планируемых на 2011 год затрат: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

Зин - иные планируемые на 2011 год затраты, связанные с оказанием услуги.

**25.0 Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации 1 пациенту, который включает:**

Название услуги	Частота предоставления услуги 1 пациенту
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	7
Прием (осмотр, консультация врача-онколога	7
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога	7
Прием (осмотр, консультация) врача-радиолога	2
Прием (осмотр, консультация) врача-патоморфолога	1
Электрокардиография с расшифровкой	7
Тиреотропный гормон (ТТГ) сыворотки крови	7
Антитела к тиреоглобулину (АТ к ТГ) сыворотки крови	7
Тиреоглобулин сыворотки крови	7
Раковый эмбриональный антиген	7

Цитокератин-17	7
Общий анализ мочи	7
Общий (клинический) анализ крови	7
АСТ , АЛТ сыворотки крови	7
Билирубин общий сыворотки крови	7
Кальций общий сыворотки крови	7
Креатинин сыворотки крови	7
ЛДГ (Лактатдегидрогеназа) сыворотки крови	7
Натрий/Калий/Хлор сыворотки крови	7
Коагулограмма	7
Компьютерная томография шеи	2
Компьютерная томография брюшной полости с забрюшинным пространством	2
Компьютерная томография органов грудной полости	2
Контрастное вещество Оптирей 100 мл	2
Мультикиназный ингибитор тирозинкиназы	7

На лекарственные средства запланировано 81 % от всей стоимости клинической аprobации, в связи с очень высокой стоимостью применяемого препарата – таргетной терапии (мультикиназный ингибитор тирозинкиназы).

Стоимость аprobации метода в одном случае составляет **830 390** руб.

Общая стоимость финансовых затрат составит - **16 607 800** руб. (шестнадцать миллионов шестьсот семь тысяч восемьсот рублей),

в том числе в 2016 году - 10 пациентов на сумму **8 303 900** руб.,

в 2017 году – 10 пациентов на **8 303 900** руб.

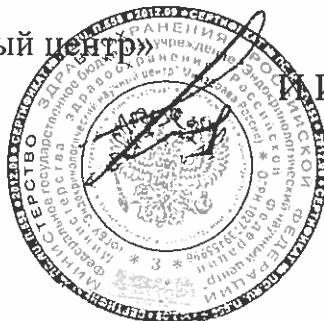
**Расчет стоимости одного пациента по протоколу клинической аprobации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

<b>Наименование расходов</b>	<b>Сумма (тыс. руб)</b>
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической аprobации	51,05
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственный препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия) и особо ценного движимого имущества, потребляемого (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической аprobации	670,4
3. Иные затраты непосредственно связанные с реализацией протокола клинической аprobации	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 аprobации.	108,94
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 аprobации	43,50
<b>Итого стоимость 1 пациента</b>	<b>830,39</b>

Директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр»  
Минздрава России, академик РАН

И. Дедов

" 16 " февраля 2016 г.



**Приложение к протоколу клинической аprobации:** Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической аprobации метода.

# Индивидуальная регистрационная карта

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Инициалы  
пациента  
Скрининговый  
номер

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Номер пациента

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

## **Инструкции по заполнению ИРК**

### **Основное**

Заполните ИРК с использованием черной шариковой ручки и убедитесь, что все записи являются полными и разборчивыми.

Избегайте использования аббревиатур и сокращений.

ИРК должна быть заполнена как можно быстрее после запланированного визита.

Не используйте идентификаторы в любом месте ИРК, такие как имя, номер больничного т.д., для того, чтобы сохранить конфиденциальность. Убедитесь, что информация заголовка (инициалы т.е. субъекта и идентификационный номер) заполняется последовательно в ИРК.

Каждая страница ИРК должен быть подписьана и датирована лицом, заполняющим форму.

«Заполнено: Имя» внизу каждой страницы должно быть четкой и ИРК должны быть заполнены только лицами, уполномоченными для заполнения ИРК.

Убедитесь, что все поля заполнены на каждой странице:

- Если тест не выполнен поставьте НВ в соответствующем поле
- Если информация не известна поставьте НИ в соответствующем поле
- Там, где информация не применяется поставьте НП в соответствующем поле

Поправки к записи

Если сделана ошибка - прочертить одну линию через пункт, а затем написать правильную запись на соответствующем месте возле исходной точки данных ИРК, инициалы и дату изменения.

Не:

- затирайте исходную запись
- Попробуйте исправить / изменить исходную запись
- Используйте корректирующую жидкость

Заполните все даты как день, месяц, год, т.е. 13 / 11 / 2008. Частичные даты должны быть записаны как НИ / 11 / 2008.

Время должно быть записано в 24-часовом формате без знаков препинания, всегда используйте 4-цифры; т.е. 0200 или 2130. Полночь записывается как 0000.

Масса должны быть записана с точностью до 0,1 кг.

Первичные документы, такие как отчеты, ЭКГ и т.д. должны быть поданы отдельно от ИРК (если не в медицинских примечаниях) для каждого участника, подписаны и датированы уполномоченным лицом.

Если пациент преждевременно выходит из исследования все незаполненные страницы должны быть перечеркнуты одиночной линией.

Главный следователь несет ответственность за точность данных, представленных в ИРК. Главный исследователь должен подписать и датировать страницу главного исследователя чтобы подтвердить точность, полноту и прочтение данных, представленных в ИРК.

### **Серьезные неблагоприятные события (СНЯ)**

СНЯ должны быть в течение 24 часов зафиксированы в СНЯ форме отчета.

### **Хранение**

ИРК следует хранить в закрытом, безопасном месте, когда не используется, где может быть сохранена конфиденциальность. Убедитесь, что они хранятся отдельно от любых других документов, которые могли бы выявить личность субъекта.

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

ДАТА: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

(дд / мм / гггг)

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ	
Дата подписания ____ / ____ / ____ (дд / мм / гггг)	Дата первой процедуры исследования ____ / ____ / ____ (дд / мм / гггг)
Имя лица, принявшего информированного согласия: _____	
<b>Демографические данные:</b>	
Дата рождения: ____ / ____ / ____ (дд / мм / гггг)	
Национальность:	
Пол: Мужчина/Женщина	

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
(дд/мм/гггг)

Болезни / хирургические процедуры	Дата диагностики (дд/мм/гггг)	Комментарии

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
(ДД / ММ / ГГГГ)

Артериальное давление: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ мм рт.ст.  
пульс: \_\_\_\_ уд/мин  
Вес: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ кг  
Рост: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ м  
Температура тела: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ ° С

Система	*Ненормальное	Нормальный	* Если отмечено, просьба представить краткое описание и комментарий если клинически значимо или нет
Общий вид			
Кожа и видимые слизистые			
Область щитовидной железы			
Сердечно-сосудистая			
Дыхательная			
Желудочно-кишечный тракт			
Костно/мышечная с-ма			
Лимфатические узлы			
Мышечная, скелетная			
Неврологический статус			
Другие (просьба указать)			

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Лабораторный тест _____			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время: _____			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
			Нет Да

Заполнено: \_\_\_\_\_

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки ПРОЦЕДУРЫ

Процедура _____			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время: ____ : ____			
Параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
			Нет Да

Заполнено: \_\_\_\_\_  
Имя \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки СОПУТСТВУЮЩИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Получает ли пациент сопутствующее лечение					<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, заполнить ниже	<u>отметьте если принимает в настоящее время</u>
Препарат (Торговое название или действующее вещество)	Причины (заболевани е в анамнезе, профилактик а и т.п.)	Доза	Част ота	Путь введ ения	Дата начала	Дата прекращения	
1.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
2.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
3.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
4.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
5.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
6.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
7.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
8.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
9.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
10.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Date Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Следующие критерии должны быть отмечены "Да"		Да	Нет
1.	Подтверждение резистентности к радиоийодтерапии: отсутствие накопления I-131 в $\geq 1$ очаге, и/или прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев после терапии $\geq 100$ мКи, и/или присутствие опухолевого процесса после получения суммарной активности $\geq 600$ мКи.		
	Установленная прогрессия заболевания в связи с критериями RECIST в течение 12 месяцев до начала исследования;		
2.	Гистологически подтвержденный дифференцированный рак щитовидной железы;		
3.	Подписанное информированное согласие.		

Если какой-либо из вышеупомянутых критериев НЕТ, участник не должен быть включен в исследование.

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Следующие критерии должны быть отмечены нет:		Да	Нет
1.	на любом этапе при развитии нежелательных эффектов 3-4 степени, не купирующихся симптоматическими средствами на фоне титрации дозы мультикиназных ингибиторов или их кратковременной отмены (CTCAE);		
2.	отказ от проведения клинической аprobации по желанию пациента, отзыв пациентом информированного согласия;		
3.	возникновение клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови;		
4.	прогрессирование метастатического поражения.		
8.			
9.			
<b>Если какой-либо из вышеупомянутых критериев отмечен Да, участник не должен быть включен в исследование.</b>			

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

## Период оценки ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ПАЦИЕНТУ

		Да	Нет
1.	Удовлетворяет ли пациент критериям включение/исключения?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Выполнены ли все процедуры скрининга?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Заполнены ли все страницы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Пациент согласен принимать участие в исследовании?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Участник подходит для участия в исследовании?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Подпись исследователя: _____ Дата : ____ / ____ / ____ (ДД / ММ / ГГГГ)	
Имя исследователя: _____	
Причины несостоятельности скрининга:	
1.	
2.	
3.	

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

ФГБУ ЭНЦ

## Визит №1

Номер присвоенный пациенту:	_____
Дата randомизации/включения:	____ / ____ / ____ (ДД / ММ / ГГГГ)

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациен

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Визит №1  
**ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Дата и время	— / — / — (дд / мм / гггг)	— : чч:мм	
Артериальное давление сидя/стоя/лежка :	— / — мм.рт.ст.		
Пульс:	— ударов/минуту		
Вес:	— . — кг	Рост:	— . — см
ИМТ:	— . —		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациент

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Визит №1  
**ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ**

**Анализ крови на онкомаркеры**

Дата:

— / — / —

Время

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Тиреоглобулин			Нет Да
Антитела к тиреоглобулину			Нет Да
Цитokerитин 17			Нет Да
Cyfra 21-1			
Раковый эмбриональный антиген			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер пациент	_____	ФИО	_____	Центр	ФГБУ ЭНЦ
Клинический анализ крови					
Дата: _____ / _____ / _____					
Время: _____					
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:		
Лейкоциты			Нет Да		
Эритроциты			Нет Да		
Гемоглобин			Нет Да		
Тромбоциты			Нет Да		
СОЭ			Нет Да		

Заполнено: \_\_\_\_\_  
Имя \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациен

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Биохимический анализ крови

Дата:

— / — / —

Время

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
АСТ (Аспартатаминотрансфераза) сыворотки крови			Нет Да
АЛТ (Аланинаминотрансфераза) сыворотки крови			Нет Да
Гамма- глютамилтранспептидаза (ГГТ) сыворотки крови			Нет Да
Натрий/Калий/Хлор сыворотки			Нет Да
ЛДГ (Лактатдегидрогеназа) сыворотки крови			Нет Да
СКФ			Нет Да
Креатинин сыворотки крови			Нет Да
Кальций общий сыворотки крови			Нет Да
Билирубин общий сыворотки крови			
Билирубин прямой			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер пациента  ФИО  Центр  **ФГБУ ЭНЦ**

**Гормональный анализ крови**

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Тиреотропный гормон (ТТГ)			Нет Да

**Общий анализ мочи**

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Эритроциты			Нет Да
Белок			Нет Да
Лейкоциты			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер пациент	[ ] [ ] [ ]	ФИО	[ ] [ ] [ ]	Центр	ФГБУ ЭНЦ
Коагулограмма					
Дата: _____ / _____ / _____					
Время _____ : _____					
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:		
Фибриноген			Нет Да		
АЧТВ			Нет Да		
Антитромбин III			Нет Да		
Протромбиновое время+ Тромбиновое			Нет Да		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациент

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства

Дата: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_

Таргетный очаг	Описание локализации	Размер очага	Динамика роста
			Нет Да

Электрокардиограмма

Дата: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_

Показатель		Размер очага	Клинически значимые отклонения
Сердечный ритм			Нет Да
Электрическая ось сердца			Нет Да
Частота сердечных сокращений			
QRS			
Интервал R-R			Нет Да
Интервал Q-T			Нет Да
Интервал Q-T (B)			
Изменения			

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациент

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Визит № 2-6  
**ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ**

**Клинический анализ крови**

Дата: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Лейкоциты			Нет Да
Эритроциты			Нет Да
Гемоглобин			Нет Да
Тромбоциты			Нет Да
СОЭ			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациен

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Биохимический анализ крови

Дата: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
АСТ (Аспартатаминотрансфераза) сыворотки крови			Нет Да
АЛТ (Аланинаминотрансфераза) сыворотки крови			Нет Да
Гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТ) сыворотки крови			Нет Да
Натрий/Калий/Хлор сыворотки			Нет Да
ЛДГ (Лактатдегидрогеназа) сыворотки крови			Нет Да
СКФ			Нет Да
Креатинин сыворотки крови			Нет Да
Кальций общий сыворотки крови			Нет Да
Билирубин общий сыворотки крови			
Билирубин прямой			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациент

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Гормональный анализ крови

Дата:

— / — / —

Время

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Тиреотропный гормон (ТТГ)			Нет Да

Общий анализ мочи

Дата:

— / — / —

Время

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Эритроциты			Нет Да
Белок			Нет Да
Лейкоциты			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер пациен	[ ] [ ] [ ]	ФИО	[ ] [ ] [ ]	Центр	ФГБУ ЭНЦ
Коагулограмма					
Дата: _____ / _____ / _____					
Время: _____					
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:		
Фибриноген			Нет Да		
АЧТВ			Нет Да		
Антитромбин III			Нет Да		
Протромбиновое время+ Тромбиновое			Нет Да		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациент

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

### Электрокардиограмма

Дата:

Время

Показатель	Размер очага	Клинически значимые отклонения
Сердечный ритм		Нет Да
Электрическая ось сердца		Нет Да
Частота сердечных сокращений		
QRS		
Интервал R-R		Нет Да
Интервал Q-T		Нет Да
Интервал Q-T (B)		
Изменения		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациента

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Визит № 7  
**ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ**

**Анализ крови на онкомаркеры**

Дата: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Тиреоглобулин			Нет Да
Антитела к тиреоглобулину			Нет Да
Цитokerатин 17			Нет Да
Раковый эмбриональный антиген			Нет Да
Cyfra 21-1			

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациен

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Клинический анализ крови

Дата:

— / — / —

Время

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Лейкоциты			Нет Да
Эритроциты			Нет Да
Гемоглобин			Нет Да
Тромбоциты			Нет Да
СОЭ			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациен

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

Биохимический анализ крови

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Время: \_\_\_\_ : \_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
АСТ (Аспартатаминотрансфераза) сыворотки крови			Нет Да
АЛТ (Аланинаминотрансфераза) сыворотки крови			Нет Да
Гамма- глютамилтранспептидаза (ГГТ) сыворотки крови			Нет Да
Натрий/Калий/Хлор сыворотки			Нет Да
ЛДГ (Лактатдегидрогеназа) сыворотки крови			Нет Да
СКФ			Нет Да
Креатинин сыворотки крови			Нет Да
Кальций общий сыворотки крови			Нет Да
Билирубин общий сыворотки крови			
Билирубин прямой			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер пациент	[ ] [ ] [ ]	ФИО	[ ] [ ] [ ]	Центр	ФГБУ ЭНЦ
------------------	-------------	-----	-------------	-------	----------

Гормональный анализ крови

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Тиреотропный гормон (ТТГ)			Нет Да

Общий анализ мочи

Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Эритроциты			Нет Да
Белок			Нет Да
Лейкоциты			Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер пациент	[ ] [ ] [ ]	ФИО	[ ] [ ] [ ]	Центр	ФГБУ ЭНЦ
Коагулограмма					
Дата:					
Время					
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:		
Фибриноген			Нет Да		
АЧТВ			Нет Да		
Антитромбин III			Нет Да		
Протромбиновое время+ Тромбиновое			Нет Да		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациент

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства

Дата: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

Таргетный очаг	Описание локализации	Размер очага	Динамика роста
			Нет Да

### Электрокардиограмма

Дата: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Время: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

Показатель	Размер очага	Клинически значимые отклонения
Сердечный ритм		Нет Да
Электрическая ось сердца		Нет Да
Частота сердечных сокращений		
QRS		
Интервал R-R		Нет Да
Интервал Q-T		Нет Да
Интервал Q-T (B)		
Изменения		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
пациент

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

## ЗАВЕРШЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациент закончил исследование?	<input type="checkbox"/> Да, дата последнего посещения: ____ / ____ / ____ (дд / мм / гггг)
	<input type="checkbox"/> Нет, дата исключения из исследования ____ / ____ / 20 ____ (дд / мм / гггг)
<u>Преждевременное исключение из исследования:</u>	
<input type="checkbox"/> Нежелательные явления: _____	
<input type="checkbox"/> Решение участника: _____	
<input type="checkbox"/> Решение исследователя: _____	
<input type="checkbox"/> Участник прекратил наблюдение	
<input type="checkbox"/> другое: _____	

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, рецидивным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер субъекта  ФИО

Центр  ФГБУ ЭНЦ

## СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ)

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Серьезно? <input type="checkbox"/>	Назначено сопутству- ющие лечение <input type="checkbox"/>	Тяжесть 0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая <input type="checkbox"/>	Метод исследовани- я <input type="checkbox"/>	Исход 0 - вывздоровал 1 - выздоровал с последствиями 2 - не вывздоровал <input type="checkbox"/>	Связь с методом исследования 0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установлено <input type="checkbox"/>	
									Метод исследовани- я <input type="checkbox"/>	Исход 0 - вывздоровал 1 - выздоровал с последствиями 2 - не вывздоровал <input type="checkbox"/>
1		/	/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		/	/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		/	/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4		/	/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5		/	/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6		/	/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Я просмотрел НЯ на этой странице и оценил их серьезность, причинность, тяжесть и исходы  
Главный исследователь подпись \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

Отметить если последняя страница

Заполненно: \_\_\_\_\_  
Имя \_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_  
Дата \_\_\_\_\_

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, реистрентным к радиоидотерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
субъект

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

## СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ) ПРОДОЛЖЕНИЕ

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (дд/мм/гггг)	Окончание (дд/мм/гггг)	Серьезно? Назначено сопутству- ющие лечение	Тяжесть 0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая	Метод исследовани- я 0 - не прерван 1 - прерван временно 2 - прерван постоянно	Исход 0 - выздоровел 1 - выздоровел с последствиями и 2 - не выздоровел	Связь с методом исследования 0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установлено
1		/ / / /	/ / / /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
2		/ / / /	/ / / /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
3		/ / / /	/ / / /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
4		/ / / /	/ / / /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
5		/ / / /	/ / / /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
6		/ / / /	/ / / /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		

Я просмотрел НЯ на этой странице и оценил их серьезность, причинность, тяжесть и исходы  
Главный исследователь подпись \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

Отметить если последняя страница

Заполнено: \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер  
субъект

ФИО

Центр

ФГБУ ЭНЦ

## ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ)

Участник использовал сопутствующие препараты?  Да, заполните ниже

СЛ №	Название препарата	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	отметить если прием продолжается?	Причина использования	Доза	Путь	Частота
1.		/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/>				
2.		/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/>				
3.		/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/>				
4.		/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/>				
5.		/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/>				
6.		/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/>				
7.		/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/>				

Отметить если страница последняя

Заполненно:  
Имя

Подпись

Дата

Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.

Номер субъект

ФИО

Цент<sup>р</sup>

ФГБУ ЭНЦ

## ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ) ПРОДОЛЖЕНИЕ

Участник использовал соответствующие препараты?						
		<input type="checkbox"/> Да, заполните ниже	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, заполните ниже	
СЛ №	Название препарата	Начало (дд/мм/гггг)	Окончание (дд/мм/гггг)	отметить если прием продолжается?	Причина использования	Доза
		/ /	/ /	<input type="checkbox"/>		Путь
1.		/ /	/ /	<input type="checkbox"/>		
2.		/ /	/ /	<input type="checkbox"/>		
3.		/ /	/ /	<input type="checkbox"/>		
4.		/ /	/ /	<input type="checkbox"/>		
5.		/ /	/ /	<input type="checkbox"/>		
6.		/ /	/ /	<input type="checkbox"/>		
7.		/ /	/ /	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Отметить если страница последняя						

Заполненно: Имя

Подпись

Дата

Номер  
субъекта

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

ФГБУ ЭНЦ

## СТРАНИЦА ПОДПИСИ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Я просмотрел ИРК и подтверждаю что, она точно отражает данные исследования полученные для данного участника. Все записи были сделаны мной или исследователем под моим наблюдением расписавшимся в журнале бразцов подписей исследователей

Подпись главного исследователя:

Имя главного исследователя:

Дата  
подписания

— / — / —  
(дд/мм/гггг)

**ПОСЛЕ ПОДПИСАНИЯ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ  
В ИРК БЕЗ ПОДПИСАННОЙ ФОРМЫ ЗАПРОСА ДАННЫХ**

# ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

**по протоколу клинической аprobации для рассмотрения на заседании  
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации  
по вопросам клинической аprobации методов профилактики, диагностики,  
лечения и реабилитации (далее – Экспертный совет)**

дата \_\_\_\_\_

Ф.И.О. члена Экспертного совета: \_\_\_\_\_ подпись

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: нет:

№	Показатель			комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической аprobации			
2.	Разработчик	ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ		
3.	Название метода клинической аprobации	Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоийодтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами.		
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология		
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. аprobации	20		
6.	Срок проведения клинической аprobации	2016 год – 10 пациентов; 2017 год – 10 пациентов		
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической аprobации одному пациенту	830 390 руб.		
<b>8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u></b>				
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации	Поддержать		Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической аprobации	Согласовать заявленную стоимость		Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета			

**Согласие на опубликование протокола клинической аprobации на  
официальном сайте Минздраве России в сети «Интернет»**

Я, Дедов Иван Иванович, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической аprobации «Оказание медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоiodтерапии, с применением терапии мультикиназными ингибиторами» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

ФГБУ «Эндокринологический научный центр»  
Минздрава России

Академик И.И. Дедов

"16" апреля 2016 г.

