

2016 - 18- 11

Форма

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической аprobации**

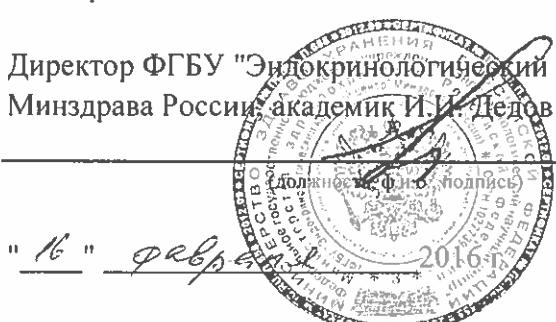
1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической аprobации	ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, ул. Дмитрия 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	Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива пейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и ^{99}mTc
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической аprobации	20

Приложение:

1. Протокол клинической аprobации на 26 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической аprobации на 17 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



**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).

«Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармцевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ».

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, 117036, 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 «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академик РАН;

Румянцев Павел Олегович, заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии, д.м.н.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу новообразований различных локализаций, имеющих происхождение из клеток нейроэндокринной системы (НЭС). Клетки НЭО способны депонировать предшественники биогенных аминов, синтезировать пептидные гормоны, в том числе нейромедиаторы и нейротрансмиттеры, а также биологически активные вещества (БАВ). Большинство НЭО – высокодифференцированные злокачественные новообразования с умеренным темпом роста и диссеминации, однако встречаются и низкодифференцированные опухоли, отличающиеся быстрым ростом и ранним метастазированием. НЭО, как правило, продуцируют различные гормоны и нейромедиаторы, их спектр может изменяться по мере прогрессирования опухолевого процесса, при этом первичная опухоль и ее метастазы способны синтезировать различные БАВ, что обуславливает неопределенную клиническую картину заболевания и весьма осложняет диагностику истинной причины недуга. Большинство нефункционирующих опухолей выявляются на поздних стадиях.

Первоочередными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются определение локализации первичного очага, выявление метастазов, а также иммунофенотипирование биопсийного образца опухолевой ткани. Для решения двух первых задач широко используется визуализация на основе методов лучевой диагностики, в том числе радионуклидные технологии – сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Способность продуцировать и депонировать гормоны и БАВ, а также гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток НЭО открывают широкие перспективы для идентификации данного типа опухолей с помощью радиофармацевтических препаратов (РФП) на основе синтетических аналогов нейроаминов и рецепторных лигандов. Использование специфичных

для НЭО РФП стало революционным шагом в диагностике, выборе тактики лечения и оценки его эффективности.

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

По данным программы SEER (Surveillance Epidemiology, and End Results Research) в период с 1973 по 2002 г. из общего числа выявленных опухолей ($n = 3\,122\,042$) на нейроэндокринные опухоли (НЭО) приходится 2,2%, из них опухоли дыхательной системы составили 65,59%, опухоли пищеварительной системы 17,18%, молочные железы 10,18 %, прочие 7,05%. В целом, для всех типов карциноидных опухолей метастазирование на момент постановки диагноз составляет 12,9 %. 5-ти летняя выживаемость для всех типов карциноидных опухолей всей локализаций в среднем составляет 67,2%.

Сцинтиграфия выявляет до 50% не диагностируемых другими методами опухолей, а в сочетании с традиционными методами: УЗИ, КТ, МРТ и ОФЭКТ – до 70% опухолей и до 70% метастазов в печени.

Радионуклидные исследования – сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с использованием специфичных (для НЭО) РФП практически не выполняется, в то время как широкое использование данных методик позволяют усовершенствовать алгоритмы диагностики и обеспечить адекватный выбор варианта и объема лечебных мероприятий, что в конечном итоге повышает эффективность лечения. Это в свою очередь, поможет избежать прогрессирования метастатического поражения, значимо улучшить прогноз выживаемости, снизит сроки временной нетрудоспособности и процент инвалидизации пациентов.

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

Новизна описываемого диагностического метода заключается в новом подходе к оказанию помощи пациентам с нейроэндокринными опухолями.

В Российской Федерации сцинтиграфия и ОФЭКТ с применением РФП для диагностики нейроэндокринных опухолей осуществляется в единичных медицинских учреждениях.

Настоящая методика позволит сравнить между собой, возможности визуализации опухолей с применением туморотропных РФП (ОФЭКТ с ^{123}I -МИБГ, ^{111}In -октреотидом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC), которые способствуют получению точной и объективной информации о распространенности опухолевого процесса, а также выявления метастатических поражений у онкологических больных. Что в свою очередь позволило бы с большей вероятностью установить правильный диагноз на ранних стадиях заболевания, провести лечение в адекватном объеме и добиться большей продолжительности жизни пациентов.

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

В большинстве случаев введение ^{123}I -МИБГ, ^{111}In -октреотида и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, удовлетворительно переносится пациентами, нежелательные явления прогнозируемые и поддаются коррекции.

При применении ^{111}In -октреотида и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC возможны побочные эффекты аналогичные, как при применении синтетических аналогов соматостатина: развитие аллергических реакций; а также со стороны пищеварительной системы: часто — спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея; редко — тошнота, рвота, образование камней в желчном пузыре, стеаторея; со стороны ССС: часто — брадикардия; иногда — тахикардия; со стороны гепатобилиарной системы: острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха, повышение уровня ЩФ, ГГТ; со стороны эндокринной системы: очень часто — гипергликемия; часто — гипотиреоз/нарушения функции щитовидной железы (снижение

уровней ТТГ, общего и свободного тироксина); гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе.

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. Ezziddin S., Logvinski T., Yong-Hing C. et al. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. P. 223–233. (**Impact Factor: 4.587**)
2. Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L. et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 125. P. 26–34. (**Impact Factor: 11.414**)
3. Jacobson A.F., Deng H., Lombard J. et al. ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 2596–2606. (**Impact Factor: 5.199**)
4. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E. et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 895–902. (**Impact Factor: 5.199**)
5. Katlas G.A., Mukherjee J.J., Grossman A.B. The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours // Ann. Oncol. 2001. Vol. 12. Suppl. 2. S. 47–50. (**Impact Factor: 3.114**)
6. Kwekkeboom D., Krenning E.P., de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy // J. Nucl. Med. 2000. Vol. 41. P. 1704–1713. (**Impact Factor: 4.587**)
7. Sundin A. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 21 (1). P. 69–85. (**Impact Factor: 5.199**)
8. Wiseman G.A., Pacak K., O'Dorisio M.S. et al. Usefulness of ¹²³I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 1448–1454. (**Impact Factor: 4.587**)
9. Lodish M., Dagalakis U., Chen C.C., Sinaii N., Whitcomb P., Aikin A., Dombi E., Marcus L., Widemann B., Fox E., Chuk M., Balis F., Wells S. Jr., Stratakis C.A.: (¹¹¹In)-octreotide scintigraphy for identification of metastatic medullary thyroid

- carcinoma in children and adolescents. // J Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(2):E207–12. (**Impact Factor: 5.199**)
10. Emilio Bombardieri et al. ^{111}In -pentetetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. // Eur. J Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010; 37:1441–1448. (**Impact Factor: 3.464**)
 11. С.В. Ширяев, А.А. Оджарова, Н.Ф. Орел, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, Э.З. Рабинович, Р.Ю. Волков: Сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного рака поджелудочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2008. - №1. - С. 53. (**Impact Factor: 0,197**)
 12. В.Н. Корсунский, С.В. Ширяев, А.В. Тултаев, В.П. Лапшин, А.С. Крылов: Октреотид, ^{111}In в диагностике нейроэндокринных опухолей (результаты клинических испытаний) // Материалы III научно-практической конференции врачей онкологов Федерального медико-биологического агентства «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии в системе ФМБА России», 30-31 октября 2008 г., Москва, 2008, С. 135.
 13. Decristoforo C., Mather SJ., Cholewiński W., Donnemiller E., Riccabona G., Moncayo R.: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC: a new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with ^{111}In -labelled octreotide derivatives. // Eur. J. Nucl. Med. 2000 Sep; 27(9): 1318-25. (**Impact Factor: 3.464**)
 14. Lebtahi R., Le Cloirec J., Houzard C., Daou D., Sobhani I., Sassolas G., Mignon M., Bourguet P., Le Guludec D.: Detection of neuroendocrine tumors: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P829 scintigraphy compared with ^{111}In -pentetetreotide scintigraphy. // J. Nucl. Med. 2002 Jul; 43(7): 889-95. (**Impact Factor: 4.587**)
 15. Artiko V., Sobic-Saranovic D., Pavlovic I S., Petrovic M., Zuvela M., Antic A., Matic S., Odalovic S., Petrovic N., Milovanovic A., Obradovic V.: The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC // Journal of BUON 2012, 17: 537-542. (**Impact Factor: 0.761**)
 16. Bombardieri E., Coliva A., Maccauro M. et al.: Imaging of neuroendocrine tumors with gamma-emitting radiopharmaceuticals. // Q. J. Nucl Med. 2010, 54(1): 3-15. (**Impact Factor: 2,125**)
 17. Perri M., Erba P., Volterrani D. et al.: Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. // Q. J. Nucl. Med. Mol Imaging 2008, 52(4): 323-333. (**Impact Factor: 2,125**)
 18. Grimes J., Celler A., Birkenfeld B., Shcherbinin S., Listewnik M., Bilska H., Mikołajczak R., Zorga P.: Patient-Specific Radiation Dosimetry of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Tyr3- Octreotide in Neuroendocrine Tumors // J. Nucl. Med. 2011; 52: 1474-1481. (**Impact Factor: 4.587**)

19. Cwikla J., Mikolajczak R., Pawlak D., Buscombe J., Nasierowska-Guttmejer A., Bator A., Maecke H., Walecki J.: Initial Direct Comparison of 99m Tc-TOC and 99m Tc-TATE in Identifying Sites of Disease in Patients with Proven GEP NETs // J. Nucl. Med. 2008; 49:1060–1065. (Impact Factor: 4.587)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Настоящее клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической аprobации, разрешением ЛЭК, стандартами GCP и другими необходимым нормативными требованиями. Включение пациентов в протокол клинической аprobации после подписания информированного согласия.

III. Цели и задачи клинической аprobации

10. Детальное описание целей и задач клинической аprobации.

Цель: Внедрение данной методики в алгоритм диагностики нейроэндокринных опухолей различной локализации. Накопление практического опыта, анализ чувствительности и специфичности методов радионуклидной визуализации.

Задачи исследования:

1. Разработка алгоритма для диагностики хромаффинных и карциноидных опухолей различной локализации и их удаленных метастазов (дифференциальной диагностики нейроэндокринных опухолей) при помощи сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с применением туморотропных радиофармацевтических препаратов - 123 I-МИБГ, 111 In-октреотидом и 99m Tc-EDDA/HYNIC-ТОС;
2. Определить роль и место сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с 123 I-МИБГ, 111 In-октреотидом и 99m Tc-EDDA/HYNIC-ТОС в диагностике нейроэндокринных опухолей (НЭО), стадировании опухолевого процесса, оценки качества проведенного лечения и сформировать критерии для прогнозирования заболевания, определить факторы влияющие на особенности клинического течения;

3. Оценить диагностическую значимость различных методов (клинических, инструментальных, лабораторных и морфологических) в комплексном обследовании больных с нейроэндокринными опухолями (НЭО), оценить результат лечения пациентов, с диагностированными нейроэндокринными опухолями при помощи сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с применением туморотропных радиофармацевтических препаратов, определить выбор наиболее предпочтительного туморотропного РФП при опухолях разной локализации;

IV. Дизайн клинической апробации

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

Эффективность и безопасность применения ^{123}I – МИБГ, ^{111}In -октреотидом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС у пациентов с нейроэндокринными опухолями различных локализаций доказана рядом клинических исследований.

Синтетический аналог норадреналина метайодбензилгуанидин (МИБГ), меченный ^{123}I , широко применяется в мировой клинической практике для диагностики НЭО. Чувствительность и специфичность функциональной топической диагностики феохромоцитом и параганглиом с помощью сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ достигают 83–100% и 95–100% соответственно. По данным многоцентрового исследования, чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в выявлении феохромоцитом составляет 88%, специфичность – 70%, тогда как для идентификации параганглиом чувствительность метода не превышала 75% при специфичности – 100%. Также отмечена высокая чувствительность метода в обнаружении метастазов злокачественной феохромоцитомы – 83%. Сходные результаты получены для диагностики метастатического поражения печени при хромаффинных опухолях, чувствительность и специфичность метода достигали 100%. Недавно были опубликованы данные мета анализа 15 клинических исследований с ^{123}I -МИБГ, обобщенная чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в диагностике НЭО нейроэктомального происхождения

составила 94%, специфичность – 92%. Причинами ложноотрицательных результатов послужили малые размеры новообразований. Рекомендуется неукоснительно соблюдать требования, предъявляемые к подготовке пациента к исследованию: заблаговременная отмена йодсодержащих препаратов (в том числе диагностических контрастных веществ). Как было показано в исследованиях последних лет, высокое накопление ^{123}I -МИБГ наблюдается в карциноидах. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, выполненной в томографическом режиме (ОФЭКТ), при диагностике метастазов в печень карциноидных опухолей составляет 41% и 100% соответственно. Эффективность метода зависит от локализации первичной опухоли. В сравнительных исследованиях информативности сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ и ^{111}In -DOTA-октреотидом продемонстрировано превосходство последней по чувствительности в идентификации НЭО, однако сделано предположение, что ^{123}I -МИБГ может успешно применяться в случае отрицательных результатов сцинтиграфии с меченными лигандами соматостатиновых рецепторов.

Новые возможности в диагностике НЭО открылись с использованием синтетических аналогов соматостатина, меченых изотопом индия-111 (^{111}In). Как показали исследования на культуре клеток НЭО, после взаимодействия с соматотропными рецепторами радиоактивный октреотид интернализируется и обнаруживается в цитоплазме органелл, в частности в аппарате Гольджи, лизосомах и секреторных гранулах. *In vivo* введенный внутривенно меченный радиоактивным индием-111 (^{111}In) октреотид через 24–48 часов определяется на соматостатиновых рецепторах и при сцинтиграфии на гамма-камере позволяет визуализировать соматостатин-позитивную опухоль. Согласно инструкции по применению, для проведения планарных исследований рекомендуется вводить 111 МБк, для томографических изображений (ОФЭКТ) – 220 МБк, согласно европейским рекомендациям вводимая активность должна составлять около 200 МБк. Во избежание насыщения рецепторов вводить радиофармцевтический препарат следует через один день после отмены терапии короткоживущими аналогами СС, либо на 3–4-ю неделю при терапии депонирован-

ными формами аналогов СС. Однако существует достаточное количество публикаций, показывающих получение изображений с более высоким соотношением фон/опухоль именно на фоне применения аналогов соматостатина.

Преимуществами использования препаратов, меченных технецием, являются меньшие дозовые нагрузки на пациентов (эффективная доза составляет 8,8-11,8 мЗв на пациента весом в 70 кг). Среди соединений содержащих эту метку распространены 99m Tc-дептреотид и его аналог 99m Tc-EDDA/HYNIC-ТОС. Исследование проводится через 2-4 часа после введения препарата. Недостатками применения этих препаратов является невозможность проведения отсроченных исследований (через 24-48 часов).

12. Описание дизайна клинической аprobации:

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

Основными параметрами для исследования будут являться:

- Сцинтиграфия всего тела с 123 I – МИБГ, 111 In-октреотидом и 99m Tc-EDDA/HYNIC-ТОС
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с 123 I – МИБГ, 111 In-октреотидом и 99m Tc-EDDA/HYNIC-ТОС
- Общие маркеры нейроэндокринных оружолей: хромогранин А, нейрон-специфическая енолаза, СА 19-9, РЭА, синаптофизин;
- Гормональный анализ крови (специфические маркеры): АКТГ, кортизол, кальцитонин, инсулин, С-пептид, СТГ, ПТГ, пролактин;
- Гормональный анализ мочи (специфические маркеры): метанефрин, норметанефрин, 5-ОУИК;
- Морфология и ИГХ

Дополнительные параметры:

- Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, ГГТП (гаммаглутаматтрансфераза), креатинин, мочевина, кальций общий, калий, натрий
- Коагулограмма
- Общий (клинический) анализ крови
- Общий анализ мочи
- Методы лучевой диагностики в зависимости от типа опухоли

(УЗИ/КТ/МРТ)

- Электрокардиограмма
- Эхокардиография
- 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.

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

Сроки проведения 2016-2017 гг.

На этапе скрининга формируется группа: пациенты с нейроэндокринными опухолями различных локализаций.

При отсутствии противопоказаний по данным лабораторных и инструментальных исследований (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ, ЭХО-КГ) выполняется диагностическая манипуляция - сцинтиграфия совмещенная однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и компьютерной томографией.

Дизайн апробируемого метода

Скрининг

- Топическая визуализация, в зависимости от локализации предполагаемой опухоли (УЗИ/КТ/МРТ);
- Консультация эндокринолога, онколога
- Определение общих и специфических маркеров нейроэндокринных опухолей
- Лабораторные исследования:
 - общий (клинический) анализ крови;
 - общий анализ мочи;
 - биохимический анализ крови;
 - коагулограмма;
 - электрокардиограмма;
 - эхокардиография;



Визиты 1 и 2 (амбулаторные)

- Сцинтиграфия – получение изображений после введения РФП:
 - через 4-6 часов (визит 1)
 - через 24 часа (визит 2)
- Оценка ECOG, анкетирование SF-26, NIS, EORTC, Q_5D_5L (визит 1).
- Прицельная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) - исследование очагов, накопивших препарат после сцинтиграфии через 24 часа после введения РФП (визит 2)
- Консультация эндокринолога, радиолога, онколога (визит 1 и 2), хирурга (визит 2)



Визиты 3 и 4 (амбулаторные)

после проведенного оперативного лечения

- Сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография/КТ (ОФЭКТ/КТ) - получение изображений после введения РФП:
 - через 4-6 часов, сцинтиграфия (визит 3)
 - через 24 часа, ОФЭКТ/КТ (визит 4)
- Консультация патоморфолога (морфология и ИГХ - визит 3)
- Консультация эндокринолога, радиолога, онколога (визит 3 и 4)
- Оценка ECOG, анкетирование SF-26, NIS, EORTC, Q_5D_5L (визит 4).

Скрининг	Радиоизотопная диагностика		Контроль проведенного лечения	
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Оценка соответствия критериям включения	+			
Подписание информированного согласия	+			
Оценка нежелательных явлений		+	+	+
Оценка EGOC	+	+		+
Сцинтиграфия с применением РФП		+	+	+
ОФЭКТ/КТ с применением РФП			+	+
Общий (клинический) анализ крови		+		
Общий анализ мочи		+		
Коагулограмма		+		
Биохимический анализ крови ¹		+		
Электрокардиограмма		+		
Эхокардиография		+		
Анкетирование ² и физикальное обследование ³	+	+		
УЗИ/КТ/МРТ	+			
Определение общих и специфических маркеров нейроэндокринных опухолей ⁴	+			
Консультация врача-эндокринолога	+	+	+	+
Консультация врача-радиолога		+	+	+
Консультация врача-онколога	+	+	+	+
Консультация врача-патоморфолога				+
Консультация хирурга			+	
Морфология и имmunогистохимия				+

¹ Биохимический анализ крови: АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатамино-трансфераза), билирубин общий и прямой, ГГТП (гаммаглутаматтрансфераза), креатинин, мочевина, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, калий/натрий/хлор;

² Анкетирование: SF-26, EORTC, EQ_5D_5L, NIS; ³вес, рост, тонометрия, термометрия

⁴ Общие маркеры нейроэндокринных опухолей: хромогранин А, нейронспецифическая енолаза, СА 19-9, РЭА; синаптофизин;

Гормональный анализ крови (специфические маркеры): АКТГ, кортизол, кальцитонин, инсулин, С-пептид, СТГ, ПТГ, пролактин;

Гормональный анализ мочи (специфические маркеры): метанефрин, норметанефрин, 5-ОУИК;

12.3. Описание метода, инструкции по его применению:

1. Этап скрининга среди пациентов с нейроэндокринными опухолями: проводится оценка соответствия критериям включения/исключения. Подписание информированного согласия. (Важно! За 2 недели перед проведением исследования с препаратом ^{123}I -МИБГ следует прекратить прием симпатолитических, антигипертензивных средств, БКК и бета-адреноблокаторов. Перед проведением исследования с препаратом ^{111}In -октреотидом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC следует за один день отменить терапию короткоживущими аналогами СС, либо за 3–4 недели при терапии депонированными формами аналогов СС.)
2. Визит 1, 2, 3, 4 представляют из себя проведение гибридного радионуклидного исследования, сцинтиграфии совмещенной с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с применением туморотропных радиофармпрепаратов. После визитов 1 и 2, при условии выявления топической локализации нейроэндокринной опухоли рекомендуется оперативное лечение.

Далее описаны методики проведения радионуклидных исследований.

- **Методика радионуклидного исследования с ^{123}I -МИБГ** выполняется после внутривенного введения РФП, активностью 300,0 МБк. Эффективная доза составляла 0,014 мЗв/МБк. Сканирование «всего тела» и эмиссионная томография с ^{123}I -МИБГ выполняется на двухдетекторном эмиссионном томографе. Из обязательных физико-технических условий проведения исследования следует считать использование коллиматоров для низких энергий (для поглощения рентгеновского излучения, образующегося при взаимодействии материала коллиматора и гамма-квантов с энергией 159 Кэв). Обработка результатов исследований осуществляется на специализированной станции. Оптимальное время проведения исследования - 24 часа. К этому сроку достаточно четко визуализируются все патологические очаги, при этом в организме пациента остается активность, позволяющая при необходимости производить ОФЭКТ. Сцинтиграфию на первом этапе выполняется в режиме сканирования «всего тела» для оценки распределения РФП во всех отделах организма пациента. Затем для более детального изучения выявленных патологических очагов повышенного накопления РФП выполняется ОФЭКТ интересующей области. Детекторы устанавливают параллельно друг другу. Аппарат настраивается на энергетический пик 159,0 Кэв, ширина окна дискриминатора – 20%. При сцинтиграфии «всего тела» (длина сканирования соответствует росту пациента), скорость сканирования – 5-10 см/мин, сканирование производится с применением опции определения контуров тела. Информация собирается на

матрицу 256x1024. Обработка результатов сканирования «всего тела» осуществляется стандартными приемами: сглаживание, контрастирование, количественное сравнение симметричных зон интереса и т.п. ОФЭКТ выполняется по нециркулярной орбите, ротация - 180° по часовой стрелке на каждый детектор, сбор информации с 32 последовательных проекций на каждый детектор, экспозиция – 40 сек на каждую проекцию. Размер матрицы – 128x128. Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и корональных томографических срезов производится с использованием алгоритма итераций. Интерпретация результатов направлена на поиск очагов патологического повышенного накопления РФП вне зон его физиологической аккумуляции. Такие очаги свидетельствуют о наличии активной опухолевой ткани соответственно их локализации. Физиологическое распределение ^{123}I -МИБГ подразумевает интенсивное накопление РФП в носоглотке, слюнных железах, сердце (органы, имеющие богатую симпатическую иннервацию), щитовидной железе, печени, чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре (органы, участвующие в метаболизме и выведении РФП из организма), слабое накопление – в легких и кишечнике. Интерпретация данных томографии с ^{123}I -МИБГ производится с помощью динамического трехпроекционного анализа томографических срезов с обязательным сопоставлением с томограммами, полученными при РКТ и МРТ. Такой подход облегчает анатомо-топографическую привязку выявленных при эмиссионной томографии патологических очагов.

- **Методика радионуклидного исследования с ^{111}In -октреотидом** выполняется после внутривенного введения РФП активностью 240,0 МБк. Эффективная доза составляла 0,054 мЗв/МБк. Радионуклидные исследования с ^{111}In – октреотидом выполняется через 24 часа после введения РФП на двухдетекторном эмиссионном томографе, с использованием коллиматоров для средних энергий на энергетическом пике 171 кэВ и 247 кэВ, ширина окна дискриминатора – 20%. Параметры сбора информации и обработки результатов при сканировании «всего тела» и ОФЭКТ полностью идентичны выше изложенным параметрам при радионуклидном исследовании с ^{123}I -МИБГ. Интерпретация полученных сканов и томограмм проводится по такому же принципу, как и при радионуклидном исследовании с ^{123}I -МИБГ. Физиологическое распределение ^{111}In -октреотида подразумевало наличие на нормальных сцинтиграммах изображения печени, селезенки, почек, мочевого пузыря и кишечника.
- **Методика радионуклидного исследования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС** выполняется после внутривенного введения РФП активностью 350-400 МБк. Радионуклидные исследования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС выполняется через 4-6 часов после введения РФП на двухдетекторном эмиссионном томографе, с использованием коллиматоров для низких энергий на энергетическом пике

140 Кэв, ширина окна дискриминатора – 20%. Параметры сбора информации и обработки результатов при сканировании «всего тела» и ОФЭКТ полностью идентичны выше изложенным параметрам при радионуклидном исследовании с ^{123}I -МИБГ и с ^{111}In -октреотидом. Интерпретация полученных сканов и томограмм проводилась по такому же принципу, как и при радионуклидном исследовании с ^{123}I -МИБГ и с ^{111}In -октреотидом. Физиологическое распределение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС подразумевало наличие на нормальных сцинтиграммах изображения печени, селезенки, почек, мочевого пузыря и кишечника.

3. На визитах 3 и 4 проводится оценка эффективности проведенного лечения, в частности контрольное радионуклидное исследование (идентичное методике при визитах 1 и 2), патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала, с формированием прогноза и дальнейших рекомендаций по динамическому наблюдению.

Далее представлены рекомендации по патоморфологическому и иммуногистохимическому исследованиям.

Морфологическое исследование (или пересмотр гистологических препаратов), установление степени дифференцировки (Grade) в соответствии с классификациями ВОЗ (для НЭО ЖКТ 2010г., для НЭО легких 2015г).

Иммуногистохимическое исследование экспрессии общих нейроэндо-кринных маркеров: хромогранина А (ХрА) (маркер специфических эндокринных гранул), синаптофизина (маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами), CD 56 (мембранный гликопротеид нейроадгезии).

Установление характера гормональной активности НЭО с помощью антител к следующим гормонам: адренокортикотропному (АКТГ), кортикотропин-релизинг-гормону (КРГ), пролактину (ПРЛ), соматотропному (СТГ), лютеинизирующему (ЛГ) и фолликулстимулирующему (ФСГ), паратиреоидному гормону (ПТГ) и кальцитонину, гастрину, глюкагону, инсулину, соматостатину. Определение индекса пролиферативной активности Ki 67. Оценка экспрессии рецепторов к соматостатину (РССТ 1–5) НЭО.

Примечание:

1. В гистологическом заключении важно отражать дополнительные параметры злокачественности НЭО (инвазия сосудов, нервов, наличие не ишемических некрозов, полиморфизм пролиферирующей фракции опухолевых клеток, обширная инвазия окружающих тканей), что позволяет насторожить клиницистов в отношении прогноза и позволяет выбрать оптимальные хирургические и терапевтические подходы при лечении подобных пациентов.

2. Отображение в номенклатуре функциональной принадлежности новообразования. Биологическая активность НЭО определяется на основании клинических проявлений, связанных с избыточной секрецией гормонов и других биологически активных пептидов. Термины, отражающие клинические синдромы могут быть использованы для описания НЭО, например, инсулинома, глюкагонома, соматостатинома и др., хотя термин карциноидная опухоль применяется и в отношении новообразований без карциноидного синдрома.

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

Пациенту будут выполнены исследования (сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ с применением туморотропных РФП) на этапе диагностики и оценки качества проведенного лечения. Далее период клинического наблюдения будет составлять от 1-3 месяцев до 1 года. Общая продолжительность наблюдения зависит от сроков проведенного оперативного лечения.

Запланированный срок исследования – 2016-2017 гг.

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.

Локализация и размеры опухолевых очагов, удаленных метастазов по данным сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, показателей клинического и биохимического анализов крови (ЛДГ, АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, ГГТП, креатинин, мочевина, кальций общий, кальций ионизированный, фософфор, калий/натрий/хлор), коагулограмма, ЭКГ, оценка общего состояния (ECOG), нежелательные явления.

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

13. Критерии включения пациентов.

Подтвержденные нейроэндокринные опухоли (НЭО), по данным лабораторных и инструментальных методов обследования
Пациенты с подозрением на НЭО без локализации первичного очага;

Пациенты с подозрением на НЭО, с отдаленными метастазами, без локализации первичного очага;
 Подписанное добровольное информированное согласие в двух экземплярах;
 Желание принимать участие в процедурах клинической аprobации;

14. Критерии не включения пациентов.

Хроническая почечная недостаточность (СКФ<30мл/мин);
 Период беременности или лактации;
 Возраст младше 18 лет;
 Повышенная чувствительность к любому компоненту РФП.

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

- а) когда и как исключать пациентов из клинической аprobации: на любом этапе при развитии нежелательных эффектов;
- б) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической аprobации метода: согласно индивидуальному плану динамического наблюдения в соответствии с группой клинического риска рецидива/прогрессирования опухоли.

Исключение пациента производится при отзыве информированного согласия, невозможности связи с пациентом.

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;
 Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Специальности: эндокринология, онкология, морфология, лабораторная диагностика, радионуклидная диагностика, функциональная диагностика.

Перечень и кратность медицинских услуг:

Наименование	Частота предоставления в процессе клинической аprobации
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	5

Прием (осмотр, консультация) врача-радиолога	4
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога	5
Прием (осмотр, консультация) врача-патоморфолога	1
Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга	1
Электрокардиограмма с расшифровкой	1
Эхокардиография	1
Общий анализ мочи	1
Общий (клинический) анализ крови	1
АСТ	1
АЛТ	1
Билирубин общий сыворотки крови	1
ГГТ	1
Кальций общий сыворотки крови	1
Кальций ионизированный сыворотки крови	1
Фосфор сыворотки крови	1
Креатинин сыворотки крови	1
Мочевина сыворотки крови	1
Натрий/Калий/Хлор сыворотки крови	1
Коагулограмма	1
УЗИ/КТ/МРТ	1
Общие маркеры нейроэндокринных оружолей: хромогранин А, нейронспецифическая енолаза; СА 19-9; РЭА; синаптофизин;	1
Гормональный анализ крови (специфические маркеры): АКТГ, кортизол, кальцитонин, инсулин, С-пептид, СТГ, ПТГ, пролактин;	1
Гормональный анализ мочи (специфические маркеры): метанефрин, норметанефрин, 5-ОУИК;	1
Сцинтиграфия (без стоимости РФП)	4
ОФЭКТ/КТ (без стоимости РФП)	2
Гистологическое исследование послеоперационного материала	1

Иммуногистохимическое исследование с 10 антителами	1
¹²³ I- метайодбензилгуанидин (Йобенгуан) (300 МБк)	2
Индия хлорид, ¹¹¹ In (240 МБк)	2
Пентетреотид	2
^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-ТОС (350-400 МБк)	2

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

- ¹²³I- метайодбензилгуанидина (Йобенгуан) (300 МБк)
- Индия хлорид, ¹¹¹In (240 МБк) + Пентетреотид
- ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-ТОС (350-400 МБк)

Препараты вводятся внутривенно струйно, однократно и непосредственно перед выполнением исследования.

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.

Выявление локализации нейроэндокринной опухоли, удаленных метастазов.

Выявление очагов опухоли, ранее не выявленных иными методами.

20. Перечень критериев дополнительной ценности:

Ранняя диагностика, стадирование НЭО, определение локализации первичного очага, выявление метастазов. Выбор лечебной тактики, формирование прогноза.

Доза облучения при проведении сцинтиграфии рецепторов самотостатина сопоставима с лучевой нагрузкой при ангиографии и компьютерной томографии (КТ).

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

Эффективность диагностического метода рассчитывалась по следующей схеме. Все полученные результаты в зависимости от их совпадения с клинико-

морфологическим диагнозом или результатами длительного клинического наблюдения подразделялись на четыре вида: истинноположительные (ИП), истинноотрицательные (ИО), ложно положительные (ЛП) и ложно отрицательные (ЛО). Что касается конкретно метода позитивной сцинтиграфии опухолей (сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ, ^{111}In -октреотидом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС, ОФЭКТ), то ИП результат означал сцинтиграфическую визуализацию действительно существующих опухолевых очагов. ИО результат подразумевал отсутствие очагов гиперфиксации РФП при реальном отсутствии активной опухолевой ткани. ЛП результат констатировался в случае обнаружения патологических очагов гиперфиксации РФП при действительном отсутствии активной опухолевой ткани. ЛО результат получался при невозможности радионуклидной визуализации реально существующих опухолевых очагов. Затем по специальным формулам производится вычисление основных показателей эффективности диагностического метода: чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС), точности (ДТ), положительной предсказательной ценности (ППЦ) и отрицательной предсказательной ценности (ОПЦ). ППЦ – вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста. ОПЦ – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста. Чем чувствительнее тест, тем выше предсказательная ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше предсказательная ценность его положительного результата (т.е. возрастает вероятность того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз).

VIII. Статистика

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

Поиск точки разделения и расчёт чувствительности и специфичности будет проводиться на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения будет использоваться такой уровень показателя, которому соответствует максимальная сумма чувствительности (пропорция истинно позитивных результатов, подтвержденных тестируемым методом, по отношению к золотому стандарту) и специфичности метода (пропорция истинно негативных результатов, подтвержденная тестируемым методом, по отношению к золотому стандарту), полученные в ходе ROC-анализа.

Прогностическая ценность положительного результата (количество пациентов истинно положительных по результатам тестирования/(количество пациентов истинно положительных при тестировании + количество пациентов ложно-положительных при тестировании)); прогностическая ценность отрицательного результата (количество пациентов с истинно негативным результатом теста/ (количество истинно-негативных результатов + количество ложно-негативных результатов)); отношение правдоподобия для положительного результата теста (чувствительность/(1-специфичность)) будут рассчитаны как рекомендовано в специализированных изданиях.

Площади под кривыми операционных характеристик (AUC) будут измерены для демонстрации возможностей диагностических тестов верно оценивать истинно положительные и истинно отрицательные результаты. Для сравнения качества диагностических тестов будут сравниваться площади под кривыми операционных характеристик.

Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц или диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквантильном отрезке, а также связи с изменениями других параметров в соответствии с современными требованиями.

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

Всего 20 пациентов:

- Исследуемая группа: 20 пациентов с дифференцированными нейроэндокринными опухолями различной локализации (карциноид легкого, НЭО вилочковой железы, НЭО желудка, НЭО 12-ти перстной кишки, НЭО поджелудочной железы, НЭО тонкой кишки, НЭО аппендициса, метастазы НЭО из НПО (не выявленный первичный очаг), феохромоцитома, параганглиома, медуллярный рак щитовидной железы); предварительный план набора на 2016 г. составляет 50%, т.е. 10 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

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

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

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 2016-2017 год затрат: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

$Z_{\text{ин}}$ - иные планируемые на 2016-2017 год затраты, связанные с оказанием услуг.

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

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения)

1. Перечень медицинских услуг:	Частота представления
Один день лечения и обследования в амбулаторных условиях	5
Прием (осмотр, консультация) врача-радиолога	4
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	5
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога	5
Прием (осмотр, консультация) врача-патоморфолога	1
Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга	1
Сцинтиграфия (без стоимости РФП)	4
ОФЭКТ/КТ (без стоимости РФП)	2
Гистологическое исследование послеоперационного материала	1
Иммуногистохимическое исследование с 10 антителами	1
Электрокардиограмма с расшифровкой	1
Эхокардиография	1
Взятие крови из периферической вены	1
Общий анализ мочи	1
Общий (клинический) анализ крови	1
АСТ (Аспартатаминотрансфераза) сыворотки крови	1
АЛТ (Аланинаминотрансфераза) сыворотки крови	1
Билирубин общий сыворотки крови	1
Гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТ) сыворотки крови	1
Кальций общий сыворотки крови	1
Кальций ионизированный сыворотки крови	1
Фосфор сыворотки крови	1
Креатинин сыворотки крови	1
Мочевина сыворотки крови	1
Натрий/Калий/Хлор сыворотки крови	1
Коагулограмма (протромбиновое время+ Тромбиновое время+ Фибриноген+ АЧТВ+ Антитромбин III)	1
УЗИ/КТ/МРТ	1
Общие маркеры нейроэндокринных опухолей: хромогранин А, нейронспецифическая енолаза; СА 19-9; РЭА; синаптофизин;	1
Гормональный анализ крови (специфические маркеры): АКТГ, кортизол, кальцитонин, инсулин, С-пептид, СТГ, ПТГ, пролактин;	1
Гормональный анализ мочи (специфические маркеры): метанефрин, норметанефрин, 5-ОУИК;	1

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

¹²³I- метайодбензилгуанидина (Йобенгуан) (300 МБк) х2;

Индия хлорид, ¹¹¹In (240 МБк) + Пентетреотид х2;

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (350-400 МБк) х2;

Препараты вводятся внутривенно струйно, однократно перед выполнением исследования.

Основная стоимость клинической аprobации складывается из стоимости РФП. До 50% стоимости в одном случае клинической аprobации приходится на закупку радиофармацевтических препаратов.

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке – не применяется.

Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – не применяется; виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – не применяется; иное – не применяется.

Стоимость аprobации метода в одном случае составляет **353,00 тыс. руб.**

Исходя из количества участников клинической аprobации (**20 пациентов**) и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость финансовых затрат составит **7 060 000, 00 руб.** (семь миллионов шестьдесят тысяч рублей),

в том числе в **2016 году** – 10 пациентов на сумму 3530,0 тыс. руб.,

в **2017 году** – 10 пациентов на сумму 3530,0 тыс. руб.

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

Наименование расходов	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 аprobации	41,5
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, потребляемого (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической аprobации	256,5
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.	55,0
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	22,0
Итого стоимость 1 пациента:	353,00

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

"16" февраля 2016 г.



И.И. Дедов

Приложение к протоколу клинической аprobации: Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

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

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Главный исследователь:

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"/>
----------------------	----------------------	----------------------

< Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.>

Номер
пациента

ФИО

Место

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: _____	
Демографические данные:	
Дата рождения: ____ / ____ / ____ (дд / мм / гггг)	
Национальность:	
Пол: Мужчина/Женщина	

Период оценки МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ

Дата: ____ / ____ / ____

(дд / мм / гггг)

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

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

< Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.>

Номер пациента

ФИО

Место

Период скрининга КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Date Дата: ____ / ____ / ____

Следующие критерии должны быть отмечены "Да"		Да	Нет
1.	Подтвержденные нейроэндокринные опухоли (НЭО), по данным лабораторных и инструментальных методов обследования		
2.	Подтвержденные клинически/лабораторно НЭО, без локализации первичного очага		
3.	Подтвержденные клинически/лабораторно НЭО, с отдаленными метастазами, без локализации первичного очага;		
Если какой-либо из вышеупомянутых критериев НЕТ, участник не должен быть включен в исследование.			

Период скрининга КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Дата: ____ / ____ / ____

Следующие критерии должны быть отмечены нет:		Да	Нет
1.	хроническая почечная недостаточность (СКФ<30мл/мин)		
2.	период беременности или лактации		
3.	повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.		
4.	возраст младше 18 лет		
Если какой-либо из вышеупомянутых критериев отмечен Да, участник не должен быть включен в исследование.			

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

< Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.>

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

Сцинтиграфия + ОФЭКТ/КТ

Исходно:

Дата и время	— / — / — — : — —	(дд / мм / гггг)	ЧЧ:ММ
--------------	-------------------	------------------	-------

РФП	Результат	
	4-6 часов	24 часа
^{123}I -МИБГ		
^{111}In -октреотид		
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC- ТОС		

После проведенного лечения:

Дата и время	— / — / — — : — —	(дд / мм / гггг)	ЧЧ:ММ
--------------	-------------------	------------------	-------

РФП	Результат	
	4-6 часов	24 часа
^{123}I -МИБГ		
^{111}In -октреотид		
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC- ТОС		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

< Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.>

Номер пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

Креатинин			Нет Да
Са общий			Нет Да
K/Na/Cl			Нет Да
Кальций общ.			Нет Да
Кальций ион.			Нет Да
Фосфор			Нет Да
ГГТП			Нет Да

Общий маркеры НЭО			
Дата: _____ / _____ / _____			
Время: _____			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
хромогранин А			Нет Да
Нейронспецифическая енолаза			Нет Да
СА 19-9			Нет Да
РЭА			Нет Да
Синаптофизин			Нет Да

Гормональный анализ крови (специфические маркеры НЭО)			
Дата: _____ / _____ / _____			
Время: _____			

Заполнено: _____
 Имя _____ Подпись _____ Дата _____

< Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.>

Номер
пациен

ФИО

Центр

Период оценки ПРОЦЕДУРЫ

Процедура _____			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время : _____			
Параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
ЭКГ			Нет Да
ЭХО-КГ			Нет Да
УЗИ			Нет Да
КТ			Нет Да
МРТ			Нет Да

Лабораторный тест (Иммуногистохимический метод)		
Дата: ____ / ____ / ____		
Лабораторный параметр	Результат	Значение
Гистологическое исследование послеоперационного материала и иммуногистохимическое исследование с 10 антителами		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

< Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармпрепаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.>

Номер
субъект

ФИО

Цент^р

СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ)

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (дд/мм/гггг)	Окончание (дд/мм/гггг)	Серьезно ^{ое?}	Назначено сопутству ^{ющие} лечение	Тяжесть 0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая	Метод исследовани ^я	Исход 0 - выздоровел 1 - выздоровел с последствия ^{ми} 2 - не выздоровел	Связь с методом исследования 0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установленно
1		/ / / /	/ / / /			<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		
3		/ / / /	/ / / /			<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		
5		/ / / /	/ / / /			<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		

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

< Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармпрепаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.>

Номер
субъект

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--	--	--

ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ)

Участник использовал сопутствующие препараты? <input type="checkbox"/> Да, <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	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"/>				
							<input type="checkbox"/> Отметить если страница последняя	

Заполненно: _____
Имя _____

Подпись _____
Дата _____

< Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.>

Номер
субъект

ФИО

Центр

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 России		
3.	Название метода клинической аprobации	Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченых ^{123}I , ^{111}In и ^{99}mTc		
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 – 2017 гг. 2016 г. – 10 пациентов 2017 г. – 10 пациентов		
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической аprobации одному пациенту	353 000 руб.		
	<u>8. Экспертное мнение – <i>ненужное зачеркнуть</i></u>			
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 «Радионуклидная визуализация, оценка эффективности лечения и мониторинг рецидива нейроэндокринных опухолей с применением радиофармацевтических препаратов, меченных ^{123}I , ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздрава России

Академик И.И. Дедов

"16" февраля 2016 г.

