

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)
2.	Адрес местонахождения организации	344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия д. 63
3.	Контактные телефоны и адрес электронной почты	8(863)300-30-05 e-mail: onko-sekretar@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, лечения и реабилитации	Метод комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень с отсутствием мутаций генов RAS
5.	Число пациентов необходимое для апробации	20 пациентов: 2018 г. – 3 пациента, 2019 г. – 10 пациентов, 2020 г. – 7 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 26 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор ФГБУ «РНИОИ»
Минздрава РФ
Кит О.И.

« *Кит О.И.* » 2018 г.

Кит О.И.

(подпись)

Протокол клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. **Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).** Метод комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень с отсутствием мутаций генов RAS.

2. **Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.** ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

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

Кит Олег Иванович, генеральный директор ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России; Владимирова Любовь Юрьевна, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России; Геворкян Юрий Артушевич, руководитель отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место в мире в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире. Спектр эффективных цитостатиков для лечения КРР ограничен. Ген RAS служит одним из звеньев сигнального пути EGFR-RAS-BRAF-MEK-MAPK, регулирующего клеточную пролиферацию, ангиогенез, апоптоз. Появление таргетных препаратов - моноклональных антител к EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) значительно расширило терапевтические возможности в отношении метастатического колоректального рака (мКРР) при наличии дикого (немутировавшего) типа гена RAS. По данным метаанализа, обобщившего данные о влиянии мутаций генов RAS на эффективность терапии мКРР моноклональными антителами – блокаторами EGFR (анти-EGFR MA) (данные 22 клинических исследований, 2188 пациентов) клиническая эффективность применения их у пациентов с диким типом гена RAS значительно возрастает в

сочетании с химиотерапией 1-2 линий. Однако в настоящее время в России отсутствуют стандарты, предполагающие на первом этапе их использование.

В исследовании планируется одна исследовательская группа- 20 больных в возрасте старше 18 лет метастатическим колоректальным раком, которых отбирают на этапах скрининга по результатам молекулярно-генетического анализа при отсутствии мутации генов RAS и в соответствии критериям включения/исключения.

С целью улучшения качества оказания медицинской помощи больным метастатическим колоректальным раком (мКРР) с отсутствием мутаций генов RAS, предлагается проведение таргетной индивидуализированной терапии моноклональными антителами- блокаторами EGFR в сочетании с химиотерапией с последующим хирургическим вмешательством при резектабельности метастазов. Фаза наблюдения будет заключаться в контроле за пациентом до прогрессии заболевания.

Данная стратегия поможет улучшить результаты лечения этой категории больных и оптимизировать расходы на таргетную терапию.

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

Актуальность метода для здравоохранения определяется следующим: молекулярно-генетическое исследование позволяет провести отбор больных в соответствии с индивидуальными генетическими характеристиками опухоли, подлежащих таргетной терапии, и оптимизировать ее использование у больных с мКРР; действующие стандарты РФ по лечению мКРР не предусматривают молекулярно-генетического исследования, что не позволяет индивидуализировать тактику лечения этой категории больных. Согласно современным данным у 50-60% больных отмечается наличие дикого (не мутированного) типа опухоли, что определяет эффективность моноклональных антител блокаторов EGFR.

Результаты рандомизированных исследований демонстрируют клинические преимущества применения моноклональных антител блокаторов EGFR в первой линии терапии мКРР с диким типом RAS. Применение анти-EGFR МА в сочетании со стандартной химиотерапией в 1 линии терапии мКРР с диким типом KRAS позволяет достичь лучших показателей выживаемости. Снижаются прямые медицинские затраты за счет увеличения продолжительности ремиссий, уменьшения числа госпитализации, а также оптимизации расходов на дорогостоящую таргетную терапию, косвенные затраты, которые несет государство в связи с оплатой листов временной

нетрудоспособности, выплатой пенсий и пособий, а также упущенного вклада в ВВП.

По данным международных рандомизированных исследований сочетание химиотерапии и таргетной терапии блокаторами EGFR при мКРР с диким типом RAS при метастатическом поражении печени у тех пациентов, которым было выполнено радикальное (R0) хирургическое вмешательство с удалением метастазов в печени, удалось достичь достоверного увеличения выживаемости без прогрессирования в 1.5 и более раз в сравнении только с лекарственной терапией.

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

Применение моноклональных антител- блокаторов EGFR при мКРР с отсутствием мутации генов RAS в сочетании со стандартными режимами химиотерапии позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией.

Результаты рандомизированных исследований демонстрируют клинические преимущества применения моноклональных антител - блокаторов EGFR в первой линии терапии мКРР перед Бевацизумабом при мКРР с диким типом RAS, а применение анти - EGFR МА во 2- 3 линиях терапии мКРР с диким типом KRAS после Бевацизумаба снижает показатели общей выживаемости пациентов. Применение анти - EGFR МА в сочетании со стандартной химиотерапией в 1 линии лечения мКРР с диким типом KRAS позволяет достичь лучших показателей выживаемости. Выполнение резекции ободочной или прямой кишки и резекции печени при первично-метастатический или резекции печени при генерализованном после радикального лечения колоректальном раке с потенциально резектабельными метастазами в печень позволит значительно улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов, повысив количество и длительность ремиссий и показатели выживаемости.

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

Терапия таргетными моноклональными антителами- блокаторами EGFR и химиопрепаратами может вызвать развитие нежелательных явлений, заявленных в инструкциях по применению препаратов. Возможно возникновение осложнений как после операции на толстой кишке, так и после резекции печени различного объема, основные виды осложнений: печёночная

недостаточность, желчные свищи, абсцессы в зоне резекции печени, пневмонии, кровотечения, несостоятельность толстокишечного анастомоза. Частота осложнений не превышает 10-12%.

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).

- Cascinu S., Rosati G., Nasti G. et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab. Eur. J. of Cancer, Vol.51, sup. S3 S329 (Abstr. Book ECCO-ESMO 2015. Impact Factor 5.417
- Sato Y, Matsusaka S, Suenaga M, Shinozaki E, Mizunuma N Cetuximab could be more effective without prior bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer patients. J Clin Onc 2015 Vol. 2015:8 Pages 3329—3336. Impact Factor 18.428
- Abramova N.A., Vladimirova L.Yu., Kit O.I. Monoclonal antibodies against EGFR-receptors in metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment: comparative tolerability and efficacy of Panitumumab(P) and Cetuximab(C) // Journal of clinical oncology 2014, Volume 32, Issue 15S, Part I of II, page 841s, e14641, Impact Factor 18.428
- Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 23. № 3. С. 65-71. Импакт-фактор 1,395
- Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Попова И.Л., Новоселова К.А., Тихановская Н.М., Агиева А.А., Снежко Т.А., Саманева Н.Ю.. Опыт применения моноклональных антител - блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака. Фарматека №18(311)2015, С.24-28. Импакт-фактор 2,312

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода - нет

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: Улучшить качество оказания медицинской помощи больным мКРР с метастазами в печень с отсутствием

мутации RAS путем проведения предоперационной таргетной индивидуализированной терапии моноклональными антителами - блокаторами EGFR и стандартной химиотерапией в сочетании с хирургическим удалением метастазов в печени.

Задачи клинической апробации:

1. Изучить эффективность индивидуализированной таргетной терапии моноклональными антителами блокаторами EGFR в сочетании с химиотерапией у больных мКРР у больных с отсутствием мутации генов RAS по показателям: непосредственного клинического эффекта, перевода нерезектабельных метастазов в печень в резектабельные, показателей безрецидивной выживаемости.
2. Изучить токсические эффекты проводимой терапии.
3. Изучить осложнения после хирургических вмешательств

IV. Дизайн клинической апробации

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

Имеющиеся опубликованные результаты клинических исследований, публичные доклады предварительных результатов, а также собственный опыт применения применения блокаторов EGFR при мКРР с диким типом гена RAS свидетельствуют о высокой достоверности и обоснованности предварительных данных применения исследуемого метода терапии.

Таргетная индивидуализированная терапия моноклональными антителами-блокаторами EGFR в сочетании с химиотерапией на основе генетической характеристики опухоли с отсутствием мутации генов RAS позволяет повысить эффективность и безопасность лечения оптимизировать расходы государства на таргетную терапию.

Выполнение резекции ободочной или прямой кишки и резекции печени при первично-метастатический или резекции печени при генерализованном после радикального лечения колоректальном раке с потенциально резектабельными метастазами в печень позволит значительно увеличить безрецидивную выживаемость больных мКРР с метастазами в печень.

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 исследуемые параметры:

- Выживаемость без прогрессирования (ВБП)
- Непосредственный противоопухолевый эффект лекарственной терапии
- Частота перевода метастазов в печень из нерезектабельного состояния в резектабельное

Дополнительные исследуемые параметры:

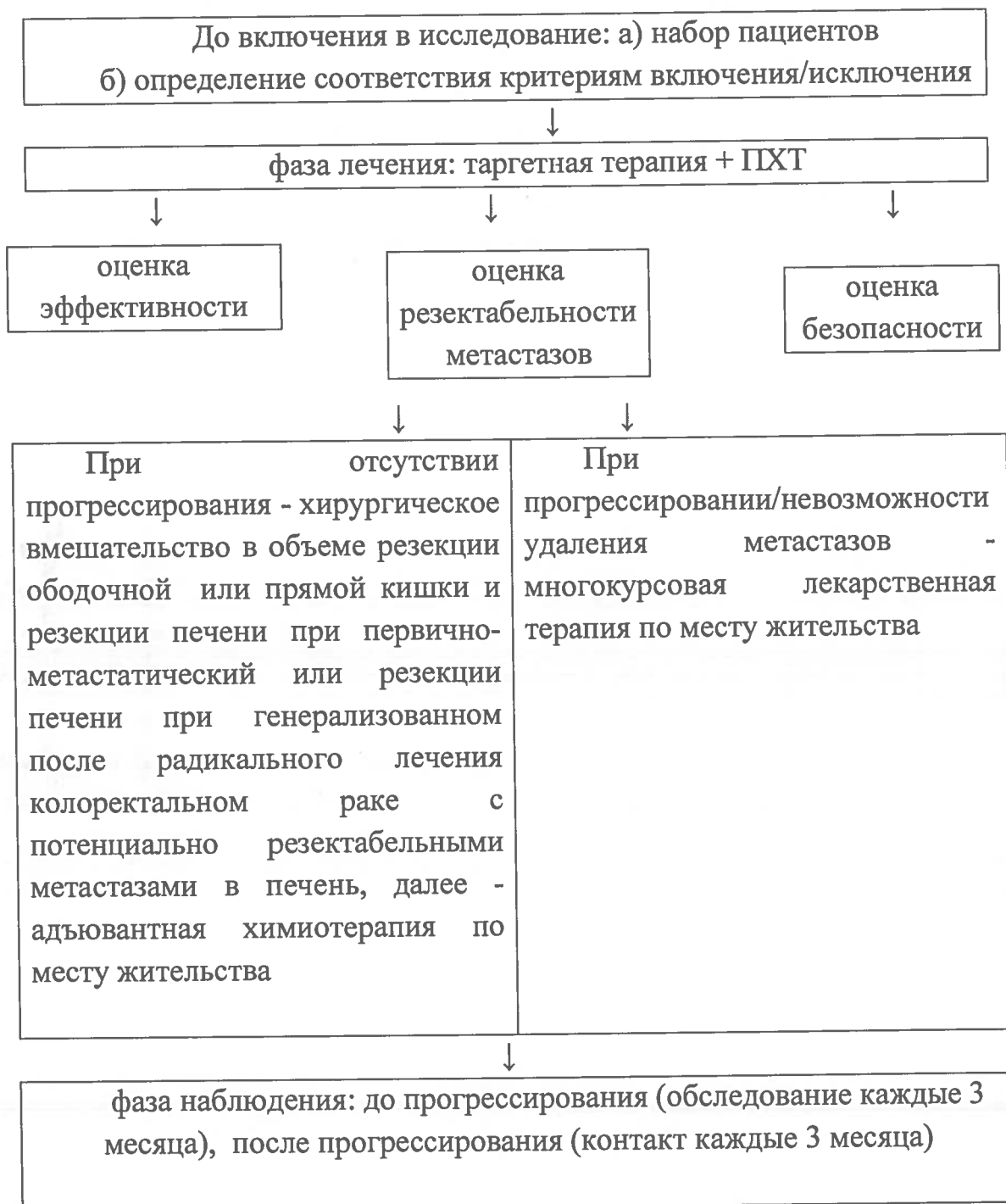
- Токсические эффекты, связанные с анти-EGFR моноклональными антителами и химиотерапией
- Общая выживаемость (ОВ)
- Осложнения хирургического вмешательства

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

Клиническая апробация предполагает включение пациентов в одну клиническую группу. До включения в исследование проводится сбор анамнеза, физикальный осмотр пациента, лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимические показатели, онкомаркеры, МРТ/СРКТ костей и внутренних органов, фиброколоноскопия, забор материала для гистоанализа, гистологический анализ опухоли, молекулярно-генетический анализ на наличие мутации RAS), проводится оценка состояния пациента и распространенности опухолевого процесса, подписывается информированное согласие. При отсутствии мутации генов RAS больные будут включены в исследование и им будут назначены моноклональные антитела - блокаторы EGFR в сочетании с химиотерапией. Кроме того, определяется соответствие состояния пациента критериям включения/исключения.

В ходе проведения терапии оценивают ответ на лечение, частоту перевода метастазов в печень из нерезектабельного состояния в резектабельное, нежелательные явления. После 2 и 4 циклов выполняется оценка резектабельности. При отсутствии прогрессирования выполняется хирургическое вмешательство в объеме резекции ободочной или прямой кишки и резекции печени при первично-метастатический или резекции печени при генерализованном после радикального лечения колоректальном раке с потенциально резектабельными метастазами в печень далее проводится адъювантная химиотерапия по месту жительства в рамках стандартного лечения. В случае прогрессирования/невозможности удаления метастатических очагов проводится многокурсовая лекарственная терапия по месту жительства в соответствии с общепринятыми подходами.

В фазе наблюдения осуществляют обследование пациента 1 раз в 3 месяца до прогрессирования, после прогрессирования - контакт с пациентом/родственниками для оценки выживаемости и сбора сведений о проводимой противоопухолевой терапии (если применимо)



План исследования

	Скрининг (до включения в исследование)	Фаза лечения	Фаза лечения (операция)	Фаза наблюдения до прогрессирования

				я
Информированное согласие	X	-	X	-
Демографические данные	X	-		-
Клиническое обследование	X	X	X	-
Гистологическая верификация	X	-		-
Анализ на мутацию RAS	X	-		-
СРКТ/МРТ	X	После 2, 4 курса		1 раз в 3 месяца
Общий анализ крови	X	X	X	-
Общий анализ мочи	X	X	X	-
Биохимический анализ крови	X	X	X	-
Коагулограмма	X	X	X	-
ЭКГ	X	По показаниям	X	-
Онкомаркеры	X	После 2, 4 курса		X
Противоопухолевая терапия	-	X		-
Сопроводительная симптоматическая терапия	-	X	X	-
Хирургическое вмешательство	-	-	X	-
Регистрация нежелательных явлений	X	X	X	-
Контакт с пациентом/родственникам и для оценки выживаемости и сбор сведений о противоопухолевой терапии	-	-		-

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

При отсутствии мутации в гене RAS больные будут отобраны на индивидуализированную таргетную терапию (по выбору врача в зависимости от наличия препарата): Цетуксимабом 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² (первая инфузия), последующие инфузии еженедельно 250 мг/м² или Панитумумабом в/в капельно 6 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели в сочетании с 2-4 14-дневными циклами химиотерапии по схемам: FOLFOX-6 Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м²) или FOLFIRI (Иринотекан 180 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-

часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м²).

Проведение химиотерапии сопровождается стандартным ведением сопроводительной, симптоматической терапии.

Цикл химиотерапии может быть начат при отсутствии признаков инфекции, абсолютном количестве нейтрофилов $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 150 \cdot 10^9/\text{л}$, аланинаминотрансфераза ≤ 2 ВГН, аспартатаминотрансфераза ≤ 2 ВГН (при метастазах в печень ≤ 5 ВГН), общий билирубин ≤ 1.5 ВГН.

Перед началом каждого цикла пациент обследуется для выявления токсичности, нежелательных явлений. При развитии гематологической или негематологической токсичности начало цикла может быть отложено не более чем на 21 день. В случае развития гематологической токсичности 3-4 степени доза химиопрепаратов должна быть снижена на 25%. При повторном развитии гематологической токсичности 3-4 степени доза должна быть снижена на 25%. При развитии негематологической токсичности 3-4 степени дозы химиопрепаратов корректируются аналогично.

Профилактика и лечение дерматологической специфической токсичности Панитумумаба и Цетуксимаба проводится согласно стандартным методам.

Сопутствующая терапия: разрешены препараты, используемые для лечения сопутствующих заболеваний, симптоматическое лечение, терапию осложнений противоопухолевой терапии. В ходе клинической апробации запрещены любые другие противоопухолевые препараты, лучевая терапия.

Оценка эффективности и резектабельности процесса проводится после 2 и 4 циклов терапии. При достижении резектабельности выполняется хирургическое вмешательство в объеме резекции ободочной или прямой кишки и резекции печени при первично-метастатический или резекции печени при генерализованном после радикального лечения колоректальном раке с потенциально резектабельными метастазами в печень, далее проводится адъювантная химиотерапия по месту жительства в рамках стандартного лечения. В случае прогрессирования/невозможности удаления метастатических очагов проводится многокурсовая лекарственная терапия по месту жительства в соответствии с общепринятыми подходами.

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

До лечения проводится предварительное обследование и отбор больных в соответствии с критериями включения/невключения.

Этап лечения включает в себя до 4 14-дневных циклов химиотерапии и

хирургическое вмешательство в объеме резекции ободочной или прямой кишки и резекции печени при первично-метастатический или резекции печени при генерализованном после радикального лечения колоректальном раке с потенциально резектабельными метастазами в печень. Этап наблюдения предполагает наблюдение за пациентами до прогрессии для оценки состояния пациента и получения данных о проводимом лечении.

Исследование будет проводиться в течение 3 лет (2018-2020 гг). Состоит из двух следующих этапов:

1 этап (2018-2020 гг.) - отбор и обследование больных согласно разделу 12, подбор и проведение таргетной индивидуализированной терапии на основе молекулярно-генетического исследования в соответствии с критериями включения/исключения: 2018 год – 3 пациента, 2019 – 10 пациентов, 2020 – 7 пациентов;

2 этап - наблюдение за больными, оценка эффективности и безопасности терапии, подсчет безрецидивной выживаемости.

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

1. ФИО пациента
2. Дата рождения
3. Контактные данные (включая родственников пациента)
4. Клинический диагноз
5. Гистотип опухоли
6. Наличие мутации генов RAS
7. Предшествующий анамнез заболевания
8. Локализация и количество метастазов на момент включения в группу клинической апробации, маркерные очаги для оценки клинического эффекта в динамике.
9. Сопутствующие заболевания.
10. Данные физикального обследования на момент первичного обследования и на этапах лечения.
11. Данные лабораторного и инструментального обследования на момент первичного обследования и на этапах лечения.
12. Противоопухолевая терапия, данные об отсрочке введения, коррекции доз и их причине.
13. Нежелательные побочные явления в процессе лечения.

14. Даты прогрессирования, локализация новых метастазов.
15. Оценка резектабельности метастазов в печени и возможности выполнения резекции
16. Операция
17. Послеоперационный гистоанализ
18. Послеоперационные осложнения
19. Причины прекращения противоопухолевой терапии.
20. Даты очных или телефонных контактов с пациентом/родственниками в процессе наблюдения после завершения лечения в рамках клинической апробации для оценки выживаемости.

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Взрослые мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше;
2. Подписанное информированное согласие на участие в клинической апробации.
3. Патоморфологически подтвержденный первично-метастатический или генерализованный после радикального лечения колоректальный рак (аденокарцинома) с потенциально резектабельными метастазами в печень.
4. Отсутствие в опухоли мутации генов RAS.
5. Наличие потенциально резектабельных отдаленных метастазов в печень: солитарные (в одну или в обе доли); единичные (до 3) в одну или обе доли; множественные, потенциально курабельные (не более 10, размеры которых не превышают 5 см, после проведения лекарственного лечения).
6. Отсутствие в анамнезе лекарственной терапии по поводу мКРР.
7. Отсутствие в анамнезе терапии моноклональными антителами – блокаторами EGFR или другими.
8. Наличие измеримых очагов опухоли в соответствии с критериями RECIST 1.0, по результатам спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.
9. Функциональный статус по шкале ECOG ≤ 1 ;
10. Адекватная функция костного мозга, определяемая как абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 * 10^9$ /л, количество тромбоцитов $\geq 100 * 10^9$ /л, гемоглобина выше 9 г/дл;
11. Адекватная функция печени и почек: Уровень общего билирубина в сыворотке крови \leq ВГН; Уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы $\leq 2,5$ ВГН (≤ 5 ВГН для пациентов с метастазами в печень), креатинин сыворотки крови $\leq 1,5$ ВГН;

12. Ожидаемая продолжительность жизни более 6 месяцев.

14. Критерии не включения пациентов.

1. Известная непереносимость или гиперчувствительность к анти-EGFR моноклональным антителам;

2. Любые медицинские состояния, препятствующие проведению противоопухолевой лекарственной терапии: нарушение пассажа кишечника (признаки кишечной непроходимости), признаки печеночной и/или почечной недостаточности, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации и субкомпенсации, инфекционные заболевания в активной фазе, серопозитивность в отношении ВИЧ в анамнезе;

3. Наличие в анамнезе других первичных злокачественных опухолей;

4. Общее состояние больного по шкале ECOG ≤ 1 .

5. Метастатическое поражение печени более 10, размеры которых превышают 5 см, центральная локализация, локализация у ворот печени и вблизи крупных сосудов, распад метастатических узлов.

6. Экстрапеченочные метастазы, кроме удалимых при хирургическом вмешательстве лимфатических узлов

7. Карциноматоз брюшины.

8. Наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний.

9. Наличие хронической диареи или синдрома мальабсорбции.

10. Воспалительные и гнойные заболевания передней брюшной стенки.

11. Наличие лапаротомии с распространенным перитонитом в анамнезе.

12. Пациенты, которые считаются потенциально ненадежными или неспособными завершить участие в клинической апробации;

13. Беременность или кормление грудью (для женщин).

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

Пациент исключается из исследования:

1. при отзыве информированного согласия

2. при развитии серьезных нежелательных явлений

3. при прогрессировании заболевания

4. по решению врача-исследователя при невозможности продолжать исследования без риска для пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации по профилю «онкология».

Условия – круглосуточный стационар.

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) – дополнить тем, что нужно для операции

Код	Наименование	Частота представления	Среднее количество
A01.19.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии сигмовидной и прямой кишки	1	15
A01.19.002	Визуальное исследование при патологии сигмовидной и прямой кишки	1	15
A01.19.003	Пальпация при патологии сигмовидной и прямой кишки	1	15
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	15
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	15
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	15
A02.30.001	Термометрия общая	1	15
A02.01.001	Измерение массы тела	1	4
A02.03.005	Измерение роста	1	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0.5	2
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0.5	2
B03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	0.3	2
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,03	1
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	0,03	1
A06.09.008	Рентгенография легких	0.1	1
A06.09.008.001	Спиральная компьютерная томография органов грудной полости	0.8	2
A06.30.005.001	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	0.3	2
A06.30.005.002	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	0,7	2
A06.21.003.001	Спиральная компьютерная томография органов малого таза	0.3	2

A06.20.002.001			
A06.21.003.002	Спиральная компьютерная томография органов малого таза с внутривенным болюсным контрастированием	0,7	2
A05.30.005	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	0,5	5
A11.05.001	Взятие крови из пальца	0.8	4
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	4
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	4
B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	4
A12.05.039	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	1	4
A12.05.018	Исследование фибринолитической активности	1	4
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	4
A09.05.051	Исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови	1	4
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	4
A09.05.195	Исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови	0.5	2
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0.1	3
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	0,1	3
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств	1	20
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	0,2	8
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	1	20
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,2	3
A25.30.033	Назначение лекарственных препаратов при онкологическом заболевании у взрослых	1	4
A25.30.033.001	Назначение биотерапии с применением моноклональных антител при онкологическом заболевании у взрослых	1	4
A16.12.063	Установка центрального венозного порта	0.9	1
A15.31.008	Перевязка хирургическая большая	0.8	7
A15.31.009	Перевязка хирургическая малая	0.8	10
A15.31.012	Снятие швов	1	2
A16.19.020	Лапароскопическая экстирпация прямой кишки	0.2	1
A16.19.032	Лапароскопическая резекция прямой кишки	0.2	1
A16.18.015	Лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия	0.2	1
A16.18.016	Лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия	0.2	1
A16.18.017	Лапароскопическая резекция поперечно-ободочной кишки	0.2	1

A16.18.020	Лапароскопические комбинированные операции на толстой кишке	0.2	1
A16.19.031	Лапароскопическая резекция сигмовидной кишки	0.2	1
A16.14.003	Частичная гепатэктомия	0.6	1
A16.14.004	Удаление доли печени	0.4	1
A16.14.007.001	Дренирование желчных протоков	0.5	1
A16.14.033	Повторные резекции печени	0.1	1
V01.003.10	Анестезия при операциях: комбинированная анестезия (ЭТН + эпидуральная анальгезия) I категории сложности	0.8	1
V01.027.04	Консультации профессора, д.м.н.	1	3
V02.027.01	Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции	1	1
V06.027.01	Общая палата (одно место) (в день)	1	30
V06.027.04	Палата в отделении интенсивной терапии и реанимации до суток	0.8	4
C06.027.07	Медикаментозное лечение (применение дорогостоящих лекарственных средств и т.д.)	0.8	7

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

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	ОДД <***>	ЭКД <****>
A03BA	Алкалоиды белладонны, третичные амины	Атропин	1	0.2 мг	4 мг
A10AB	Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения	Инсулин аспаргат	0.1	40 мг	200 мг
A11GA	Аскорбиновая кислота (витамин С)	Аскорбиновая кислота	0.5	200 мг	1000 мг
A11HA	Другие витаминные препараты	Пиридоксин	0.5	150 мг	750 мг
		Рибофлавин	0.5	10 мг	100 мг
A12AA	Препараты кальция	Препараты кальция	0.5	3000 мг	15000 мг
A12CX	Другие минеральные вещества	Калия и магния аспарагинат	0.5	1000 мг	4000 мг

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо- химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставлен ия	ОДД <***>	ЭКД <****>
B01AA	Антагонисты витамина К	Варфарин	0.5	5 мг	50 мг
B01AB	Группа гепарина	Гепарин натрия	0.2	20 тыс	1000 тыс
B02AA	Аминокислоты	Аминокапроно вая кислота	0.2	12000 мг	36000 мг
		Транексам овая кислота	0.2	2000 мг	10000 мг
B02AB	Ингибиторы протеиназ плазмы	Апротинин	0.1	50 тыс мг	250 тыс мг
B02BX	Другие системные гемостатики	Этамзилат	0.1	375 мг	750 мг
B03BA	Витамин В12 (цианокобалам ин и его аналоги)	Цианокобалам ип	0.01	250 мг	750 мг
B05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови	Альбумин человека	1	200 мг	1000 мг
		Гидроксиэт илкрахмал	1	100 мг	500 мг
		Декстран	1	200 мг	600 мг
		Декстран [ср. мол. масса 30000 -4000 0]	1	200 мг	2000 мг
B05BA	Растворы для парентерального питания	Аминокислоты для парентерал ьного питания	0.1	500 мг	2000 мг
B05CX	Другие ирригационны е растворы	Декстроза	0.8	500 мл	2000 мл
B05XA	Растворы электролитов	Калия хлорид	0.5	600 мл	3000 мл
		Магния сульфат	0.5	1000 мл	5000 мл
		Натрия гидрокарбонат	0.5	8000 мл	40000 мл
		Натрия хлорид	1	2000 мл	10000 мл
C01AA	Гликозиды наперстянки	Дигоксин	0.02	0.5 мг	2.5 мг

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо- химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставлен ия	ОДД <***>	ЭКД <****>
C01BA	Антиаритмические препараты, класс IA	Прокаинамид	0.01	3000 мг	15000 мг
C01BC	Антиаритмические препараты, класс IC	Пропафенон	0.01	35 мг	70 мг
C01CA	Адренергические и дофаминергич еские средства	Допамин	0.3	400 мг	2000 мг
		Фенилэфрин	0.3	5 мг	5 мг
		Эпинефрин	0.3	0.5 мг	0.5 мг
C01DA	Органические нитраты	Нитроглиц ерин	0,01	20 мг	100 мг
C02AC	Агонисты имидазолинов ых рецепторов	Клонидин	0,01	0.15 мг	0.75 мг
C08CA	Производные дигидропирид ина	Нимодипин	0,01	10 мг	50 мг
C08DA	Производные фенилалкилам ина	Верапамил	0.1	20 мг	100 мг
H01CB	Гормоны, замедляющие рост	Октреотид	0.1	300 мг	1500 мг
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета- лактамаз	Амоксициллин + [Клавулано вая кислота]	0.4	3600 мг	36000 мг
J01DB	Цефалоспорины 1 -го поколения	Цефазолин	0.1	4000 мг	28000 мг
J01DC	Цефалоспорины 2-го поколения	Цефуроксим	0.01	4500 мг	31500 мг
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефоперазон	0.05	4000 мг	2800 мг
		Цефоперазон + [Сульбактам]	0.05	4000 мг	2800 мг
		Цефотаксим	0.05	6000 мг	42000 мг
		Цефтриаксон	0.3	2000 мг	14000 мг
J01MA	Фторхинолоны	Ципрофлоксац ин	0.3	1000 мг	10000 мг

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	ОДД <***>	ЭКД <***>
J01XD	Производные имидазола	Метронидазол	0.8	1000 мг	5000 мг
J02AC	Производные триазола	Флуконазол	0.01	400 мг	2000 мг
M01AC	Оксикамы	Лорноксикам	0.8	16 мг	80 мг
M01AE	Производные пропионовой кислоты	Декскетопрофен	0.45	75 мг	225 мг
		Кетопрофен	0.45	200 мг	1000 мг
M03AB	Производные холина	Суксаметония йодид	0.5	200 мг	200 мг
		Суксаметония хлорид	0.5	200 мг	200 мг
M03AC	Другие четвертичные аммониевые соединения	Пипекурония бромид	0.5	4 мг	8 мг
		Рокурония бромид	0.5	700 мг	1400 мг
N01AB	Барбитураты	Тиопентал натрия	0.3	200 мг	1000 мг
N01AB	Галогенированные углеводороды	Галотан	0.54	100 мг	250 мг
		Изофлуран	0.54	100 мг	250 мг
		Севофлуран	0.54	100 мг	250 мг
N01AH	Опиоидные анальгетики	Тримеперидин	0.9	80 мг	400 мг
N01AX	Другие препараты для общей анестезии	Кетамин	0.8	100 мг	300 мг
		Натрия оксибутират	0.8	4000 мг	12000 мг
		Пропофол	0.8	400 мг	1000 мг
N01BB	Амиды	Бупивакаин	0.5	15 мг	15 мг
		Лидокаин	0.5	600 мг	1200 мг
		Ропивакаин	0.5	50 мг	150 мг

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо- химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставлен ия	ОДД <***>	ЭКД <***>
N02AB	Производные фенилпиперидина	Фентанил	1	1.5 мг	1.5 мг
N02AX	Анальгетики со смешанным механизмом действия	Пропионил фенилэтокс изтилпипе ридин	0.5	80 мг	800 мг
		Трамадол	0.5	400 мг	2000 мг
N03AX	Другие противэпилеп- тические препараты	Прегабалин	0.2	600 мг	1200 мг
N05AD	Производные бутирофенона	Галоперидол	0.5	100 мг	300 мг
		Дроперидол	0.5	20 мг	20 мг
N05BA	Производные бензодиазепин а	Алпразолам	0.5	1.5 мг	1.5 мг
		Диазепам	0.5	30 мг	60 мг
N05CD	Производные бензодиазепин а	Мидазолам	0.5	15 мг	45 мг
N06AA	Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	Амитриптилин	0.01	200 мг	1000 мг
V03AB	Антидоты	Протамина сульфат	0.01	600 мг	1800 мг
V08AB	Водорастворимые нефротропные низкоосмолярные 0,14 рентгеноконтрастные средства	Йогексол	0.1	300 мг	300 мг
V08CA	Парамагнитные контрастные средства	Гадодиамид	0.1	7.5 мг	7.5 мг
R06AX13	Антигистаминные средства	Хлоропирамин	0,1	10 мг	60 мг
R06AC03	Антигистаминные средства	Дифенгидрамин	0,1	20 мг	120 мг
N02BB02	Ненаркотические анальгетики	Метамизол натрия	0,5	2 мг	10 мг
M01AB15	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	Кеторолак	0.3	90 мг	450 мг

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо- химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставлен ия	ОДД <***>	ЭКД <****>
M01AB05	Производные уксусной кислоты и родственные соединения препараты	Диклофенак	0,3	75 мг	600 мг
A03AD02	Спазмолитики миотропные	Дротаверин	0,5	120 мг	360 мг
A03AD01	Спазмолитики миотропные	Папаверин	0,5	40 мг	200 мг
A02BC01	Ингибиторы протонного насоса	Омепразол	0,5	40 мг	300 мг
A02BA03	Блокаторы H2- гистаминовых рецепторов	Фамотидин	0,5	40 мг	300 мг
A03FA01	Стимуляторы моторики ЖКТ	Метоклопрами д	0,2	30 мг	120 мг
H02AB02	Глюкокортикоиды	Дексаметазон	1	8 мг	40 мг
		Преднизолон	0.5	300 мг	1500 мг
		Гидрокортизон	0.5	150 мг	1050 мг
L01XC08	Противоопухолевые препараты	Панитумумаб	0,5	500 мг	3 г
L01XC06	Противоопухолевые препараты	Цетуксимаб	0,5	500 мг	6 г
L01XX19	Противоопухолевые препараты	Иринотекан	0,5	360 мг	1.4 г
V03AF06	Дезинтоксикационные препараты для противоопухолевой терапии	Кальция фолинат	1	600 мг	2400 мг
L01BC02	Противоопухолевые препараты	Фторурацил	1	5000 мг	20 г
L01XA03	Противоопухолевые препараты	Оксалиплатин	0.5	150 мг	600 мг
A04AA01	Противорвотные препараты	Ондансетрон	1	8 мг	200 мг
A04AD12	Противорвотные препараты	Апрепитант	1	125 мг	500 мг
A04AA02	Противорвотные препараты	Гранисетрон	0.3	3 мг	36 мг

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	ОДД <***>	ЭКД <***>
L03AA10	Колонистимулирующие факторы	Ленограстим	0,1	33,6 млн. ЕД	168 млн. ЕД
L03AA02	Колонистимулирующие факторы	Филграстим	0.1	30 млн. ЕД	150 млн. ЕД

<*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<***> Ориентировочная дневная доза.

<***> Эквивалентная курсовая доза.

Наименования специализированных продуктов лечебного питания,
частота приема, объем используемого продукта лечебного питания – нет
Перечень используемых биологических материалов – нет

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

Наименование изделия	Частота применения	Среднее количество
Циркулярный сшивающий аппарат (одноразовый на 1 пациента) диаметр головки 31 и 29 мм	1	0,3
Аппарат эндоскопический линейный сшивающий с ножом (одноразовый инструмент на I пациента)	1	0,6
Кассеты к эндоскопическому сшивающему аппарату для тканей средней плотности (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	0,6
Изогнутый линейный сшивающий аппарат с ножом (одноразовый на 1 пациента)	1	0,3
Сменные кассеты для аппарата линейного изогнутого для тканей средней плотности (одноразовый на 1 пациента)	1	0,3
Ножницы ультразвуковые для лапараскопических операций (одноразовый на 1 пациента)	1	0,6
Инструмент электролигирующий биполярной	1	1

коагуляции для эндоскопических операций		
ретрактор	1	0,3
Стержень для стомы	1	0,3
Канюля сменная к троакарам диаметр 5 мм	3	0,6
Канюля сменная к троакарам диаметр 12 мм	2	0,6
Нить с атравматической иглой 3/0	7	0,6
Нить с атравматической иглой 1	2	0,6
Комплекты хирургические. Набор универсальный хирург. Для общей хирург. Одноразовая стерильная.	1	1
Халаты одноразовые стерильные с усиленной защитой	4	1
Перчатки стерильные №6, 7,5 8 стерильные	4	2
Игла Вереща для пневмоперитонеума	1	0,5
Ручка электрохирургическая одноразовая стерильная	1	0,6
Электрод лезвие	1	1
Удлинитель электродов	1	1
Чехол-рукав стерильный для эндоскопа	1	0,6
Электрод пациента возвратный тип РЭМ	1	1
Клипсы для эндоскопического клипатора	6	0,6
Бинт марлевый	5	1
Катетер для внутривенных вливаний	2	0.1
Катетер подключичный	2	0.1
Перчатки хирургические однократного применения	60	1
Шприц медицинский инъекционный одноразового применения	200	1
Инфузионная помпа	4	1
Игла для центрального венозного порта	4	0.8

Все компоненты, определяющие метод клинической апробации, имеют соответствующую регистрацию (лицензию) в Российской Федерации.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Оценка непосредственного эффекта терапии в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии критериями RECIST 1.1.

Оценка резектабельности будет проведена путем вычисления процента больных, которым будет проведено хирургическое вмешательство в объеме резекции ободочной или прямой кишки и резекции печени при первично-метастатический или резекции печени при генерализованном после радикального лечения колоректальном раке с потенциально резектабельными метастазами в печень, от общего числа пациентов в группе.

<i>Ответ</i>	<i>Критерии ответа</i>
Полная ремиссия (ПР)	Полное исчезновение всех опухолевых поражений, сохраняющиеся в течение 4 недель с момента документации полного ответа;
Частичная ремиссия (ЧР)	Уменьшение суммы диаметров маркерных очагов не менее чем на 30%
Стабилизация заболевания (СЗ)	Уменьшение суммы диаметров маркерных очагов менее чем на 30% / увеличение менее чем на 20% суммы диаметров маркерных очагов
Прогрессирование заболевания	Увеличение на 20% и более суммы диаметров маркерных очагов, которая в абсолютном выражении составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов;

Оценка показателей безрецидивной выживаемости и общей выживаемости будет проводиться по методу Каплана-Мейера.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Безопасность терапии будет оцениваться путем учета нежелательных явлений у всех пациентов, получавших хотя бы одну дозу препарата, включенного в схему таргетной индивидуализированной терапии.

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

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов. Непосредственный эффект терапии и резектабельность будут оцениваться после 2, 4 циклов химиотерапии, учет выживаемости - в период наблюдения каждые 3 месяца вплоть до прогрессии заболевания.

В качестве первичной конечной точки исследования используется выживаемость без прогрессирования. Основной анализ будет проведен после регистрации приблизительно 70% событий без прогрессирования.

VIII. Статистика

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

Все статистические тесты будут проводиться с использованием двусторонних критериев с уровнем достоверности 0.05. Все значения p будут рассчитаны с точностью 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие суммарные статистические параметры: размер выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, минимальное и максимальное значения. Для категориальных переменных будут приведены число и процент пациентов в каждой категории.

Для оценки изменений будет использован критерий Стьюдента для парных значений. В качестве подтверждающего метода может быть использован непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал. Если будут необходимы групповые сравнения, для непрерывных переменных сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием модели дисперсионного анализа. Сравнения категориальных переменных будут проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Общая и бессобытийная выживаемость будут рассчитаны по методу Каплана-Майера.

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

Применение статистического калькулятора с использованием уровня значимости 0.05 и мощностью 90% показало, что в исследование необходимо включить 20 пациентов. Планируемое число больных обосновано потребностями статистического анализа.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Нормативы финансовых затрат формируются исходя из прямых и косвенных затрат, связанных с оказанием государственных услуг.

В составе прямых затрат учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплате по оплате труда работников учреждения, непосредственно участвующих в оказании государственной услуги;

- Затраты на приобретение материальных запасов, непосредственно потребляемых в процессе оказания государственной услуги.

В составе косвенных затрат учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги;

- Затраты на общехозяйственные нужды.

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

- Нормативный. Используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда;

- Структурный. Используется для расчета нормативов затрат на приобретение материальных запасов, коммунальные услуги и общехозяйственные нужды.

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

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	316 652,29
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	1 679 213,67
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-

Наименование расходов	Сумма (руб.)
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	189 108,03
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	119 823,64
Итого:	2 184 973,99

Генеральный директор ФГБУ «РНИОИ»
Минздрава России
Кит О.И.



(подпись)



2018 г.

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода

ФИО пациента		
№ амбулаторной карты		
Пол	муж	жен
Дата рождения		
Дата подписания информированного согласия		
Контактные данные		
Визит: СКРИНИНГ		
Локализация первичной опухоли		T ___ N ___ M
Локализация метастазов		
Гистологический тип		
Наличие и тип мутации генов RAS		
Предшествующий анамнез заболевания		
дата выявления		
Хирургическое лечение	ДА/НЕТ	
Лучевое лечение	ДА/НЕТ	
Лекарственное лечение (адьювантное, неадьювантное)	ДА/НЕТ	
Сопутствующая патология		
СРКТ/ МРТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости, малого таза		Дата: _____
Маркерные очаги (до 5)	1	
	2	
	3	
	4	
	5	
Немаркерные очаги		
Оценка резектабельности метастазов в печень	Да/нет	
РЭА	Значение _____	
Нежелательные явления (если применимо)	ДА/НЕТ	
Соответствие критериям	ДА/НЕТ	

включения		
Соответствие критериям исключения	ДА/НЕТ	
Визит: ЛЕЧЕНИЕ (курсы 1-4, заполняется для каждого курса)		
Дата: _____		
Анализы	Значимые отклонения от нормы	
ОАК	Есть/нет	
ОАМ	Есть/нет	
БАК	Есть/нет	
РЭА	Значение _____	
ЭКГ	Есть/нет	
Нежелательные явления	ЕСТЬ/НЕТ	
вид /степень		
вид /степень		
Коррекция дозы препарата	ДА/НЕТ	
Дополнения		
ОЦЕНКА ЭФФЕКТА (после 2, 4 курсов терапии)		
СРКТ/МРТ		Дата: _____
Маркерные очаги (до 5)	1	
	2	
	3	
	4	
	5	
Немаркерные очаги		
Новые очаги	Есть/нет	
Эффект	ПР/ЧР/СТ/Прогр	
РЭА		
Оценка резектабельности метастазов в печень (после 4 курса)	Да/нет	
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ (если применимо)		
Дата: _____	Объем:	
Осложнения	ЕСТЬ/НЕТ	
вид /степень		

вид /степень		
Визит: НАБЛЮДЕНИЕ (1 раз в 3 месяца) до прогрессирования (заполняется на каждом визите)		
Дата: _____		
СРКТ/МРТ	Дата: _____	
Маркерные очаги	1	
	2	
	3	
	4	
	5	
Немаркерные очаги		
Новые очаги	ЕСТЬ/НЕТ	
РЭА		
Эффект лечения		
Нежелательные явления		
Прекращение участия в исследовании		
Дата: _____		
Причина		

федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)

ул.14-я линия, 63 г. Ростов-на-Дону, 344037
тел.253-81-90, тел./ факс: (863)300-30-05,
e-mail: onko-sekretar@mail.ru
ОКПО 01966791, ОГРН 1026104161423
ИНН/КПП 6167034142/616701001

В Экспертный совет
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

27.02.2018 № 183/3
на № _____ от _____

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России информирует о своем согласии на опубликование Протокола клинической апробации «Метод комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень с отсутствием мутаций генов RAS» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор



О.И. Кит