

Заявление

ОМММММММ

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 «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.24.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(903)7380774 e-mail: atryakin@mail.ru; agarin@mail.ru
4.	Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод применения комбинации паклитаксела, ифосфамида и цисплатина у больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями с замедленным снижением уровня опухолевых маркеров в процессе первой линии химиотерапии
5.	Число пациентов, необходимых для проведения клинической апробации	58 пациентов 2017г - 8 пациентов, 2018 год - 25 пациентов, 2019 год - 25 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 23 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 27 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети "Интернет" на И.Д.

Директор ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н.Блохина"
Минздрава России, академик М.И.Давыдов



"13" февраля 2017 г.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации: "Метод применения комбинации паклитаксела, ифосфамида и цисплатина у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями с замедленным снижением уровня опухолевых маркеров в процессе первой линии химиотерапии" на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно - телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н.Блохина"

Минздрава России,

академик



М.И.Давыдов

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ В РАМКАХ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Метод применения комбинации паклитаксела, ифосфамида и цисплатина у больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями с замедленным снижением уровня опухолевых маркеров в процессе первой линии химиотерапии

Я, _____

(фамилия, имя, отчество)

пациент(ка) _____

(указать полное наименование клинического отделения)

даю своё согласие на применение для моего противоопухолевого лечения следующих препаратов **паклитаксела, ифосфамида, цисплатина, месны, филграстима**

Мне подробно и в доступной форме разъяснены цели и процедуры планируемого лечения, сообщены возможные альтернативы данного лечения. Я согласен(а) с тем, что объем лечебно-диагностических процедур будет определяться лечащим врачом в соответствии с имеющимися показаниями и противопоказаниями.

Мне также известно, что для успешного выполнения химиотерапии необходимы обязательное выполнение всех гигиенических мероприятий, соблюдение назначенной диеты и требуемого режима дня.

Я понимаю необходимость проведения указанного вида лечения и предупрежден(а) о следующих возможных побочных эффектах от проведения химиотерапии: потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз, выпадение волос, дизурические явления, потеря веса, обострение хронических воспалительных заболеваний, изменение цвета кожи; развитие инфекционных осложнений, угнетение кроветворения, которое может привести к снижению количества клеток в периферической крови, угрозе кровотечения и вызвать необходимость переливания компонентов крови.

Возможно развитие токсических реакций со стороны центральной и периферической нервной системы, кожи и слизистых оболочек, сердца, печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и поджелудочной железы.

Наиболее тяжелые из этих осложнений могут иметь необратимый характер и привести к летальному исходу, несмотря на все меры профилактики и лечения.

Я проинформирован(а), что может возникнуть необходимость проведения дезинтоксикационной и замещающей терапии. Я уполномочиваю врачей выполнять необходимые лечебно-диагностические процедуры (пункция периферических и центральных вен, назначение

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации: " Применение адъювантной химиотерапии по схеме XELOX у больных локальным раком желудка " на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно - телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н.Блохина"

Минздрава России,

академик



М.И.Давыдов

Протокол клинической апробации

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода: Метод применения комбинации паклитаксела, ифосфамида и цисплатина у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями с замедленным снижением уровня опухолевых маркеров в процессе первой линии химиотерапии.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.24.

3. Ф.И.О. и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации: директор ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н.Блохина" Минздрава России, академик М.И.Давыдов; профессор Тюлядин Сергей Алексеевич, заместитель директора по науке НИИ КО "ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина" Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода.

Несмотря на высокую чувствительность герминогенных опухолей к химиотерапии, у 30-40% больных развивается прогрессирование заболевания, от которого больше половины погибает. Стандартом первой линии химиотерапии распространенных герминогенных опухолей является комбинация ВЕР (блеомицин, цисплатин, этопозид). Попытки улучшить результаты лечения за счет применения новых препаратов (1), интенсифицированных режимов (2) и даже высокодозной химиотерапии (3)

(4) (5) у пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG привели лишь к повышению частоты осложнений. Очевидно, что применение альтернативных режимов необходимо для пациентов с неблагоприятным прогнозом, тогда как остальным будет "достаточно" проведения стандартного ВЕР. Динамика опухолевых маркеров АФП и ХГЧ в после первого курса химиотерапии является важным прогностическим признаком (6) (7) (8). В 2014г. исследователями из Франции показана возможность улучшения результатов за счет применения дифференцированного подхода: через 19-22 дня после первого курса химиотерапии по программе ВЕР оценивалась динамика АФП и ХГЧ. При удовлетворительной скорости их снижения пациенты продолжали терапию по программе ВЕР, при замедленном снижении - рандомизировались на альтернативный интенсифицированный режим химиотерапии либо на стандартный ВЕР. Экспериментальный режим позволил улучшить показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования в группе с неблагоприятным снижением маркеров с 48% до 53% (8).

В нашей работе пациенты с неблагоприятным снижением опухолевых маркеров будут получать комбинацию T1P (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин), показавшую высокую эффективность в качестве второй линии терапии.

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

Пик заболеваемости герминогенными опухолями приходится на 30 лет, что делает данный вид опухолей социально значимым. По ориентировочным оценкам, в РФ в год встречается около 1400 больных с герминогенными опухолями яичка, из которых от прогрессирования заболевания погибает около трети. Применение комбинации T1P (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) позволит улучшить выживаемость больных по сравнению с продолжением стандартного режима первой линии

ВЕР и уменьшить непосредственную нагрузку на бюджет посредством уменьшения потребности в проведении терапии рецидивов заболевания.

6. Новизна метода.

Впервые в мире будет применен подход ранней оценки эффективности терапии на основании динамики опухолевых маркеров после первого курса химиотерапии, на основании чего пациентам с неблагоприятным прогнозом будет проводиться современный режим химиотерапии T1P с эскалацией дозы паклитаксела.

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

Основной токсичностью режима T1P являются - нейтропения (3-4ст. 70%), тромбоцитопения (3-4ст. – 52%), нейротоксичность (1-2ст. – 19%). С целью профилактики глубокой нейтропении пациенты будут получать Г-КСФ (филграстим), осуществляться еженедельный показатель гемограммы. В случае развития серьезных нежелательных явлений больные будут госпитализироваться. Ожидаемая летальность от осложнений терапии составляет 0,5-1%.

8. Ссылки на литературные источники публикаций научных исследований метода или 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. TRYAKIN, A. PACLITAXEL + BEP (T-BEP) REGIMEN AS INDUCTION CHEMOTHERAPY IN POOR PROGNOSIS PATIENTS WITH NONSEMINOMATOUS GERM CELL TUMORS: A PHASE II STUDY. /A. TRYAKIN, M. FEDYANIN, D. KANAGAVEL, ET AL.// UROLOGY. — 2011.— 78(3). — P. 620-625.

2. Two-weekly accelerated BEP (aBEP) regimen as induction chemotherapy in

intermediate and poor prognosis patients (pts) with nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Efficacy results of phase II trial / A. Tryakin, M. Fedyanin, U. Sergeev, et al.
Tryakin, A. // *J Clin Oncol.* 2015. — 33(suppl). — abstr 15566.

3. Droz JP, Kramar A, Biron P, et al., for the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG). Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. . *Eur Urol* 2007;51:739–48. .

4. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247–56.

5. Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, et al. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the GTCSSG. *J Clin Oncol* 2003; 21:4083–4091.

6. Toner GC, Geller NL, Tan C, et al. Serum Tumor Half-Life during Chemo-therapy Allows Early Prediction of Complete Response and Survival in Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Canc Res* 1990;50: 5904-5910.

7. Fizazi K, Culine S, Kramar A, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3868–3876.

8. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1442-50.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач апробации.

Цель: улучшить результаты лечения больных с рецидивирующими герминогенными опухолями за счет применения новых режимов химиотерапии.

Задачи:

1. Оценить безрецидивную выживаемость;
2. Изучить общую выживаемость
3. Изучить характер токсичности и переносимость режимов химиотерапии.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

При прогрессировании заболевания у пациентов с герминогенными опухолями после ранее проведенной химиотерапии первой линии по программам ВЕР или ЕР излечить удастся лишь около 25% больных. По данным исследований II фаз добавление паклитаксела в режимы второй линии (комбинация T1P) позволила увеличить длительную выживаемость до 65% [Kondagunta, 2005]. В другой работе было показано значение и безопасность применения больших доз паклитаксела, по сравнению со стандартными [Mardiak, 2012]. Применение стимуляторов гемопоэза (Г-КСФ) позволяет уменьшить частоту глубоких нейтропений и инфекционных осложнений. Режим T1P (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) продемонстрировал ранее обнадеживающую эффективность и безопасность в качестве третьей-четвертой линий. Летальность режима T1P не превысит 1%.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

Основной параметр – **выживаемость до прогрессирования**. Будет рассчитываться от начала первого курса химиотерапии второй линии до прогрессирования или смерти от любой причины. Дополнительные параметры: 1). **общая выживаемость**. Будет рассчитываться от начала первого курса химиотерапии второй линии до смерти от любой причины. 2). **частота объективного ответа**. Будет определяться на основании динамики размеров опухоли в процессе химиотерапии и динамики опухолевых маркеров. 3). **Токсичность и переносимость терапии**. Будет изучена частота осложнений 3-4 степени в соответствие со шкалой NCI CTC v.4. Также будет проанализирована дозовая интенсивность режимов, причины редукции доз препаратов. 4). **Частота полного патоморфоза в резидуальной опухоли после химиотерапии второй линии**.

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

Пациентам с распространенными несеминомными ГО в качестве первой линии химиотерапии будет проводиться один курс химиотерапии по программе ВЕР. На основании определения уровней опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) к 21-му дню будет рассчитана скорость их снижения (Приложение №3). В случае благоприятной скорости пациенты получат еще 3 курса химиотерапии по программе ВЕР. Пациенты же с неблагоприятной скоростью снижения будут получать 4 курса ТІР (экспериментальная группа). Перед каждым курсом будут определяться показатели гемограммы, биохимического анализа крови, уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ,

оцениваться токсичность предыдущего курса терапии. С целью контроля гематологической токсичности еженедельно будет контролироваться общий анализ крови.

После завершения всего запланированного объема химиотерапии будет проведена оценка эффективности терапии. При сохранении резидуальных опухолевых масс свыше 1 см будет выполнено их хирургическое удаление в случае технической возможности. После завершения терапии пациенты будут находиться под наблюдением. Анализ будет проводиться на основе всех включенных пациентов. Первичная оценка эффективности будет произведена, когда у 80% больных период наблюдения после завершения химиотерапии превысит один год.

12.3. Описание метода, инструкции по его применению.

Лекарственные препараты будут использоваться в соответствии с инструкциями по их применению. Перед введением паклитаксела будет применяться стандартная премедикация, а введение цисплатина проводится на фоне внутривенной гипергидратации. Режим T1P:

паклитаксел 250 мг/м² 1 день в виде 9- или 24-часовой инфузии,

ифосфамид 1500 мг/м² 2-5 дни в виде 60-минутной внутривенной инфузии,

месна 1200 мг x 3 раза в сутки в/в струйно три раза в день (по схеме) 2-5 дни;

цисплатин 25 мг/м² 2-5 дни внутривенно;

филграстим по 480 мкг подкожно 6-12 дни. Критерием начала очередного курса терапии будут уровень нейтрофилов 1000/мкл и выше, тромбоцитов – 80тыс/мкл и выше.

12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая

период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

Анализ переносимости терапии буде проанализирован сразу после завершения 4 курсов терапии, оценка безрецидивной выживаемости – через 1 год после завершения химиотерапии. Для анализа общей выживаемости планируется наблюдение за больными в течение трех лет.

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

ФИО, возраст, морфология и локализация первичной опухоли, распространенность процесса на момент начала химиотерапии первой линии (локализация метастазов, уровни опухолевых маркеров АФП, ХГЧ и ЛДГ, определение прогноза по IGCCCG). Уровень маркеров перед началом второго курса химиотерапии, скорость снижения маркеров. Эффективность первой линии химиотерапии (уровни маркеров, размеры и локализация опухолевых очагов), характер выполненного циторедуктивного вмешательства, морфология резидуальной опухоли, токсичность курсов химиотерапии, редукция доз препаратов и ее причина, длительность наблюдения, наличие/отсутствие рецидива заболевания, дата последнего наблюдения.

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Больные в возрасте от 18 лет и до 55 лет,
 2. Несеминозная герминогенная по данным патоморфологического исследования. При тяжелом состоянии больного, обусловленным распространенностью опухолевого процесса, диагноз мог основываться на типичной клинической картине и высоком уровне АФП или ХГЧ.
-

Пациенты с гистологическим заключением "семинома", но повышенным уровнем АФП также относятся к несеминомым.

3. Наличие повышенного уровня АФП и (или) ХГЧ до начала первого курса химиотерапии.

4. Неудовлетворительная динамика снижения уровня маркеров между днем 1 и днем 22 от начала первого курса (приложение №4);

4. Промежуточный или неблагоприятный прогноз в соответствии с классификацией IGCCCG;

5. удовлетворительные показатели работы кроветворения (число нейтрофилов свыше $1500 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100000 \times 10^9/\text{л}$), почек (уровень креатинина не более 1,5 x верхней границы нормы либо расчетный клиренс креатинина (Cockcroft-Gault) ≥ 40 мл/мин если уровень креатинина превышает 1,5 верхней границы нормы) и печени (уровень билирубина до 2 x N, АлТ и АсТ ниже 5 x верхних границ нормы).

6. ECOG 0-3

7. Пациенты во время лечения обязуются применять адекватные методы контрацепции

8. Подписанная форма информированного согласия

14. Критерии невключения пациентов.

1. Наличие негерминогенного элемента в опухоли (в частности, трансформированной тератомы).

2. Наличие "чистой" сеиномы в опухоли как единственного ее компонента в сочетании с нормальным уровнем АФП и уровнем ХГЧ ниже 5000 мМЕ/мл.

3. Первичная внегонадная ГО головного мозга.

4. Ранее проводившаяся химиотерапия или лучевая терапия.

5. Любая другая злокачественная опухоль в анамнезе, за исключением адекватно леченного базальноклеточного рака кожи.

6. Активные инфекционные заболевания и сопутствующая патология,

которые смогут повлиять на переносимость химиотерапии и выполнение установок протокола исследования.

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

1. Завершение запланированного объема терапии;

2. Токсичность, которая по мнению врача будет препятствовать дальнейшему участию в апробации. Это может быть как угрожающая жизни токсичность, которую не удастся предотвратить посредством редукции доз препаратов и назначением поддерживающей терапии, так и нарастающая клинически значимая кумулятивная токсичность, способная привести к инвалидизации пациента (например, нейро- или ототоксичность);

3. желание пациента;

4. решение врача, если он считает, что продолжение проводимой терапии может навредить интересам пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи – плановая, специализированная медицинская помощь по профилю «онкология». Условия оказания – дневной стационар, стационар.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Перечень медицинских услуг представлен в приложении №1.

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

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

перечень используемых биологических материалов, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

Представлены в приложениях №2 и №3.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

- частота объективного ответа;
- токсичность терапии;
- выживаемость до прогрессирования и общая выживаемость.

20. Перечень критериев дополнительной эффективности.

- дозовая интенсивность режимов химиотерапии;
- частота достижения полного лечебного патоморфоза резидуальной опухоли;
- длительность койко-дня при оказании медицинской помощи в рамках стационара;

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

Оценка частоты объективного ответа буде производиться на основании уровней опухолевых маркеров и данных КТ, выполненной до и после завершения химиотерапии. После завершения лечения пациенты будут наблюдаться каждые 2 месяца в течение первого года, каждые 3 месяца-второй год и каждые 4 месяца – на третий год, далее – ежегодно. Для наблюдения будут применяться рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, определение уровней АФП и ХГЧ.

VIII. Статистика

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

Основными критериями оценки являются общая выживаемость и выживаемость до прогрессирования. Выживаемость анализируется в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивается по лог-ранг тесту.

Для сравнения качественных признаков используется χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения количественных признаков будет применяться Манн-Уитни тест. Во всех случаях будет использован 95% доверительный интервал и двусторонний P.

Статистическая обработка данных будет выполняться с использованием программы GraphPad Prism v.6.03.

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

Для уменьшения риска прогрессирования на 40% (HR 0.6 для ВБП), при $\alpha=0,05$ и $\beta=0,2$, необходимое число больных в группу T1P составляет 58.

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

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

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному

пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

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

- затраты на коммунальные услуги;
 - затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
 - затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
 - затраты на приобретение услуг связи;
 - затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного
-

персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

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

- **Нормативный** – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.
- **Структурный** – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

24.1. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

В рамках протокола клинической апробации планируется проведение 4 курсов химиотерапии 58 пациентам с участием 1 врача, 2 научных сотрудников и заведующего отделением, 3 медицинских сестер, 1 санитарки
Средний койко-день на 1 курс терапии – 8.

Расчетные данные по стоимости лечения данным режимом представлены в таблице 1.

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

Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	416220,88
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	453 426,04
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	201 468,68
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	140 605,39
Итого:	1071115,6

Планируемый объем финансирования по годам: 2017г (8 пациентов) - **8568924,8** руб, 2018г (25 пациентов) - **26777890,0** руб, 2019г (25 пациентов) - **26777890,0** руб.

Директор ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н.Блохина"

Минздрава России, академик М.И. Давыдов



13.02.2017

Приложение 1.

Медицинские услуги для диагностики и лечения заболевания (на 1 курс терапии, в рамках апробации всего запланировано 232 курса химиотерапии).

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги
B06.027.01	1	8	Общая палата (одно место) (в день)
B01.047.002	0,1	1	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный
B04.057.001	0,2	1	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный
A08.21.002	0,2	1	Морфологическое исследование препарата тканей яичка, семенного канатика и придатков
A04.31.006	0,5	1	Ультразвуковое исследование брюшной полости
A09.05.091	1	1	Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови АФП
A09.05.092	1	1	Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови бета-ХГЧ
A12.05.005	0,25	1	Определение основных групп по системе АВ0
A12.05.006	0,25	1	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
A12.06.016.001	0,3	1	Исследование крови методом ИФА (иммуноферментный анализ) на СИФИЛИС, РПГА
B03.027	0,3	1	Комплексное исследование нуклеиновых кислот вирусов иммунодефицита человека, гепатита В, гепатитта С в плазме крови
B03.016.03	1	1	Общий (клинический) анализ крови развернутый
A09.05.023.001	1	1	Исследование уровня глюкозы в крови (автоматический анализатор)
A09.05.020.001	1	1	Исследование уровня креатинина в крови (автоматический анализатор)
A09.05.021.001	1	1	Исследование уровня общего билирубина в крови (автоматический анализатор)
A09.05.010.001	1	1	Исследование уровня общего белка в крови (автоматический анализатор)
A09.05.011.001	1	1	Исследование уровня альбумина в крови (автоматический анализатор)
A09.05.042.001	1	1	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови АЛТ (автоматический анализатор)
A09.05.041.001	1	1	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови АСТ (автоматический анализатор)

A09.05.046.001	1	1	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови ЩФ (автоматический анализатор)
A09.05.039.001	1	1	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови ЛДГ (автоматический анализатор)
B03.016.006	1	1	Общий (клинический) анализ мочи
B03.005.006	1	1	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
A05.31.004.001	0,05	1	Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием
A06.09.006.001	0,25	1	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием
A06.31.002.002	0,25	1	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства полости с внутривенным болюсным контрастированием
A06.31.008.001	0,25	1	Компьютерная томография органов таза с внутривенным болюсным контрастированием
A05.10.001	0,5	1	Регистрация электрокардиограммы
A03.16.001	0,1	1	Эзофагогастродуоденоскопия
A04.12.002	0,25	1	Ультразвуковая доплерография вен верхней или нижней конечности
A12.10.002	0,25	1	Электрокардиография
A05.23.002.001	0,1	1	Магнитно-резонансная томография головного мозга (с в/в контрастированием)
A04.06.002	0,25	1	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)

Приложение 2. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения с указанием средних разовых и курсовых доз, зарегистрированных на территории Российской Федерации, применяемых в протоколе клинической апробации (на 1 курс терапии, в рамках апробации всего запланировано 232 курса химиотерапии).

Код АТХ	МНН	Усредненная частота предоставления	Единицы измерения	СКД
A02BC	Омепразол	0,1	мг	200
A02BC	Пантопразол	0,2	мг	200
A04AD	Апрепитанг	1	мг	285
A07DA	Лоперамид	0,1	мг	8
A07FA	Бифидобактерии бифидум	0,05	доз	300
A07FA	Бифидобактерии бифидум+Кишечные палочки	0,05	доз	300
A09AA	Панкреатин	0,1	ЕД	300000
A10AB	Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	0,05	МЕ	200
B01AB	Эноксапарин натрия	0,15	мг	640
B01AB	Надропарин кальция	0,15	мг	480
B02AA	Аминокапроновая кислота	0,02	мг	15000
B02AA	Транексамовая кислота	0,01	мг	5000
B02BX	Этамзилат	0,01	мг	3000
B03AB	Железа [III] гидроксид полимальтозат	0,2	мг	800

B03AC	Железа [III] гидроксида сахарозный комплекс	0,2	мг	500
B05BA	Аминокислоты для парентерального питания+Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания+Декстроза+Минералы]	0,05	мл	7500
B05XA	Натрия хлорид	0,95	мл	5000
C03CA	Фуросемид	0,02	мг	100
C07AB	Атенолол	0,02	мг	2050
C07AB	Бисопролол	0,02	мг	40
H02AB	Дексаметазон	0,8	мг	16
J01CR	Пиперациллин+[Тазобактам]	0,05	мг	81000
J01CR	Амоксициллин+[Клавулановая кислота]	0,2	мг	28800
J01DD	Цефтриаксон	0,05	мг	14000
J01DE	Цефепим	0,1	мг	28000
J01DH	Имипенем+[Циластатин]	0,02	мг	10000
J01DH	Меропенем	0,02	мг	15000
J01FA	Азитромицин	0,02	мг	2500
J01GB	Амикацин	0,02	мг	1500
J01MA	Левифлоксацин	0,1	мг	3500
J01MA	Ципрофлоксацин	0,1	мг	7000
J01XA	Ванкомицин	0,05	мг	12000
J01XD	Метронидазол	0,05	мг	6000

J02AC	Флуконазол	0,05	мг	2000
N02AA	Морфин	0,05	мг	600
N05AD	Дроперидол	0,01	мг	10
N02AX	Трамадол	0,08	мг	500
R05CB	Ацетилцистеин	0,1	мг	1200
R05CB	Бромгексин	0,1	мг	120
B05AA	Альбумин человека	0,05	мл	600
M01AB	Кеторолак	0,2	мг	300
	Эритроцитарная взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем	0,01	мл	500
	Свежезамороженная плазма, полученная методом афереза, карантинизированная	0,01	мл	600
B05CX	Декстроза	1	мл	500
H01CB	Октреотид	0,07	мг	1,5
V08AB	Йогексол	0,3	мг	35000
V08CA10	Гадобутрол	0,1	мл	15
L01AA	Ифосфамид	1	мг	12000
L01CD	Паклитаксел	1	мг	500
L01XA	Цисплатин	1	мг	200
L03AA	Филграстим	1	млн. МЕ	3360

Приложение №3. Расходные материалы, включая имплантируемые изделия.

№ п/п	Наименование расходного материала	Кол-во для 1 пациента (шт.)	Кол-во для 1 пациента (уп.)	Кол-во для 58 пациентов на 4 курса (уп.)
1	Система для внутривенного введения препаратов, фильтр 0,02мм, без ПВХ 20 шт./уп.	1,00	0,05	2,9

Приложение №4.

Медицинские услуги, применяемые в период наблюдения за пациентами после завершения лечения (на 1 пациента).

Код услуги	Число процедур	Наименование услуги
B04.057.001	14	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный
A04.06.002	14	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)
A04.31.006	14	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
A09.05.091	14	Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови АФП
A09.05.092	14	Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови бета-ХГЧ
A09.05.039.001	14	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови ЛДГ (автоматический анализатор)
A06.09.006.001	6	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием
A06.31.002.002	6	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства полости с внутривенным болюсным контрастированием
A06.31.008.001	4	Компьютерная томография органов таза с внутривенным болюсным контрастированием
A06.09.008	10	Рентгенография органов грудной клетки

Приложение 5.

Определение скорости снижения опухолевых маркеров после первого курса химиотерапии ВЕР.

К пациентам с благоприятным снижением уровней маркеров относятся следующие варианты:

- исходно повышенные АФП и ХГЧ, но нормализовавшиеся ко второму курсу ХТ (день 19-22);
- сохраняющиеся повышенными к началу второго курса маркеры, но имеющие адекватное время до нормализации (TNm).

Последнее рассчитывалось по формуле: $TNm = 3 A/B$. $A = \log(M_0) - \log(M_N)$, где M_0 - уровень маркера на момент начала ХТ, M_N - нормальное значение маркера, $B = \log(M_0) - \log(M_1)$, где M_1 - уровень маркера на момент начала второго курса (т.е. спустя 3 недели). За верхнюю границу адекватного TNm были приняты $T_{AFP} = 9$ и $T_{HCG} = 6$ недель.

подпись				ФИО							
Пациент	□	□	□	Оценка эффективности	Дата	□	□	□	□	□	□
(Рандомизационный номер)					день	месяц	год				

ЗАВЕРШЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ (день 21-29 предыдущего курса)

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

<input type="checkbox"/> НЕ ОПРЕДЕЛЕНЫ				Дата забора анализа	□	□	/	□	□	/	□	□	□	□
					день	мес	год							
Параметр	Результат	Ед-ца измерения	Верхняя граница нормы											
АФП														
ХГЧ														
ЛДГ														

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ (на день 22-29 от начала предыдущего курса химиотерапии)

Симптом	Выраженность симптома в соответствии с NCI CTC v.4.03			
	1	2	3	4

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- имеется положительная динамика в течение заболевания
 динамика в течение заболевания отсутствует
 имеется отрицательная динамика в течение заболевания

Динамика выражается в:

Анализ крови на 20-22-й день предыдущего курса и перед началом очередного курса (если последний откладывался)

20-22-й день предыдущего курса					
□					
□					
□					
□					
□					
□					
Параметр	Результат	Единицы	Параметр	Результат	Единицы
гемоглобин			креатинин		
тромбоциты			АЛТ		
лейкоциты			АСТ		
нейтрофилы			о.билирубин		
			о.белок		
			альбумин		

Пациент (Рандомизационный номер)	Оценка эффективности	Дата день месяц год
---	----------------------	--

Во время исследования пациенту выполнялись оперативные вмешательства:

Дата операции	Название операции	Радикальность (R0/R1/R2)	Морфология опухоли

ОБЪЕКТИВНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ (после ХТ ± хирургического лечения)

Ответ на терапию	Описание	Отметить эффект
Полный ответ	нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), нет радиологических проявлений болезни размерами 1 см и более или полностью резецированные опухолевые массы.	
Маркер-негативный неполный ответ*	нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), остается резидуальная опухоль 1 см и более, которая не была полностью хирургически удалена.	
Маркер-положительный неполный ответ*	опухолевые маркеры (АФП или ХГЧ) снизились, но остаются все еще повышенными после завершения всех курсов терапии. Если в течение последующего 1 месяца после первичной оценки эффекта (14-30 дней после завершения химиотерапии) наблюдается нормализация опухолевых маркеров самостоятельно или после резекции резидуальной опухоли, то данный ответ классифицируется как полный или маркер-негативный неполный.	
Прогрессирование заболевания	рост уровня опухолевых маркеров (АФП или ХГЧ) на протяжении двух последовательных измерений с интервалом в 2 недели; рост или появление новых опухолевых очагов, за исключением случаев растущей зрелой тератомы; нерадикальное удаление резидуальной опухоли, содержащей жизнеспособную злокачественную опухоль.	

Пациент _ _ _ _ (Рандомизационный номер)	Оценка эффективности	Дата _ _ _ _ _ _ _ день месяц год
---	----------------------	--

РЕЗИДУАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ (после завершения ХТ и хирургического лечения)

Нет/<1 см в наибольшем измерении очага Да (>1 см)

Локализация очагов (по одной анатомической зоне)	Поперечные размеры наибольшего очага, в мм	Число (если известно)

Комментарии к визиту оценки эффективности:

Я подтверждаю, что вся информация зарегистрирована для данного визита полностью и точно		
Подпись исследователя _____	Дата: _____ / _____ / _____	день мес год

Пациент (Рандомизационный номер)	Завершающий визит наблюдения (12 месяцев после завершения химиотерапии)	Дата день месяц год
---	---	--

РЕЦИДИВ/ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нет Да, дата рецидива | | | | | | | | | |
 день месяц год

Локализация рецидива	Метод диагностики	Наибольший размер метастазов	Число очагов (если известно)

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ (НА МОМЕНТ РЕЦИДИВА)

НЕ ОПРЕДЕЛЕНЫ Дата забора анализа | | | | / | | | | / | | | | | |
 день мес год

Параметр	Результат	Ед-ца измерения	Верхняя граница нормы
АФП			
ХГЧ			
ЛДГ			

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ (на момент рецидива)

Симптом	Выраженность симптома в соответствии с NCI CTC v.4.03			
	1	2	3	4

Дата последней явки больного: | | | | | | | | | |
 день месяц год

Состояние на момент последней явки пациента: Жив без признаков прогрессирувания; Жив с прогрессируванием заболевания; Жив, но статус опухоли неизвестен (например, контакт по телефону);
 Умер от основного заболевания; Умер от осложнений лечения; Умер от другой причины (указать причину): _____

Пациент <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (Рандомизационный номер)	Завершающий визит наблюдения (12 месяцев после завершения химиотерапии)	Дата <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> день месяц год
---	--	--

КОММЕНТАРИИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Я подтверждаю, что вся информация зарегистрирована для данного визита полностью и точно

Подпись исследователя _____

Дата: ____ / ____ / ____
 день мес год

Пациент <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (Рандомизационный номер)	Завершающий визит	Дата <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> день месяц год
---	-------------------	--

Пациент <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (Рандомизационный номер)	Завершение исследования	Дата <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> день месяц год
---	-------------------------	--

ДАнные О ЗАВЕРШЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дата завершения:
День Месяц Год

Пациент завершил исследование: в соответствии с планом досрочно

ДАнные ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВЫБЫВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Заполните этот раздел только в случае досрочного выбывания.

Пациент был исключен на/после визита _____ (укажите номер визита).

Причина досрочного выбывания

Впишите соответствующий код в ячейку:

1 – Пациент самостоятельно (по собственному желанию) выбыл из исследования.

2 – Исследователь исключил пациента из исследования

Причина, по которой пациент принял решение выйти из исследования:

Внесите код в ячейки соответствующие данным:

1 – Нежелательное явление/реакция.

2 - Другое (дайте определение): _____

Причины выведения пациента из исследования исследователем:

Внесите соответствующий код в ячейку:

1. Отказ пациента от участия в исследовании;
2. Лечение любым препаратом в рамках другого клинического исследования
3. Одновременный приём любого не разрешённого протоколом препарата (см. Раздел «Препараты, не разрешённые к применению»)
4. Развитие (выявление) тяжёлого или неконтролируемого соматического заболевания, злокачественного новообразования или ВИЧ-инфекции
5. Выявление изменений на ЭКГ, имеющих клиническое значение, т.е. требующих немедленного проведения дополнительных диагностических или лечебных мероприятий
6. В случае развития выраженной местной или общей аллергической реакции или индивидуальной непереносимости (пациент выбывает из оценки эффективности, но участвует в оценке безопасности);
7. Пациент может быть исключен из исследования по усмотрению исследователя, если тот считает, что продолжение исследования наносит вред пациенту.
8. Другое (дайте определение) _____

Я подтверждаю, что вся информация зарегистрирована для данного визита полностью и точно

Подпись исследователя _____

Дата: _____ / _____ / _____
день мес год

Пациент <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (Рандомизационный номер)	Завершающий визит наблюдения (12 месяцев после завершения химиотерапии)	Дата <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> день месяц год
---	---	--

Форма регистрации нежелательного явления (НЯ)

Название или описание НЯ	Относится ли к СНЯ	Продолжительность НЯ	
	<input type="checkbox"/> ₀ – Нет <input type="checkbox"/> ₁ – Да	Дата начала:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
		Дата окончания, или	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="checkbox"/> ₁ - продолжается
Тяжесть НЯ:	Связь с препаратом исследования:		
<input type="checkbox"/> ₁ – легкая <input type="checkbox"/> ₂ – средняя <input type="checkbox"/> ₃ – тяжелая угрожающая жизни	<input type="checkbox"/> ₁ – не связано <input type="checkbox"/> ₂ – маловероятно <input type="checkbox"/> ₃ – возможно <input type="checkbox"/> ₄ – вероятно <input type="checkbox"/> ₅ – неизвестно		
Исход НЯ:	Лечение нежелательного явления:		
<input type="checkbox"/> ₁ – разрешение/прекращение НЯ <input type="checkbox"/> ₂ – НЯ продолжается <input type="checkbox"/> ₃ – разрешение со стойкими последствиями <input type="checkbox"/> ₄ – смерть пациента <input type="checkbox"/> ₄ – неизвестно	<input type="checkbox"/> ₀ – не проводилось <input type="checkbox"/> ₁ – местная терапия <input type="checkbox"/> ₂ – системная терапия <input type="checkbox"/> ₃ – прекращение пациентом приема препарата <input type="checkbox"/> ₄ – госпитализация		
Произошло ли в результате НЯ изменение плана терапии исследования у пациента?	Пришлось ли в результате НЯ отменить терапию исследования у пациента?		
<input type="checkbox"/> ₁ – Да <input type="checkbox"/> ₀ – Нет	<input type="checkbox"/> ₁ – Да <input type="checkbox"/> ₀ – Нет		
Дополнительная информация о нежелательном явлении, включая любые альтернативные объяснения и любое специфическое лечение НЯ:			

/ /

Дата

Подпись
Исследователя

Фамилия Исследователя

Печать / фамилия, адрес,
телефон Исследователя
(печатными буквами)

Пожалуйста, заполните данную форму, если у пациента развилось нежелательное явление (НЯ) в ходе данного исследования, независимо от наличия причинной взаимосвязи с препаратами исследования. Нежелательным явлением может быть любой неблагоприятный и/или непредусмотренный признак (включая клинически значимые изменения лабораторных исследований или ЭКГ), симптом или заболевание. В случае возникновения серьезного нежелательного явления немедленно (в ближайшие 24 часа) отправьте копию полной индивидуальной карты пациента (включая эту страницу) по электронной почте или факсу по адресу на имя: _____

Пациент <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (Рандомизационный номер)	Завершающий визит наблюдения (12 месяцев после завершения химиотерапии)	Дата <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> день месяц год
---	---	--

Форма регистрации серьезного нежелательного явления (СНЯ).

Серьезное нежелательное явление _____
название

Почему СНЯ является серьезным:

- Привело к смерти пациента (указать дату смерти, представить подробный отчет)
- Представляет прямую угрозу для жизни (указать в чем, представить отчет)
- Привело к госпитализации или к необходимости ее продления (представить отчет)
- Привело к стойкой/выраженной нетрудоспособности или инвалидности (представить отчет)

Дата начала СНЯ _____	Дата окончания СНЯ _____
Дозировка препарата: Разовая доза _____ Суточная доза _____ Частота приема _____ Способ введения _____	Сопровождалась ли отмена или уменьшение дозы препарата исчезновением НЯ <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно
Связь СНЯ с исследуемым препаратом <input type="checkbox"/> Не связано <input type="checkbox"/> Сомнительная <input type="checkbox"/> Возможная <input type="checkbox"/> Вероятная	Что было предпринято в связи с СНЯ <input type="checkbox"/> исследуемый препарат отменён <input type="checkbox"/> уменьшена доза исследуемого препарата ¹ <input type="checkbox"/> доза исследуемого препарата не менялась <input type="checkbox"/> был назначен другой препарат ² <input type="checkbox"/> никаких действий не предпринималось
Следствие СНЯ <input type="checkbox"/> выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> смерть вследствие СНЯ <input type="checkbox"/> выздоровление с последствиями <input type="checkbox"/> смерть, не связанная с СНЯ <input type="checkbox"/> ещё не выздоровел <input type="checkbox"/> последствия неизвестны	

¹ - при уменьшении дозы исследуемого препарата следует указать:

Доза, которая была назначена ранее _____ Дата назначения _____

Доза, которая назначена сейчас в связи с СНЯ №1 _____

Дата назначения _____

² - при назначении дополнительных препаратов их следует отразить в графе «Сопутствующая терапия», а причиной назначения указать СНЯ №1;

² Другие препараты, назначенные в связи с НЯ:

1. _____ Доза/сутки _____ Дата назначения _____

Сопутствующие лекарственные средства, применявшиеся во время исследования (все препараты, которые получает пациент):

1. _____ Доза/сутки _____ Дата назначения _____

Другие данные анамнеза и факторы риска (заболевания, аллергия, вредные привычки)

Подпись исследователя _____ Дата _____