

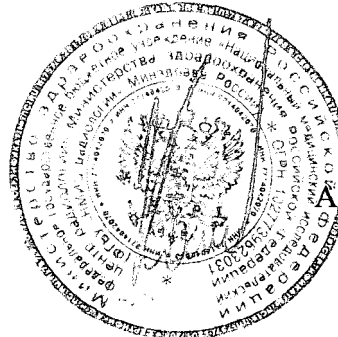
**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола внедрения метода в клиническую практику.	«Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» - филиал Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(484) 399-30-25, 394-43-06, факс: (495) 956-14-40, (484) 399-30-52; mrnc@mrnc.obninsk.ru (484) 399-32-59; +79107078228
4.	Название предлагаемого для клинического внедрения метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Применение модулированной по интенсивности пучка протонной терапии у пациентов с неоперабельными доброкачественными интракраниальными опухолями»
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинического внедрения.	2018 г. - 10 больных; 2019 г. - 15 больных; 2020 г. - 15 больных. Итого: 40 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинического внедрения метода на 24 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации метода на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

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



А.Д. Каприн

« »

2017 г.

**Протокол
клинической апробации метода профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации**

Идентификационный N _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод):

«Применение модулированной по интенсивности пучка протонной терапии у пациентов с неоперабельными доброкачественными интракраниальными опухолями»

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

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

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

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

Галкин Всеволод Николаевич, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

Иванов Сергей Анатольевич, заместитель генерального директора по работе с филиалами ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Протонная терапия с модуляцией интенсивности пучка (сканирующим пучком) является одной из наиболее современных и высокотехнологичных методов лучевого лечения. Физические особенности распределения дозы в мишени (т.н. пик Брэгга) позволяют минимизировать лучевую нагрузку на окружающие органы и ткани, снижая частоту и выраженность острых лучевых реакций и поздней токсичности. Данные особенности позволяют особенно успешно применять протонную терапию в лечении опухолей, расположенных интракраниально, не подлежащих хирургическому лечению, при минимальных рисках развития осложнений лечения.

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

Лечение неоперабельных интракраниальных опухолей является важной и крайне сложной проблемой современной онкологии и нейрохирургии. Хирургическое лечение доброкачественных новообразований, расположенных в центральной нервной системе, является в большинстве клинических ситуаций стандартом лечения [8,9]. Невозможность удаления опухоли из-за ее нерезектабельности или в виду соматических противопоказаний или отказа пациента от операции существенно ограничивает

терапевтические возможности. В качестве альтернативы в таком случае пациенту может быть предложена стандартная фотонная лучевая терапия [3,4,8,9], проведение которой сопряжено со значительными рисками развития осложнений лечения при длительных сроках наблюдения (радионекроз, поражение черепно-мозговых нервов, очаговый неврологический дефицит)[3,4,10,12].

Для совершенствования лучевого лечения неоперабельных доброкачественных интракраниальных новообразований ведется поиск и разработка дополнительных методов контроля за опухолевыми клетками, минимальный риск лучевых осложнений отмечается при использовании современной протонной терапии с модуляцией интенсивности пучка. Максимальный выигрыш от использования протонной терапии отмечается при близости опухоли к критическим с точки зрения радиочувствительности нормальным структурам, что особенно часто наблюдается при неоперабельных опухолях[2,3,4,6,11].

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

Учитывая, что лучевая терапия доброкачественных новообразований центральной нервной системы позволяет достаточно успешно длительно локально контролировать рост опухолевых клеток, а пациенты имеют высокую ожидаемую продолжительность жизни, при которой существенно повышается риск реализации постлучевых осложнений, протонная терапия сканирующим пучком является на сегодняшний день наиболее безопасным методом лучевого воздействия.

До недавнего времени в России не имелось ни одного специализированного медицинского комплекса протонной терапии с активным сканирующим пучком. МРНЦ им. А.Ф. Цыба обладает уникальным опытом использования комплекса протонной терапии российского производства предназначенного для терапии образований, расположенных в области головы и шеи [1,5].

Высокая эффективность и максимальная безопасность облучения на протонных ускорителях доказана в многочисленных зарубежных исследованиях [2,3,4,7,11,12], однако опыта подобного лечения в нашей стране нет.

Разработка метода и клиническое применение протонной терапии сканирующим пучком позволит с большей точностью облучить опухоли, расположенные интракраниально, и не подлежащие хирургическому лечению. Метод протонной терапии можно рассматривать как высокоэффективную и безопасную опцию лечения пациентов с неоперабельными доброкачественными опухолями центральной нервной системы.

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

- согласно имеющимся литературным данным, частота развития осложнений при применении протонной терапии является достаточно невысокой, в сравнении с современной фотонной терапией, и зависит от суммарной очаговой дозы, режима фракционирования и близости к опухоли критических структур;

- предшествующий опыт работы на комплексе показал, что предлагаемый метод лечения может применяться с приемлемой степенью риска. Нежелательных явлений при проведении протонной терапии на текущий момент выявлено не было;

- имеется риск развития осложнений в виде радионекроза, поражения черепно-мозговых нервов и очагового неврологического дефицита в связи с непрогнозируемой индивидуальной чувствительностью к облучению у пациента.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

1. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Балакин и соавт. Новые возможности для протонной терапии в России // Вопросы онкологии (Санкт-Петербург). – 2016.

- Т.62. - №5. – с.570-572. ИФ 0,28
2. Allen A., Pawlicki T., Dong L. et al. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee // RadiotherOncol. – 2012. - №103. –p.8–11. ИФ 4,857
 3. Ares C., Hug E., Lomax A. et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2009. - Vol.75. - №4. - p.1111–1118. ИФ 4,176
 4. Deraniyagala R., William D., Mendenhall W. et al. Proton therapy for skull base chordomas: An Outcome Study from the University of Florida Proton Therapy Institute. // J NeurolSurg B. – 2014. - №75. – p.53–57. ИФ 0,493
 5. Gulidov I., Balakin V., Galkin V. Clinical use of proton medical complex "Prometheus". // PTCOG, Prague. –2016. Abstract P037.
 6. Langendijk J., Lambin P., De Ruyscher et al. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. // RadiotherOncol. – 2013 - №107. – Vol.3. -p.267-273. ИФ 4,857
 7. McDonald M., Plankenhorn D., McMullen K. et al. Proton therapy for atypical meningiomas. // Neurooncol – 2015 -№123. p.123–128. ИФ 7,003
 8. Mendenhall W., Friedman W., Amdur R. et al. Management of benign skull base meningiomas: areview. // Skull Base. - 2004. - Vol.14 - №1. – p53-61.ИФ 0,6
 9. NCCN Guideline. Central Nervous System Cancers. Version 1.2016
 10. Simone C., Ly D., Dan T. et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. //RadiotherOncol. – 2011. - №101. – Vol.3. – p.376-382. ИФ 4,857
 11. Wattson D., Tanguturi S., Spiegel D. et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. // Int J Radiation OncolBiol Phys. – 2014. – Vol.90. - №3. –p.1-8. ИФ 4,176
 12. Weber D., Schneider R., Goitein G. et al. Spot scanning-based proton therapy for intracranial meningioma: long-term results from the Paul Scherrer Institute. IntJ Radiation Oncol Biol Phys. – 2012. – Vol.83. - №3. – p.865-871 ИФ 4,176

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие «Комплекс протонной терапии «Прометеус» с принадлежностями» от 17 марта 2017 года № РЗН 2015/3242

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель.

Определить клиническую эффективность и безопасность метода протонной терапии с модуляцией интенсивности пучка у пациентов с неоперабельными доброкачественными интракраниальными опухолями.

Задачи.

1. Определить показания при проведении протонной терапии;
2. Провести сравнительный анализ дозиметрических планов современной фотонной и протонной терапии;
3. Определить эффективность применения протонной терапии сканирующим пучком на основании анализа средней продолжительности жизни, медианы выживаемости, локального контроля;
4. Определить безопасность метода путем анализа качества жизни пациентов,

степени выраженности острых лучевых реакций, наличия или отсутствия поздних лучевых повреждений;

5. На основании полученных результатов, подготовить клинические рекомендации и протокол лечения для применения в медицинских учреждениях РФ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В последние годы идет активное обсуждение роли и места протонной терапии в лечении пациентов с опухолями различной локализации. Ввиду высокой стоимости аппаратов для облучения пучком протонов, а как следствие и высокой цены курсов лечения, большого распространения данная методика не получила. Тем не менее, в развитых странах, насчитывается более 50 центров протонной терапии, около 20 из которых используют наиболее современную на сегодняшний день технологию сканирующего пучка. Зарубежными исследователями подсчитано, что для четверти пациентов, из всех нуждающихся в облучении, предпочтительна именно протонная терапия, так как стандартная фотонная радиотерапия сопряжена для них с высоким риском осложнений.

Разработка и внедрение специализированного российского комплекса протонной терапии позволила проводить данный вид лечения и в нашей стране. Однако опыт проведения протонной терапии на сегодняшний день крайне невелик. Особенно интересными с точки зрения клинического использования аппарата являются пациенты с доброкачественными опухолями центральной нервной системы, не подлежащие хирургическому лечению. Стандартом лечения у данной категории больных является фотонная терапия, при проведении которой в ряде случаев развиваются постлучевые осложнения. Протонная терапия является наиболее безопасной методикой облучения, позволяющей минимизировать данные риски. Все это создает предпосылки для углубленного изучения эффективности и безопасности использования этого метода в клинической практике.

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

- пол, возраст больных, морфологическая или клинико-рентгенологическая структура опухоли, общее соматическое состояние
- параметры дозиметрического планирования протонной терапии
- сравнительная оценка дозного распределения, лучевые нагрузки на органы риска по сравнению с конформной фотонной терапией
- оценка непосредственной и поздней токсичности лечения
- частота, сроки развития рецидивов и процединов, локальный контроль и общая 1-, 2-, 3-летняя выживаемость.

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

Планируется проспективное клиническое исследование.

Предполагаемое количество пациентов – 40 человек.

Год	2018	2019	2020
Количество пациентов	10	15	15

1. Предлучевая подготовка пациента, на основании которой будет проводиться дозиметрическое планирование облучения (включая МРТ с контрастным усилением, КТ, изготовление фиксирующего приспособления);
2. Дозиметрическое планирование протонной терапии;
3. Сравнительное планирование фотонной терапии;
4. Облучение на комплексе протонной терапии;
5. Оценка непосредственной токсичности лечения;
6. Ранний постлучевой период (до 6 месяцев): сбор катamnестических сведений каждые 3 месяца;
7. Поздний постлучевой период (6-36 месяцев): сбор катamnестических сведений каждые 6 месяцев;
8. Сбор и обработка информации;
9. Получение результатов и формирование выводов.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению:

В отделении протонной и фотонной терапии пациенту с ранее верифицированным диагнозом доброкачественной интракраниальной опухоли производится выбор и изготовление индивидуальных фиксирующих устройств – подголовник и термопластическая маска. Затем проводится компьютерная томография с помощью встроенного в аппарат протонной терапии томографа. Также выполняется разметочная магнитно-резонансная томография с контрастным усилением с толщиной срезов 1,0 мм. Далее в программе оконтуривания полученные изображения совмещаются для последующей работы. Производится оконтуривание мишени (опухоли) и органов риска. Определяются клинические и отступы и отступы на погрешность укладки. Производится предписание суммарной дозы на мишень и дозные ограничения на критически структуры. Проводится дозиметрическое планирование протонной терапии и сравнительной планирование фотонной терапии. Выбор оптимального плана облучения. Непосредственно сеансы облучения (до 37), в конвенциональном режиме, на комплексе протонной терапии, до СОД 45-74 изoГр.

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

Учитывая, что одним из главных факторов является продолжительность жизни пациента, продолжение участия пациентов ограничивается или ее окончанием, или 36 месяцами наблюдения.

Конечные точки, имеющие отношение к безопасности лечения, включают в себя:

- все нежелательные явления во время лечения;
- нежелательные явления в постлучевом периоде;
- нежелательные явления, препятствующие полноценному проведению облучения.

Периоды клинической апробации:

- стационарный (включает в себя предлучевую подготовку 2-10 рабочих дней, протонную терапию, 30-35 рабочих дней);
- ранний и поздний постлучевой период – сбор катamnеза через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев;
- сбор и обработка полученных данных.

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

пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

Индивидуальной регистрационной картой является история болезни и процедурная карта облучения. Катамнестические данные регистрируются в амбулаторной карте пациента. Информация дублируется в индивидуальную регистрационную карту пациента.

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

13. Критерии включения пациентов.

Пациенты могут быть включены в исследование только в том случае, если они удовлетворяют всем нижеперечисленным критериям:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет, но не старше 65 лет;
2. Морфологически или рентгенологически верифицированная, впервые выявленная доброкачественная опухоль, расположенная интракраниально;
3. Наличие противопоказаний или отказ пациента от оперативного лечения;
4. Отсутствие предшествующей лучевой терапии;
5. Размер образования более 3 см в максимальном измерении;
6. Не более двух опухолей;
7. Общее состояние по шкале Карновского более 70 баллов;
8. Наличие информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

14. Критерии невключения пациентов.

Пациенты могут быть исключены по любой из следующих причин:

1. Острое инфекционное заболевание;
2. Наличие ВИЧ, RW, HbsAg, HCV в стадии обострения;
3. Беременность или период лактации;
4. Тяжелые конкурирующие заболевания, несовместимые по мнению исследователя с проведением протонной терапии;
5. Психические заболевания;
6. Невозможность соблюдения предельных лучевых нагрузок на критические структуры;

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

Пациент имеет право в любое время отозвать свое согласие на участие в клиническом исследовании без ущерба для дальнейшего лечения. Участие больного может быть прекращено по решению лечащего врача и заведующего отделением; при появлении нежелательных явлений, не связанных с проведением протонной терапии; при несоблюдении правил нахождения в лечебном учреждении; иным причинам по усмотрению врача.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Профиль: стационарная

Условия: плановая

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

1.1. Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
B01.038.003	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1	1
B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1	1
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1
B01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-отоларинголога первичный	0,4	1
B01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,2	1
B02.069.001	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный	0,2	1
B01.024.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	0,7	1
B01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога	1	1
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	0,2	1

1.2. Лабораторные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1	1

A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAgHepatitisBvirus) в крови	1	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (HepatitisCvirus) в крови	1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1(HumanimmunodeficiencyvirusHIV 1) в крови	1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (HumanimmunodeficiencyvirusHIV 2) в крови	1	1
A12.05.039	Определение времени свертывания плазм крови , активированного каолином и (или) кефалином	0,1	1
B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1,0	1
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	1,0	1
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1,0	1
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1,0	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1,0	1
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1,0	1
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	0,1	1

A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	0,1	1
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	0,5	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1,0	1
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	1,0	1
B03.016.006	Анализ мочи общий	1,0	1
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1,0	1

1.3. Инструментальные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A03.08.001	Ларингоскопия	0,3	1
A03.08.002	Фарингоскопия	0,3	1
A03.09.002	Трахеоскопия	0,3	1
A04.10.002	Эхокардиография	0,3	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A06.09.007	Рентгенография легких	0,1	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,3	1

A04.12.001.006	Ультразвуковая доплерография транскраниальная артерий методом мониторингирования	0,1	1
A04.07.004	Ультразвуковое исследование языка	0,1	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,3	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование региональных лимфоузлов	0,5	1
A11.06.003.001	Пункция лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования	0,2	1
A04.12.006	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,1	1
A08.12.002	Гистологическое исследование	0,5	1
A08.06.001	Цитологическое исследование препарата тканей лимфоузла	0,2	1
A08.30.007.003	Консультация готовых препаратов (4-5 стекол)	0,4	1
A06.03.002.004	Компьютерная томография лицевого отдела черепа	0,05	1
A06.08.007.002	Компьютерная томография гортани с внутривенным болюсным контрастированием	0,03	1
A06.08.009.002	Компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием	0,05	1

A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием	0,1	1
A06.30.005.001	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	0,05	1
A06.30.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	0,05	1
A06.30.009	Топометрия компьютерно-томографическая с контрастированием	1	1
A06.08.007.001	Спиральная компьютерная томография гортани с контрастированием	0,05	1
A07.30.017	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) (одна позиция)	0,2	1
A05.30.009	Топометрия магнитно-резонансно-томографическая (МРТ разметка)	0,5	1
A05.23.009.007	Магнитно-резонансная томография с контрастированием (топометрическая)	0,9	1
A05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	0,07	1

A05.30.008	Магнитно-резонансная томография шеи	0,05	1
A05.08.002	Магнитно-резонансная томография гортаноглотки	0,05	1
A05.30.010.002	Магнитно резонансная томография лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием	0,05	1
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,5	1
A05.03.002.002	Магнитно-резонансная томография всех отделов позвоночника (3 отдела позвоночника) с внутривенным болюсным контрастированием	0,1	1
A05.23.009.007	Магнитно-резонансная томография с контрастированием (топометрическая)	0,9	1
A05.12.006.001	Магнитно-резонансная ангиография интракраниальных сосудов	0,1	1
A05.08.001	Магнитно-резонансная томография околоносовых пазух с внутривенным болюсным контрастированием	0,3	1
A05.23.009.003	Магнитно-резонансная перфузия головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием	0,3	1

A05.23.009.004	Магнитно-резонансная диффузия головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием	0,3	1
----------------	---	-----	---

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

2.1. Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
	Койко день в отделении	1	45
B01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	1	1
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	1	3
B01.024.002	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный	0,2	3
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,1	1
B 01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога	1	1
B02.069.002	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	0,1	1

2.2. Лабораторные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
------------------------	---------------------------------	---	---

B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	5
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	1,0	5
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1,0	5
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1,0	5
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1,0	5
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1,0	5
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	0,1	5
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	0,1	5
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	0,5	5
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1,0	5
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	1,0	5
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	5

2.3. Инструментальные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A06.30.009	Топометрия компьютерно-томографическая	0,5	1

A05.23.009.007	Магнитно-резонансная томография с контрастированием (топометрическая)	0,5	1,5
A07.30.020.02	Объемное дозиметрическое планирование лучевой терапии	3	3
A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1,5	2

2.4. Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A07.30.009.002	Конформная дистанционная лучевая терапия пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов	27	1
A07.30.024	Изготовление фиксирующих устройств из термопластика, вакуумного матраса	1,5	2

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

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз и расходных материалов

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
-----	---	---	---	-------------------	--------	---------

A02BC	Ингибиторы протонового насоса		0,3			
		Омепразол		мг	40,00	400,00
A03AA	Синтетические антихолинергич еские средства, эферы с третичной аминогруппой		0,9			
		Мебеверин		мг	400,00	4 000,00
		Платифиллин		мг	2,00	20,00
A03AD	Папаверин и его производные		0,3			
		Дротаверин		мг	80,00	800,00
		Папаверин		мг	40,00	400,00
A03BA	Алкалоиды белладонны, третичные амины		0,3			
		Атропин		мг	1,00	10,00
A04AA	Блокаторы серотониновых 5HT3- рецепторов		1,0			
		Ондансетрон		мг	8,00	40,00
A07AA	Антибиотики		0,5			
		Нистатин		млн. ЕД	1 500 000	10 500 000
A07DA	Препараты, снижающие моторику желудочно- кишечного тракта		0,4			
		Лоперамид		мг	4,00	8,00
A07FA	Противодиарейн ые микроорганизмы		0,04			
		Бифидобактерии бифидум		доз	15,00	615,00
A09AA	Ферментные препараты		0,02			
		панкреатин		ЕД	30 000,00	300 000,00
A10AB	Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения		0,02			
		Инсулин протофан		ЕД	10,00	20,00
B02AA	Аминокислоты		0,02			

		Аминокапроновая кислота		мг	100,00	1 500,00
B02BX	Другие системные гемостатики		0,10			
		Этамзилат		мг	375,00	1 875,00
B03XA	Другие антианемические препараты		0,02			
		Эпоэтин альфа		МЕ	10 000,00	50 000,00
		Эпоэтин бета		МЕ	10 000,00	50 000,00
B05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови		0,42			
		Альбумин человека 20 %		мл	2 000,00	6 000,00
B05BA	Растворы для парентерального питания		0,05			
		Жировые эмульсии для парентерального питания		мл	500,00	2 500,00
B05XA	Растворы электролитов		0,50			
		Натрия хлорид		мл	500,00	1 000,00
C01BB	Антиаритмические препараты, класс IB		0,30			
		Лидокаин		мг	600,00	1 200,00
C03CA	Сульфонамиды		0,02			
		Фуросемид		мг	40,00	80,00
D06BB	Противовирусные препараты		0,01			
		Ацикловир		г	3,00	30,00
D06BX	Другие противомикробные препараты		0,10			
		Метронидазол		мг	1 000,00	7 000,00
H02AB	Глюкокортикоиды		0,20			
		Гидрокортизон		мг	125,00	375,00
		Дексаметазон		мг	16,00	90,00
		Преднизолон		мг	5,00	50,00
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия		0,02			
		Амоксициллин		мг	3 000,00	30 000,00

J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,02			
		Амоксициллин+[Клавулановая кислота]		мг	3000+600	30000+6000
J01DB	Цефалоспорины 1-го поколения		0,02			
		Цефазолин		мг	4 000,00	28 000,00
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,02			
		Цефтриаксон		мг	2 000,00	14 000,00
J01FA	Макролиды		0,02			
		Азитромицин		мг	500,00	2 500,00
J01FF	Линкозамиды		0,02			
		Клиндамицин		мг	1 200,00	6 000,00
		Линкомицин		мг	1 500,00	10 500,00
J01MA	Фторхинолоны		0,01			
		Офлоксацин		мг	800,00	56 000,00
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры		0,01			
		Ванкомицин		мг	2 000,00	20 000,00
J01XD	Производные имидазола		0,01			
		Орнидазол		мг	1 500,00	7 500,00
J02AC	Производные триазола		0,01			
		Флуконазол		мг	50,00	450,00
J02AX	Другие противогрибковые препараты системного действия		0,02			
		Каспофунгин		мг	50,00	500,00
		Микафунгин		мг	100,00	1 400,00
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы		0,01			
		Ацикловир		мг	3 000,00	30 000,00
L01BC	Аналоги пиримидина		0,21			

		Гемцитабин		мг	1 000,00	3 000,00
L03AA	Колонiestимулирующие факторы		0,02			
		Леногpастим		мкг	263,00	1 315,00
		Филгpастим		мкг	480,00	1 440,00
N01AH	Опиоидные анальгетики		0,10			
		Фентанил		мкг	1 200,00	3 600,00
N02AA	Алкалоиды опиума		0,02			
		Морфин		мг	10,00	50,00
N02AE	Производные опиоидов		0,20			
		Бупренорфин		мкг	1 260,00	12 600,00
N02AX	Анальгетики со смешанным механизмом действия		0,15			
		Трамадол		мг	100,00	1 000,00
N05BA	Производные бензодиазепина		0,50			
		Диазепам		мг	10,00	50,00
R05CB	Муколитические препараты		0,20			
		Ацетилцистеин		мг	300,00	1 200,00
		Бромгексин		мг	24,00	120,00
V06DD	Аминокислоты, включая комбинацию с полипептидами					
		Аминокислоты для парентерального питания	0,5	мл	500,00	2 000,00
V08AB	Водорастворимые нефротропные низкомолекулярные рентгеноконтрастные средства		0,2			
		Йогексол		мг	300,00	300,00
		Йопромид		мг	300,00	300,00
		Йопромид		мг	370,00	370,00
V08CA	Парамагнитные контрастные средства		0,1			
		Гадодиамид		ммоль	0,50	0,50
		Гадопентетовая кислота		ммоль	0,50	0,50

		Колетекс гель с деринатом	0,90	г	50,00	150,00
B05XA	Растворы электролитов					
		Капосол р-р солевой	0,40	мл	15,00	300,00
	Этиловый спирт 70%	Этиловый спирт	1,00	мл	10,00	300,00
		Шприц 2 мл	1,00	шт	1,00	30,00
		Шприц 10 мл	1,00	шт	1,00	30,00
		Магния сульфат	0,10	мл	10,00	300,00
		Перчатки смотровые	1,00	пара	1,00	6,00
		Перчатки одноразовые стерильные	1,00	шт	1,00	60,00
		Индивидуальная термопластиковая маска фиксирующая	1,00	шт	1,00	1,00
		Гахромная пленка	1,00	шт	1,00	10,00

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Локальный контроль (стабилизация, частичная или полная регрессия) опухоли, общая выживаемость, болезнь-неспецифическая выживаемость, наличие или отсутствие постлучевых осложнений.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Сравнительный анализ лучевых нагрузок на органы риска и покрытие мишени при протонной и фотонной терапиях.

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

Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием.

Сроки: оценка результатов лечения производится в течение всего периода наблюдения, на сроках 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев после облучения.

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.

Анализ результатов планируемого исследования будет проведен в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ

Statistica.

Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, будет рассчитано среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение и стандартная ошибка среднего. Для показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, будут определены соответствующие частоты выявления разных градаций каждого показателя в процентах. Связи между показателями будут оценены по величине коэффициентов линейной корреляции.

При сравнении дозиметрических планов и протонной терапии планируется использовать дисперсионный анализ Фишера, непараметрический и повторных измерений на основе построения моделей зависимостей логит-регрессии и иных статистических методов клинических испытаний (анализ мощности и определение необходимого объема выборки, формирование случайной выборки, рандомизация).

Для оценки риска будут использованы методы относительного риска и отношения шансов.

Планируется использование таких методов многомерного анализа данных, как кластерный анализ, факторный анализ и дискриминантный анализ

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.

На основании предшествующего опыта клинической работы за 2 года возможен набор 40 пациентов.

Год	2018	2019	2020
Количество пациентов	10	15	15

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для расчета устанавливаются следующие группы затрат:

1. Прямые затраты – нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы);

2. Общехозяйственные расходы – нормативные затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к нормативным затратам, непосредственно связанным с оказанием государственной услуги (выполнением работы).

1.1. В составе прямых затрат, непосредственно связанных с оказанием государственной услуги (выполнением работы), учитываются следующие группы затрат:

- нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда персонала, принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги (выполнении работы);

- нормативные затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания государственной услуги (выполнения работы);

- иные нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы).

1.2. Нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда определяются исходя из потребности в количестве персонала по категориям с учетом норм труда в человеко-часах в соответствии с действующей системой оплаты труда.

1.3. Нормативные затраты на пополнение материальных запасов включают в себя затраты на приобретение материальных запасов, непосредственно используемых для оказания государственной услуги (выполнения работы).

1.4. Иные нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы), определяются исходя из фактических объемов потребления услуг (работ) за прошлые годы.

2.1. В составе затрат на общехозяйственные нужды учитываются следующие подгруппы затрат:

- нормативные затраты на коммунальные услуги (за исключением нормативных затрат, отнесенных к нормативным затратам на содержание имущества;
- нормативные затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за учреждением на праве оперативного управления или приобретенным учреждением за счет средств, выделенных ему учредителем на приобретение такого имущества, а также недвижимого имущества, находящегося у учреждения на основании договора аренды, эксплуатируемого в процессе оказания государственных услуг (выполнения работ;
- нормативные затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за учреждением или приобретенным учреждением за счет средств, выделенных ему учредителем на приобретение такого имущества, непосредственно используемых для оказания государственной услуги (выполнения работы);
- нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы) (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги (выполнении работы);
- затраты на общехозяйственные нужды.

2.2. Нормативные затраты на коммунальные услуги определяются обособленно по видам энергетических ресурсов, исходя из фактических объемов потребления коммунальных услуг за прошлые годы с учетом изменений в составе используемого при оказании государственных услуг (выполнении работ) особо ценного движимого и недвижимого имущества:

- нормативные затраты на холодное водоснабжение и водоотведение;
- нормативные затраты на горячее водоснабжение;
- нормативные затраты на теплоснабжение - в размере 50 процентов общего объема затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей;
- нормативные затраты на электроснабжение - в размере 90 процентов общего объема затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей.

2.3. Нормативные затраты на содержание недвижимого имущества включают в себя следующие группы затрат:

- нормативные затраты на эксплуатацию системы охранной сигнализации и противопожарной безопасности;
- нормативные затраты на содержание прилегающих территорий в соответствии с утвержденными санитарными правилами и нормами;
- прочие нормативные затраты на содержание недвижимого имущества.

2.4. Нормативные затраты на содержание особо ценного движимого имущества включают в себя следующие группы затрат:

- нормативные затраты на техническое обслуживание и текущий ремонт объектов особо ценного движимого имущества;
- нормативные затраты на материальные запасы, потребляемые в рамках содержания особо ценного движимого имущества, не отнесенные к нормативным затратам, непосредственно связанным с оказанием государственной услуги;
- нормативные затраты на обязательное страхование гражданской ответственности владельцев транспортных средств;

- прочие нормативные затраты на содержание особо ценного движимого имущества.

2.5. Нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы) (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного медицинского и немедицинского персонала, не принимающего непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы), определяются, исходя из потребности в соответствующих подразделениях и работниках, с учетом норм труда, в соответствии с действующей системой оплаты труда.

При оказании нескольких государственных услуг (выполнении работ) распределение затрат на общехозяйственные нужды осуществляется пропорционально фонду оплаты труда персонала, непосредственно участвующего в оказании государственной услуги (выполнении работы).

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

Расчет финансовых затрат

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

«Клиническая апробация применения модулированной по интенсивности пучка протонной терапии у пациентов с неоперабельными доброкачественными интракраниальными опухолями»

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	446,7
2. Расходы 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 имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	192,4
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0

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)	308,8
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	80,7
Итого:	947,9

Согласно предварительному расчету, норматив финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет 947,9 тыс. руб.

Расчет стоимости по протоколу клинической апробации по годам:

Год	Количество пациентов	Итоговая сумма (тыс. руб.)
2018	10	9 479,0
2019	15	14 218,5
2020	15	14 218,5
Итого:	40	37 916,0

Генеральный директор
ФБГУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
академик РАН



А.Д. Каприн

Дата
М.П.

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках протокола
клинической апробации**

Информация о пациенте (скрининг)		
1	ФИО	
2	Амбулаторная карта (№)	
3	Стационарная карта (№)	
4	Дата рождения больного (ДД.ММ.ГГГГ.).	
5	Пол 1 муж. 2 жен.	
6	Рост (см)	
7	Вес (кг)	
8	Индекс массы тела	
9	Дата подписания информированного согласия (ДД.ММ.ГГГГ.).	
10	Дата начала и окончания лечения	
11	Гистологическое или клинико- рентгенологическое заключение	
12	Локализация опухоли	
13	Клинический диагноз	
14	Осложнения основного заболевания	
15	Сопутствующие заболевания	
16	Состояние по шкале карновского	
17	Анамнез заболевания	
18	Описание МРТ до лечения (описание, локализация, размер, наличие отека, повреждений)	
Протонная терапия		
19	Дата начала и завершения терапии	
20	Протонная терапия СОД (если не в полном объеме - причины) РОД	
21	Нагрузки на органы риска	
22	Покрытие мишени	
23	Покрытие мишени и нагрузка на органы риска при конформной фотонной терапии	
24	Ранняя (после окончания курса) токсичность протонной терапии 1. Вид токсичности 2. Степень токсичности 3. Лечебные мероприятия и их результат 4. Влияние токсичности на наличие	

	перерыва	
Клиническая оценка эффективности протонной терапии.		
25	Степень клинической регрессии (полная, частичная, стабилизация, прогрессирование) по данным МРТ и других исследований, если привносят что-то новое (название исследования, дата)	
	Поздняя (после окончания курса) токсичность протонной терапии 1. Вид токсичности 2. Степень токсичности 3. Лечебные мероприятия и их результат	
Наблюдение		
26	Последняя информация о больном (дата)	
27	Локальный контроль	
28	Общая выживаемость (точкой отсчета считаем дату начала лечения)	

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации «Применение модулированной по интенсивности пучка протонной терапии у пациентов с неоперабельными доброкачественными интракраниальными опухолями» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Генеральный директор
ФБГУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
Академик РАН



А. Д. Каприн