

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, Дм.Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(499) 124 43 00 Факс (495) 718 05 22 E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода соматостатин-рецепторной скintiграфии в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для топической диагностики опухолей, секретирующих фактор роста фибробластов 23, и ассоциированной онкогенной остеомалации у пациентов взрослого возраста
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	12

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 22 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 16 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

и.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России
академик РАН М.В.Шестакова

(должность, ф.и.о., подпись)

"18" февраля

г.

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»**

Я, Шестакова Марина Владимировна, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода соматостатин-рецепторной сцинтиграфии в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для топической диагностики опухолей, секретирующих фактор роста фибробластов 23, и ассоциированной онкогенной остеомалации у пациентов взрослого возраста» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

и.о. директора
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, академик РАН



М.В.Шестакова

« 18 » февраля 2019 года

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

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

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета: _____

Подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: нет:

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	«Клиническая апробация метода соматостатин-рецепторной сцинтиграфии в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для топической диагностики опухолей, секретирующих фактор роста фибробластов 23, и ассоциированной онкогенной остеомалации у пациентов взрослого возраста»	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	12	
6.	Срок проведения клинической апробации	2019 – 2021 гг. 2019 г. – 2 пациента 2020 г. – 5 пациентов 2021 г. – 5 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	198 200 руб.	
8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		

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

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).

«Клиническая апробация метода соматостатин-рецепторной сцинтиграфии в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для топической диагностики опухолей, секретирующих фактор роста фибробластов 23, и ассоциированной онкогенной остеомалации у пациентов взрослого возраста».

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г.Москва, ул. Дмитрия Ульянова д.11, 117036.

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

Шестакова Марина Владимировна, и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, академик РАН;

Мельниченко Галина Афанасьевна, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, академик РАН.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Опухоли, секретирующие фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23), представляют собой особый тип редких мезенхимальных опухолей. Большинство ФРФ23-секретирующих опухолей – высокодифференцированные доброкачественные новообразования с умеренным темпом роста, особенностью которых, несмотря на доброкачественность гистоморфологической картины, является непредсказуемость метастазирования и рецидивирования. ФРФ23 обладает фосфатурическим действием, нарушая нормальный обмен фосфора в организме, что приводит к развитию тяжелой формы фосфопенической остеомалации - онкогенной остеомалации. Клинические проявления онкогенной остеомалации включают в себя значительные поражения опорно-двигательного аппарата: двусторонние перестроечные переломы проксимальных отделов бедренных костей, множественные дwoяковогнутые деформации тел позвонков и выраженную мышечную слабость, которые в совокупности приводят к полной иммобилизации пациентов [1].

Первоочередной диагностической задачей, определяющей выбор лечебной тактики, является определение локализации новообразования. Поскольку ФРФ23-секретирующие опухоли могут возникать как в костях, так и в мягких тканях, быть локализованными в любом отделе тела (как в голове, так и в верхних или нижних конечностях), и, как правило, они очень маленького размера, то найти такие образования бывает сложно посредством таких методов визуализирующих исследований как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В 2008 году в ФРФ23-секретирующих опухолях были обнаружены соматостатиновые рецепторы и для определения локализации новообразования стали применяться радионуклидные технологии - сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [2]. Способность продуцировать и депонировать гормон ФРФ23, а также гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток ФРФ23-секретирующих опухолей открывают широкие перспективы для идентификации данного типа опухолей с помощью радиофармацевтических препаратов (РФП) на основе синтетических аналогов нейроаминов и рецепторных лигандов. Использование специфичных для фосфатурических опухолей РФП стало революционным шагом в диагностике и выборе тактики лечения онкогенной остеомалации [2].

Целью клинической апробации является анализ чувствительности и специфичности метода радионуклидной визуализации ФРФ23-секретирующих опухолей относительно рутинного метода визуализации новообразований посредством МСКТ всего тела. Основной профиль медицинской помощи по протоколу: «Эндокринология». Популяция пациентов, планируемых ко включению в протокол клинической апробации: 12 человек с онкогенной остеомалацией вследствие наличия ФРФ23-секретирующей опухоли без локализации первичного очага (коды заболевания по МКБ-10: E83.3, E83.8, M83.8), в возрасте старше 18 лет, как мужчины, так и женщины. Форма оказания медицинской помощи – плановая, вид - медицинская помощь в рамках клинической апробации; условия оказания медицинской помощи - стационарно.

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

Онкогенная остеомалация, вследствие наличия ФРФ23-секретирующей опухоли, является редким паранеоплатическим синдромом, который был описан в конце XX века, а активно диагностироваться начал только с 2008 года. В связи с редкостью заболевания эпидемиология неизвестна. В мире описано около 350 клинических случаев, при этом 200 из них в последние 10 лет. Прогрессирование клинической картины онкогенной остеомалации за счет постепенного роста опухоли приводит к инвалидизации пациентов в среднем через 2 года, к полной иммобилизации и развитию дыхательной недостаточности через 4-5 лет от начала заболевания [1]. С другой стороны, при своевременной диагностике и удалении новообразования возможна полная реабилитация пациента [1].

До 2017 года в РФ в качестве метода диагностики ФРФ23-секретирующих опухолей применялось исключительно МСКТ всего тела, по результатам которого опухоли не идентифицировались, и пациенты получали исключительно консервативную терапию. В 2018 году впервые в России в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ диагностический поиск при данной патологии оказался успешным: у 5-ти пациентов из 6-ти с онкогенной остеомалацией была выявлена локализация ФРФ23-секретирующих опухолей посредством соматостатин-рецепторной сцинтиграфии в режиме ОФЭКТ.

Повышение выявляемости ФРФ23-секретирующих опухолей в последние годы прежде всего связано с развитием радионуклидных методов визуализации. Сцинтиграфия выявляет до 50% не диагностируемых другими методами опухолей, а в сочетании с традиционными методами: УЗИ, КТ, МРТ и ОФЭКТ – до 70% опухолей [3].

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

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

Новизна описываемого диагностического метода заключается в новом подходе к оказанию помощи пациентам с ФРФ23-секретирующими опухолями.

В Российской Федерации сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с применением РФП для диагностики ФРФ23-секретирующих опухолей осуществляется в единичных медицинских учреждениях [4, 5].

Настоящая методика позволит сравнить между собой возможности радионуклидной визуализации ФРФ23-секретирующих опухолей с применением туморотропного РФП (пентетреотид) и рутинного метода визуализации новообразований – мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) с контрастированием (препарат - йоверсол), которые способствуют получению точной и объективной информации о распространенности опухолевого процесса [6-8]. Что, в свою очередь, позволило бы с большей вероятностью установить правильный диагноз на ранних стадиях заболевания, провести лечение в адекватном объеме, добиться снижения инвалидизации и увеличения продолжительности жизни пациентов с онкогенной остеомалацией.

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

В большинстве случаев введение пентетреотида, удовлетворительно переносится пациентами, нежелательные явления прогнозируемы и поддаются коррекции.

При применении пентетреотида побочные эффекты аналогичные, как при применении синтетических аналогов соматостатина: развитие аллергических реакций; а также со стороны пищеварительной системы: часто — спастические

боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея; редко — тошнота, рвота, образование камней в желчном пузыре, стеаторея; со стороны ССС: часто — брадикардия; иногда — тахикардия; со стороны гепатобилиарной системы: острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха, повышение уровня щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы; со стороны эндокринной системы: очень часто — гипергликемия; часто — гипотиреоз/нарушения функции щитовидной железы (снижение уровней ТТГ, общего и свободного тироксина); гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе. Тем не менее, при клиническом использовании препарата нежелательных явлений не выявлено (согласно данным государственного реестра лекарственных препаратов).

При применении препарата в диагностических целях передозировка препарата маловероятна, в связи с отсутствием у препарата фармакодинамических свойств.

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

1. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-77. doi: 10.1530/ERC-11-0006. (**Impact Factor: 5.331**)
2. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1386-98. doi: 10.1002/jbmr.1881. (**Impact Factor: 6.314**)
3. Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L. et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas // *Ann. Intern. Med*. 1996. Vol. 125. P. 26–34. (**Impact Fac-tor: 19.384**)
4. С.В. Ширяев, А.А. Оджарова, Н.Ф. Орел, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, Э.З. Рабинович, Р.Ю. Волков: Сцинтиграфия с ¹¹¹In-октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного рака поджелудочной железы // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. -

2008. - №1. - С. 53. (**Impact Factor: 0.197**)
5. Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слащук К.Ю., Петров Л.О. // Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями // Эндокринная хирургия. 2017. Т. 11. № 4. С. 178-190. (**Impact Factor: 0.835**)
 6. Sundin A. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 21 (1). P. 69–85. (**Impact Factor: 4.417**)
 7. Lodish M., Dagalakis U., Chen C.C., Sinaii N., Whitcomb P., Aikin A., Dombi E., Marcus L., Widemann B., Fox E., Chuk M., Balis F., Wells S. Jr., Stratakis C.A.: (111)In-octreotide scintigraphy for identification of metastatic medullary thyroid carcinoma in children and adolescents. // J Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(2):E207–12. (**Impact Factor: 5.199**)
 8. Emilio Bombardieri et al. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. // Eur. J Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010; 37:1441–1448. (**Impact Factor: 3.464**)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Медицинская помощь пациентам будет оказываться в соответствии с протоколом клинической апробации, разрешением локального этического комитета, стандартами GCP и другими необходимыми нормативными требованиями, одобренными локальным этическим комитетом.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель

Анализ чувствительности и специфичности метода радионуклидной визуализации ФРФ23-секретирующих опухолей относительно рутинного метода визуализации новообразований посредством МСКТ с контрастированием.

Задачи

1. Рассчитать чувствительность и специфичность метода радионуклидной

визуализации относительно рутинного метода визуализации посредством МСКТ с контрастированием для выявления локализации ФРФ23-секреторных опухолей.

2. Определить экономическую эффективность метода радионуклидной визуализации.
3. Определить роль и место сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с пентетреотидом в диагностике ФРФ23-секретирующих опухолей.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Эффективность и безопасность применения пентетреотидом доказана рядом клинических исследований у пациентов с нейроэндокринными опухолями различных локализаций. В связи с редкостью онкогенной остеомалации вследствие ФРФ23-секретирующей опухоли рандомизированные исследования по сравнению различных методов радионуклидной диагностики не проводились. Однако согласно данным зарубежной литературы и накопленному отечественному клиническому опыту в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ (в 2018 году ФРФ23-секретирующие опухоли были выявлены посредством апробируемого метода исследования у 5-ти пациентов из 6-ти с онкогенной остеомалацией) радионуклидная визуализация с пентетреотидом наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики ФРФ23-секретирующих опухолей.

Новые возможности в радионуклидной диагностике открылись с использованием синтетических аналогов соматостатина, меченных изотопом индия-111 (^{111}In). Как показали исследования на культуре клеток нейроэндокринных опухолей, после взаимодействия с соматотропными рецепторами радиоактивный октреотид интернализируется и обнаруживается в цитоплазме органелл, в частности в аппарате Гольджи, лизосомах и секреторных гранулах. *In vivo* введенный внутривенно пентетреотид через 24–48 часов определяется на соматостатиновых рецепторах и при сцинтиграфии на гамма-камере позволяет визуализировать соматостатин-позитивную опухоль. Согласно инструкции по применению, для проведения планарных исследований рекомендуется вводить 111 МБк, для томографических изображений (ОФЭКТ) – 222 МБк, согласно европейским рекомендациям вводимая активность должна

составляют около 200 МБк. Препарат не используется совместно с синтетическими аналогами соматостатина.

В качестве метода сравнения будет использоваться МСКТ всего тела с контрастированием (препарат - йоверсол), который используется повсеместно в качестве рутинной диагностики опухолей эндокринной системы. Метод сравнения будет проводиться по источнику финансирования, отличному от клинической апробации.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные параметры:

- Установление локализации ФРФ23-секретирующей опухоли посредством сцинтиграфии всего тела и ОФЭКТ/КТ с пентетреотидом
- Уровень фосфора и щелочной фосфатазы крови
- Индекс тубулярной реабсорбции фосфатов

Дополнительные параметры:

- Гормональный анализ крови: паратгормон, витамин D, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа
- Биохимический анализ крови: кальций общий, кальций ионизированный, креатинин, глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, ГГТ (гамма-глутаматтрансфераза), мочевины, калий, натрий, хлор
- Общеклинический анализ крови
- Электрокардиограмма

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

Планируемый срок клинической апробации 2019-2021 гг.

На этапе скрининга формируется группа: пациенты с онкогенной остеомалацией вследствие наличия ФРФ23-секретирующей опухоли.

При отсутствии противопоказаний по данным лабораторных и инструментальных исследований (общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ) выполняется диагностическая манипуляция – сцинтиграфия, совмещенная с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с пентетреотидом.

Графическая схема клинической апробации метода



Процедуры	Скрининг пациентов	Визит 1 (Стационарный)
Критерии включения	X	
Получение письменного информированного согласия пациента	X	
Консультация врача-эндокринолога	X	X
Консультация врача-радиолога		X
Физикальное обследование	X	X
Оценка нежелательных явлений		X
Сцинтиграфия с применением РФП		X
ОФЭКТ/КТ с применением РФП		X
Биохимический анализ крови ¹		X
Анализ мочи на фосфор, креатинин с расчетом индекса тубулярной реабсорбции фосфатов ²		X
Гормональный анализ крови ³		X
Общий (клинический) анализ крови		X
Электрокардиограмма		X

¹ Биохимический анализ крови: фосфор, кальций общий, кальций ионизированный, щелочная фосфатаза, креатинин, глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, ГГТ, мочевины, калий, натрий, хлор

² Индекс тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP) рассчитывается по формуле: $TRP = [1 - ((\text{фосфор в моче} / \text{креатинин в моче}) \times (\text{креатинин сыворотки} / \text{фосфор сыворотки}))] \times 100\%$

³ Гормональный анализ крови: паратгормон, витамин D, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа

12.3. Описание метода, инструкции по его применению:

1. Этап скрининга среди пациентов с онкогенной остеомалацией: проводится оценка соответствия критериям включения/исключения. Подписание информированного согласия. (Важно! Перед проведением исследования с пентетреотидом следует за один день отменить терапию аналогами соматостатина короткого действия либо за 3–4 недели при терапии пролонгированными формами аналогов соматостатина).

2. Визит 1 представляет из себя проведение гибридного радионуклидного исследования: сцинтиграфии, совмещенной с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), с применением туморотропного радиофармпрепарата. После визита 1 при условии выявления топической локализации ФРФ23-секретирующей опухоли рекомендуется оперативное лечение.

Методика проведения радионуклидных исследований.

Методика радионуклидного исследования с пентетреотидом выполняется после внутривенного введения РФП активностью 222 МБк. Эффективная доза составляет 0,054 мЗв/МБк. Радионуклидные исследования с пентетреотидом выполняется через 24 часа после введения РФП на двухдетекторном эмиссионном томографе, с использованием коллиматоров для средних энергий на энергетическом пике 171 кэВ и 247 кэВ, ширина окна дискриминатора – 20%. Обработка результатов исследований осуществляется на специализированной станции. Оптимальное время проведения исследования - 24 часа. К этому сроку достаточно четко визуализируются все патологические очаги, при этом в организме пациента остается активность, позволяющая при необходимости производить ОФЭКТ. Сцинтиграфию на первом этапе выполняется в режиме сканирования «всего тела» для оценки распределения РФП во всех отделах организма пациента. Затем для более детального изучения выявленных патологических очагов повышенного накопления РФП выполняется ОФЭКТ интересующей области. При сцинтиграфии «всего тела» (длина сканирования соответствует росту пациента), скорость сканирования – 5-10 см/мин, сканирование производится с применением опции определения контуров тела. Информация собирается на матрицу 256x1024. Обработка результатов сканирования «всего тела» осуществляется стандартными приемами: сглаживание, контрастирование, количественное сравнение симметричных зон интереса и т.п. ОФЭКТ выполняется по нециркулярной орбите, ротация - 180°

по часовой стрелке на каждый детектор, сбор информации с 32 последовательных проекций на каждый детектор, экспозиция – 40 сек на каждую проекцию. Размер матрицы – 128x128. Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и корональных томографических срезов производится с использованием алгоритма итераций. Интерпретация результатов направлена на поиск очагов патологического повышенного накопления РФП вне зон его физиологической аккумуляции. Такие очаги свидетельствуют о наличии активной опухолевой ткани соответственно их локализации. Физиологическое распределение пентетреотида подразумевает наличие на нормальных скинтиграммах изображения печени, селезенки, почек, мочевого пузыря и кишечника.

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

Пациентам будут выполнены исследования (сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ с применением пентетреотида) на этапе диагностики локализации ФРФ23-секретирующей опухоли при онкогенной остеомалации.

Запланированный срок исследования – 2019-2021 гг.

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

Локализация и размеры опухолевых очагов по результатам сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с РФП, показателей общеклинического, биохимического и гормонального анализов крови (фосфор, кальций общий, кальций ионизированный, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, ГГТ, калий, натрий, хлор, паратгормон, витамин D, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа), индекс тубулярной реабсорбции фосфатов, ЭКГ, нежелательные явления.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения и пациентов.

1. Подписание информированного согласия на участие в Клинической апробации;
2. Способность участвовать в процедурах Протокола;
3. Пациенты мужского и женского пола старше 18 лет
4. Установленный диагноз онкогенной остеомалацией вследствие наличия ФРФ23-секретирующей опухоли, подтвержденные клинически и лабораторно, без локализации первичного очага; коды заболевания по МКБ-10: E83.3, E83.8, M83.8.

14. Критерии не включения пациентов.

Согласно Федеральному закону №323-ФЗ, в протокол клинической апробации не будут включены:

- 1) дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания;
- 2) военнослужащие;
- 3) лица, страдающие психическими расстройствами.

Также не будут включены пациенты с хронической почечной недостаточностью (СКФ<30мл/мин), повышенной чувствительностью к любому компоненту РФП.

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

1. Отказ от проведения исследования по собственному согласию
2. Нарушение протокола исследования
3. Неявка пациента на визит.
4. Возникновение клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации;

Профиль: эндокринология;

Форма: плановая;

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Перечень медицинских услуг	Кратность предоставления услуги 1 пациенту
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	2
Прием (осмотр, консультация) врача-радиолога	1
Сцинтиграфия (без стоимости РФП)	1
ОФЭКТ/КТ (без стоимости РФП)	1
Электрокардиограмма с расшифровкой	1
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови	1
Аспаратаминотрансфераза (АСТ) сыворотки крови	1
Билирубин общий сыворотки крови	1
Билирубин прямой сыворотки крови	1
Витамин Д (25-ОН Витамина Д) сыворотки крови	1
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) сыворотки крови	1
Глюкоза сыворотки крови	1
Кальций ионизированный сыворотки крови	1
Кальций общий сыворотки крови	1
Креатинин в разовой порции мочи	1
Креатинин сыворотки крови	1
Мочевина сыворотки крови	1
Натрий/Калий/Хлор сыворотки крови	1
Общеклинический анализ крови	1
Общий белок сыворотки крови	1
Остеокальцин	1
Паратгормон интактный (ПТГ) сыворотки крови	1

Перечень медицинских услуг	Кратность предоставления услуги 1 пациенту
С-концевой телопептид коллагена 1 типа	1
Фосфор в разовой порции мочи	1
Фосфор сыворотки крови	1
Щелочная фосфатаза сыворотки крови	1
Койко-день в четырехместной палате	2

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

Лекарственные препараты:

Международное непатентованное наименование/ группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
Пентетреотид, (изотоп и лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения) (V091B01)	в/в струйно	222	Однократно	Однократно	222	МБк	Радиофармпрепарат для радионуклидной диагностики

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

Перечень используемых биологических материалов: не применяются.

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

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Чувствительность радионуклидной диагностики (соматостатин рецепторная скintiграфия с ОФЭКТ/КТ) в визуализации ФРФ23-секретирующих опухолей.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Специфичность радионуклидной диагностики (соматостатин-рецепторная сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ) в визуализации ФРФ23-секретирующих опухолей

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

На каждого пациента, включенного в клиническую апробацию, будет заводиться индивидуальная регистрационная карта. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов: предварительно - по завершении набора пациентов.

VIII. Статистика

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

Описательная статистика количественных признаков будет представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M(SD)$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q1; Q3]$), описательная статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Для анализа соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка.

95% доверительные интервалы (ДИ) для долей будут рассчитаны методом Клоппера-Пирсона.

При анализе точности диагностического теста будут рассчитаны чувствительность и специфичность относительно референсного метода, а также их 95% ДИ. В случае обеспечения соответствия долей позитивных и негативных случаев реальной практике также будут рассчитаны прогностические ценности положительного и отрицательного результата диагностического теста и их 95% ДИ.

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

В связи с редкостью онкогенной остеомалации расчет размера выборки не

проводился. Всего в протокол клинической апробации будет включено 12 пациентов: в 2019 году – 2 пациента, в 2020 году – 5 пациентов, в 2021 году – 5 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание и т.д.) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА будут определены по формуле:

$$N_{\text{общ}} = N_{\text{п}} + N_{\text{св}}$$

где:

$N_{\text{п}}$ - финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;

$N_{\text{св}}$ - финансовые затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к финансовым затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА, и к финансовым затратам на содержание имущества;

$N_{\text{общ}}$ - финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА.

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

№	Наименование	Цена, руб	Кратность	Стоимость, руб. (последние 3 и 4 столбца)	Источник сведений о стоимости
1	Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога (В01.058.001)	2500	2	5000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
2	Прием (осмотр, консультация) врача-радиолога (В01.038.001)	3000	1	3000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
3	Сцинтиграфия (без стоимости РФП)	6000	1	6000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
4	ОФЭКТ/КТ (без стоимости РФП)	4500	1	4500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
5	Электрокардиограмма с расшифровкой	1000	1	1000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
6	Аланинаминотрансфераза (АЛТ) сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
7	Аспартатаминотрансфераза (АСТ) сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
8	Билирубин общий сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
9	Билирубин прямой сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
10	Витамин Д (25-ОН Витамина Д) сыворотки крови	2800	1	2800	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
11	Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
12	Глюкоза сыворотки крови	270	1	270	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
13	Кальций ионизированный сыворотки крови	380	1	380	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ

14	Кальций общий сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
15	Креатинин в разовой порции мочи	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
16	Креатинин сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
17	Мочевина сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
18	Натрий/Калий/Хлор сыворотки крови	350	1	350	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
19	Общеклинический анализ крови	750	1	750	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
20	Общий белок сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
21	Остеокальцин	1000	1	1000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
22	Паратгормон интактный (ПТГ) сыворотки крови	1000	1	1000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
23	С-концевой телопептид коллагена 1 типа	1000	1	1000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
24	Фосфор в разовой порции мочи	320	1	320	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
25	Фосфор сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
26	Щелочная фосфатаза сыворотки крови	300	1	300	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
27	Койко-день в четырехместной палате	2500	2	5000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ

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

№	Международное непатентованное наименование/ группировочное (химическое) наименование	Цена, руб.	Средняя разовая доза, единицы измерения	Кратность	Стоимость, руб. (последние 3 и 4 столбца)	Источник сведений о стоимости
1	Пентетреотид, (изотоп и лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения) (V09IB01)	60000	222 МБк	1	60000	Интернет-каталог

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке:

Не применяются

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

Основная стоимость клинической апробации складывается из стоимости РФП. До 70% стоимости в одном случае клинической апробации приходится на закупку РФП.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет **198,2 тыс. руб.**

Исходя из количества участников клинической апробации (**12 пациентов**) и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость финансовых затрат составит **2 378,4 тыс. руб.** (две тысячи триста семьдесят восемь и четыре десятых тысяч рублей),

в том числе в **2019** году - 2 пациента на сумму **396,2** тыс. руб.,

в **2020** году – 5 пациентов на сумму **991,0** тыс. руб.,

в **2021** году – 5 пациентов на сумму **991,0** тыс. руб.

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

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	93,4
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемого (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	81,1
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
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.	23,7
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	9,1
Итого стоимость 1 пациента:	198,2

И.о. директора ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ,
академик РАН



М.В. Шестакова

18 февраля 2019г.