

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической аprobации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической аprobации	Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249031, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
4.	Название предлагаемого для клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Радиоэмболизация с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической аprobации	2021 – 20 2022 – 20 <b>Всего: 40</b>

Приложение:

1. Протокол клинического внедрения метода на 15 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинического внедрения метода на 8 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинического внедрения метода на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
академик РАН

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.



А.Д. Каприн

**Приложение 1**

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

Идентификационный №\_\_\_\_\_

Дата\_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

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

«Радиоэмболизация с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке».

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации разработавшей протокол клинической аprobации**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России). 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

**3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической аprobации и поправки к нему.**

**Каприн Андрей Дмитриевич** – генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

**Иванов Сергей Анатольевич** – директор МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

**II. Обоснование клинической аprobации метода лечения**

**4. Аннотация метода.**

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) по частоте составляет около 85% от всех первичных злокачественных опухолей печени. В большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости и смертности от первичного рака печени. В Российской Федерации по состоянию на 2018 г. проживали более 8 тыс. больных с таким диагнозом, при этом у 42—73% из них заболевание выявлено на IV стадии заболевания.

В настоящее время основным методом лечения первичного рака печени остается хирургическое лечение. При невозможности хирургического лечения в связи с выраженным сопутствующими заболеваниями или распространностью опухолевого процесса применяются локальные методы лечения, такие как химиоэмболизация печеночных артерий (ХЭПА), радиочастотная абляция (РЧА); чрескожное введение этанола; криотерапия; микроволновая коагулация и др.

Радиоэмболизация (РЭ) – относительно новый метод внутрисосудистой терапии, заключающийся во внутриартериальном селективном введении стеклянных или резиновых микросфер, содержащих иттрий-90. Микросфера локализуются в пределах

сосудистой сети опухолей и обеспечивают облучение окружающей ткани новообразований.

Начиная с 1977 года в мире активно шли клинические испытания микросфер, содержащих иттрий-90. И лишь в 2004 г. FDA США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер, содержащих иттрий-90 для лечения ГЦР и метастазов кольоректального рака в печень.

РЭ при ГЦР – это безопасный и высокоэффективный метод локального лечения, что подтверждают многочисленные исследования разных авторов. Согласно последним рекомендациям ESMO, выпущенным в 2018 году, радиоэмболизация является альтернативным методом лечения при стадиях 0-С по Барселонской системе стадирования (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer) (III, C), но не рекомендуется использовать ее в качестве терапии первой линии у пациентов с промежуточной и распространенной стадиями (I, E).

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

Рост заболеваемости ГЦР и высокие показатели запущенности по этому заболеванию обусловливают поиск современных и эффективных средств его лечения. В Российской Федерации по состоянию на 2019 г. проживали более 8 тыс. больных с таким диагнозом, при этом 42—73% диагнозов было поставлено на IV стадии заболевания. Частота ответа на стандартную терапию у этих больных не превышает 20%, а общая выживаемость составляет 6—11 мес. Поиск новых методов лечения данной патологии – основная задача современной онкологии. Внедрение в клиническую практику предлагаемого метода позволит не только увеличить продолжительность жизни больных, но и улучшит качество их жизни. Таким образом, внедрение радиоэмболизации печени в рутинную практику является клинически и экономически выгодным.

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

Впервые в России, на достаточном количестве больных, будет апробирован метод радиоэмболизации печени с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке. В отличие от других методов лечения (как системных, так и эндоваскулярных), радиоэмболизация обладает высокой точностью и эффективностью воздействия, безопасна, легко переносится больным и может выполняться у химиорезистентных больных.

### **7. Краткое описание известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются.**

Осложнения после радиоэмболизации встречаются довольно редко (около 5 % случаев) и делятся на следующие типы.

Наиболее частый тип – постэмболизационный синдром, сопровождающийся слабостью, болью в области живота, тошнотой.

Осложнения, обусловленные манипуляциями на сосудах: обширная гематома в области пункции, формирование ложной аневризмы бедренной артерии, диссекция печеночной артерии проводником или катетером.

Осложнения, связанные с нецелевым экстрапеченочным введением микросфер: при попадании микросфер в легкие через артериовенозные шунты – пневмониты, в желудочные артерии (острая язва желудка), желудочно-двенадцатиперстную и

поджелудочно-двенадцатиперстную артерии (острый панкреатит), пузырную артерию (острый холецистит), нижнюю диафрагмальную артерию (плеврит, ателектаз легкого), межреберные артерии.

#### **8. Ссылки на литературные источники.**

- 1) Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России; 2017.
- 2) Базин И.С., Бредер В.В., Виршке Э.Р., Горбунова В.А., Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Кукушкин А.В., Макаров Е.С., Мороз Е.А., Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В., Сергеева О.Н., Файнштейн И.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков. М.: Общероссийский союз общественных объединений, Ассоциация онкологов России; 2014.
- 3) Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. и др. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени. Анналы хирургической гепатологии. 2002; 7 (2): 9—17.
- 4) Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Иванова А.А. Артериальная радиоэмболизация злокачественных опухолей печени стеклянными микросферами иттрия-90: первый опыт. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014;8:59-66.
- 5) Антрошенко Г.Н., Сигаев В.Н. Стеклообразные микрошарики и их применения в ядерной медицине (обзор). Стеклои керамика. 2015;11:3-12, <https://doi.org/10.1007/s10717-016-9797-8>
- 6) Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, Nault J -C, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech C J, Arnold D, Martinelli E, ESMO Guidelines Committee; Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 29, Issue Supplement\_4, 1 October 2018, Pages iv238–iv255, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
- 7) Fidelman N, Kerlan R, Hawkins R, Taylor A, Kohi M, Kolli K, Bergsland E, Kelley R, Ko A, Korn W, McWhirter R, Luan J, Venook A. 90Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapyrefractory gastrointestinal cancers: a pilot study. J Gastrointest Cancer. 2014;45(2):168-180. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9566-7>.

#### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводится в соответствии с протоколами клинической апробации, GCP и другими утвержденными нормативными актами.

Микросфера, содержащие радионуклид иттрий-90 зарегистрированы на территории РФ. Все пациенты будут подписывать информированное согласие принятого в учреждении образца. На каждого пациента будет заводиться индивидуальная регистрационная карта (история болезни) принятого в учреждении образца, где будут регистрироваться все этапы лечения.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

#### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

**Цель клинической апробации:** Увеличить время до прогрессирования у больных с ГЦР стадии В и С по Барселонской системе стадирования.

**Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:**

1. Оценить переносимость РЭ у больных с гепатоцеллюлярным раком;
2. Оценить частоту развития ранних и поздних послеоперационных осложнений;
3. Оценить объективный ответ от лечения по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST, EASL и Choi;
4. Оценить результаты лечения на основании показателей выживаемости до прогрессирования.

#### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

Лучевая терапия при злокачественных опухолях печени применяется с 1960-х годов. Однако использование внешнего облучения приводит к высокому риску поражения здоровой ткани печени. Тем не менее, лучевая терапия показала высокую эффективность при различных опухолевых процессах в печени, что послужило стимулом к попыткам разработать способ локального лучевого воздействия.

Первая публикация по радиоэмболизации печени была сделана в 1964 году H.Asakura. Японские авторы использовали Липиодол, меченный Йодом-131 (I-131). На основе их разработок было проведено 2 рандомизированных исследования. В первом исследовании сравнивали Липиодол, меченный I-131 с поддерживающей лекарственной терапией у 27 пациентов с многоузловыми или диффузными опухолями и тромбозом воротной вены. Медиана выживаемости была значительно выше у больных, которым выполнялась радиоэмболизация (24 недели против 8,  $p<0,01$ ). Во втором исследовании сравнивали радиоэмболизацию Липиодолом, меченым I-131 с химиоэмболизацией печени Цисплатином. Всего было обследовано 142 пациента и были получены следующие данные: объективный ответ 57% против 64 % и 2-х летняя выживаемость 42% против 38%. Однако клиническое применение радиоэмболизации с использованием Липиодола и I-131 затрудняется рядом обстоятельств, главное из которых – необходимость радиопротекции, требующей, чтобы пациент оставался изолированным в течение первых 7-10 дней после терапии.

Первая публикация о внутриартериальной радиоэмболизации печени стеклянными микросферами, содержащими иттрий-90 является работа I. Ariel и G. Pack, опубликованная в 1967 г. По результатам данного исследования применение радиоэмболизации продлевало выживаемость пациентов на 4,6 месяцев по сравнению с 3,9 месяцев при использовании химиотерапии.

В 1977 году была опубликована работа, посвященная применению полимерных микросфер, содержащих иттрий-90.

Начиная с 1977 года в мире активным темпом шли клинические испытания стеклянных и резиновых микросфер, содержащих иттрий-90. И лишь в 2004 г. FDA (Food and Drug Administration) США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер (Theraspheres, MDS Nordion, Канада) для лечения гепатоцеллюлярного рака и метастазов колоректального рака в печень.

Выбор изотопа иттрий-90 как терапевтического изотопа не случаен. При относительно небольшом среднем пробеге частиц в ткани (2,5 мм, при максимальном в 11 мм), максимальная энергия бета-частиц 2,27 МэВ (средняя энергия 0,937 МэВ), иттрий-90 обладает удобным для логистики и работы периодом полураспада в 64,1 часа. Учитывая

особенность взаимодействия электронов с веществом, подобная длина пробега позволяет минимизировать радиационную нагрузку на здоровые ткани. При этом иттрий-90 является чистым бета-излучателем, без собственной гамма-линии. Основная нагрузка на персонал и окружающих пациента людей, таким образом, определяется тормозным излучением испускаемых электронов. Научное обоснование метода лечения представлено во многих отечественных и зарубежных источниках. Ряд крупных международных организаций, таких как ESMO (European Society for Medical Oncology), ESDO (European Society of Digestive Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендуют использовать радиоэмболизацию с микросферами, содержащими радионуклид иттрий-90, в качестве метода лечения пациентов с распространёнными опухолями печени или как альтернатива химиоэмболизации, а также в качестве этапа лечения перед резекцией или трансплантацией печени.

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации был утвержден и апробирован внутренний протокол исследования, согласно которому пяти больным с ГЦР была выполнена радиоэмболизация печени с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90. Анализ результатов данного протокола показал, что технический успех выполнения операции составил 100%, ни в одном случае не наблюдались признаки постэмболизационного синдрома, в раннем и позднем послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось, у 3-х больных была достигнута стабилизация по RECIST, у 2-х – частичный ответ, медиана наблюдения составила 7 месяцев.

## **12. Описание дизайна клинической апробации.**

В протокол клинической апробации планируется включить 30 пациентов с верифицированным ГЦР промежуточной стадии В по Барселонской системе стадирования (BCLC), не имеющие противопоказаний к выполнению РЭ.

Лечение будет включать следующие этапы:

1-ый этап. На первом этапе проводят предварительное обследование и планирование, включая следующее исследования:

- Лабораторные исследования
- Проведение КТ (оценка объема опухоли, объема печени и наличия внепеченочных заболеваний);
- Процедура ангиографии (исследование сосудистой структуры печени, оценка перфузии крови через воротную вену, введение катетера) и селективное введение макроагрегатов альбумина (МАА), меченых технецием  $^{99m}\text{Tc}$ ;
- ОФЭКТ/КТ с помощью макроагрегатов альбумина (МАА), меченых радиофармпрепаратором (РФП) технецием  $^{99m}\text{Tc}$  (определение шунтирования микросфер из печеночной артерии в общую кровеносную систему).

На основе полученных изображений (ОФЭКТ/КТ) и результатах оценки шунтирования микросфер в легкие и органы желудочно-кишечного тракта будет планироваться необходимая активность препарата (доза облучения).

Для расчета требуемой активности удобно воспользоваться следующим соотношением:

$$A[\Gamma\text{Бк}] = \frac{D_{\text{обл}}[\Gamma\text{р}] \times m_{\text{обл}}[\text{кг}]}{49,38} \quad (1)$$

где: A – активность микроисточников в ГБк, D<sub>обл</sub> – требуемая доза облучения в Гр, m<sub>обл</sub> – масса облучаемого объема в кг.

Объем облучаемого объема печени и соответствующая ему масса определяются с помощью КТ сканирования. После того, как определена требуемая доза облучения на основе соотношения (1) рассчитывают требуемую на дату введения микроисточников активность.

В случае наличия допустимого уровня шунтирования микроисточников в легкие, для определения соотношения между требуемой дозой облучения и активностью микроисточников, необходимо воспользоваться следующим соотношением:

$$D_{\text{обл}}[\Gamma\text{р}] = \frac{A[\Gamma\text{Бк}] \times 49,38 \times (1 - LS)}{m_{\text{обл}}[\text{кг}]} \quad (2)$$

где LS – показывает уровень шунтирования микросфер в легкие.

Требуемую дозу облучения (в Гр) определяет лечащий врач, в зависимости от соотношения между здоровой и опухолевой ткань в облучаемом объеме. Активность микроисточников рассчитывается на дату имплантации.

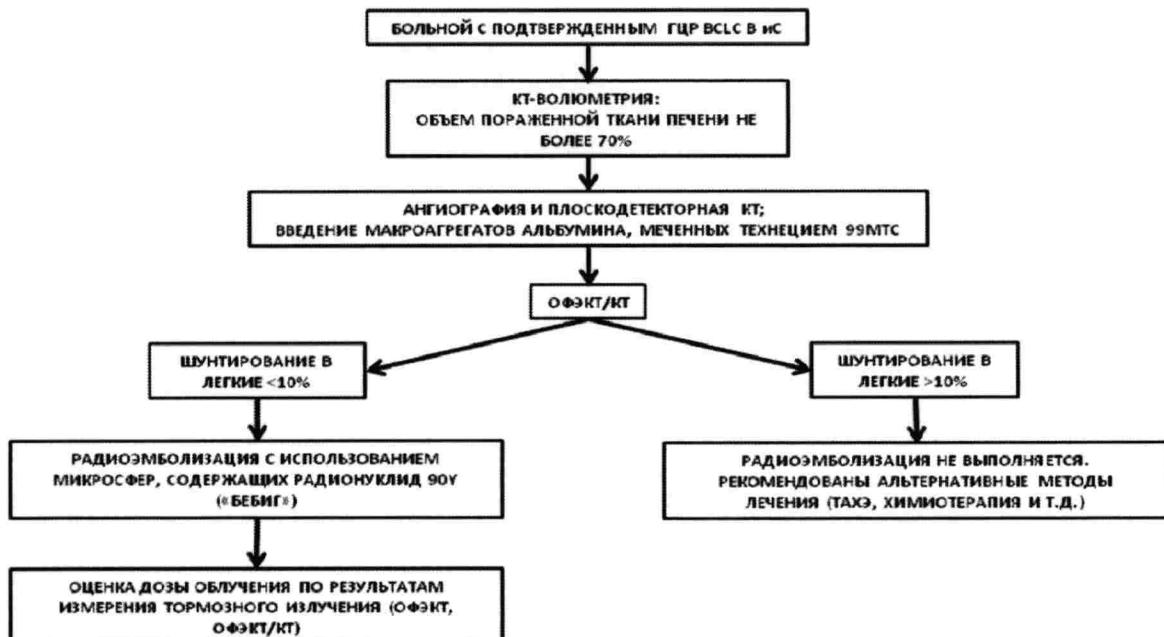
2-ой этап. После того как будет определена требуемая активность микросфер, будет выполнен второй этап процедуры радиоэмболизации, в процессе которого будут осуществляться введение микросфер и оценка дозы облучения (пост-дозиметрия):

- Процедура ангиографии (оценка сосудистой структуры печени, введение катетера);
- Введение микросфер 90Y;
- Оценка дозы облучения по результатам измерения тормозного излучения (ОФЭКТ/КТ).

Больные будут находиться под наблюдением до прогрессирования.

При прогрессировании будет проводиться терапия согласно принятым стандартам.

Блок схема дизайна клинической апробации:



## **V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической аprobации**

### **13. Критерии включения больных в протокол:**

- 1) Подписанное информированное согласие пациента на лечение;
- 2) Гистологически подтвержденный диагноз гепатоцеллюлярного рака;
- 3) ГЦР стадии В и С по Барселонской системе стадирования (BCLC);
- 4) Индекс Карновского >60% или ECOG 0-2.
- 5) Цирроз в стадии субкомпенсации (Ch-P A-B);
- 6) Уровень сывороточного билирубина < 20ммоль/л, Уровень гемоглобина крови Hb>80г/л, Уровень лейкоцитов в периферической крови > 3x109/л, Уровень тромбоцитов в периферической крови >100x109/л.

### **14. Критерии невключения пациентов:**

- 1) Объем пораженной ткани печени более 70% по данным КТ-волюметрии;
- 2) Шунтирование макроагрегатов альбумина в легкие >10% по данным планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ;
- 3) Острая язва желудка, двенадцатиперстной кишки;
- 4) Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение менее 3 месяцев назад;
- 5) Активный гепатит В или С;
- 6) Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (диабет в стадии декомпенсации, стенокардия напряжения и т. д.), психических (шизофрения, психозы и т. д.), инфекционных заболеваний, аллергических состояний, которые по мнению исследователя могут препятствовать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий.

### **15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (т.е. основания прекращения применения аprobируемого метода):**

- отказ пациента от участия на любом из этапов лечения;
- прогрессирование опухолевого процесса (данные осмотра, КТ и/или МРТ);
- осложнения, не поддающиеся коррекции.

В случае исключения пациента из клинической аprobации проводится объективная оценка статуса пациента на основании данных КТ/МРТ, УЗИ, фиброларингоскопии. В последующем пациент должен быть прослежен в максимально возможные сроки с регистрацией дальнейших вариантов лечения и исхода заболевания.

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации.**

### **16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.**

Вид помощи: специализированная медицинская помощь в рамках клинической аprobации по профилю «Онкология».

Условия оказания помощи: круглосуточный стационарный.

Форма оказания помощи: плановая.

### **17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).**

Медицинские услуги необходимые для лечения одного больного.

Код услуги	Наименование услуги	Кратность применения
B01.069.008	Прием (осмотр, консультация) зав. отделением первичный	1
B01.069.008	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1

B01.069.009	Прием (осмотр, консультация) врача повторный	2
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом	1
B05.058.014	1 койко-день Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения	8
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	2
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	8
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	16
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	4
A11.14.001	Чрескожная биопсия печени	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	4
B03.016.006	Анализ мочи общий	4
B03.016.004.002	Анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, билирубин, щ.ф., АЛТ, АСТ, амилаза, холестерин, глюкоза, железо)	4
B03.016.17	Коагулограмма	2
A12.05.007.002	Определение группы крови, резус-принадлежности, антител к эритроцитам + фенотип крови (D, Cc, E, Kell)	1
A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.048.001	Определение антигена вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови (чувствительн. 0.01 нг/мл)	1
A09.05.091	Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови	3
A08.30.017.005	Гистологическое исследование Биопсии: 1 объект	2
A08.30.004	Иммуноцитохимическое исследование биологического материала - 1 антитело	2
A05.10.001	ЭКГ стандартная	2
A05.10.005	Расшифровка, интерпретация ЭКГ данных	2
A04.10.002	ЭхоКГ	1

A06.09.005.001	Сpirальная компьютерная томография грудной полости	1
A06.30.005.006	Сpirальная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением	2
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	4
A04.12.002.	Ультразвуковая допплерография вен верхних и нижних конечностей	2
A06.12.012	Брюшная аортография	2
A06.12.044	Ангиография чревного ствола и его ветвей	2
A16.12.051.006	Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей	2
A11.12.008	Внутриартериальное введение лекарственных препаратов	2
A07.14.006.01	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) печени и легких	1
A07.30.017.01	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ)	1
A07.03.001.001	Сцинтиграфия всего тела	1

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

№	Международное непатентованное название	Кратность применения / сутки	Частота назначения	ОДД	ОКД	Фактически введено флаконов / упаковок
1	Дексаметазон	1	0,5	4 мг	40 мг	1 уп
2	Ондансетрон	1	0,5	8 мг	80 мг	2 уп
3	Кеторолак	1	0,5	30 мг	300 мг	1 уп
4	Метоклопрамид	1	0,25	60 мг	180 мг	1 уп
5	Трамадол	2	1,0	4,0 мл	40,0 мл	2 уп
6	Лидокаин	1	0,25	80 мг	160 мг	1 уп
7	Омепразол	2	1,0	40 мг	400 мг	1 уп

**Перечень используемых биологических материалов, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке.**

№	Наименование	Усредненная кратность применения
1	Игла пункционная для ангиографии (18G – 7,5 см)	2
2	Интродьюсер для артериального доступа	2
3	Металлические проводники	2
4	Катетер для диагностической ангиографии	2
5	Пункционная биопсийная игла с биопсийным пистолетом	1
6	Проводник гидрофильный изогнутый	2
7	Микрокатетеры	2
8	Микропроводники	2
9	Пистолет биопсийный полуавтоматический (18G->10 см)	1
10	Халаты хирургические одноразовые	8
11	Перчатки стерильные	8
12	Простыня ангиографическая	2
13	Катетер венозный периферический	2
14	Система для внутривенных инфузий	10
15	Шприцы одноразовые 5 мл	30
16	Шприцы одноразовые 10 мл	30
17	Шприцы одноразовые 20 мл	30
18	Спирали для эндоваскулярной эмболизации доставляемые	3
19	Устройство закрытия сосудистого доступа	1
20	Рентгеноконтрастное вещество Йобитридол (содержание йода 350 мг/мл), 100 мл	6
21	Микросфераы содержащие иттрий-90	1

**VII. Оценка эффективности метода**

**19. Перечень параметров эффективности:**

Частота объективного ответа по критериям RECIST, EASL, Choi (Таблица 1); время до прогрессирования, общая выживаемость.

**Таблица 1 Критерии оценки ответа опухоли**

<b>Системы критериев оценки ответа опухоли на радиоэмболизацию (Шкалы)</b>			
<b>Степени ответа</b>	<b>EASL</b>	<b>Choi</b>	<b>RECIST 1.1</b>
<b>Полный ответ</b>	Отсутствие признаков накопления в очаге	Исчезновение всех очагов	Исчезновение всех очагов в печени и всех патологических лимфоузлов
<b>Частичный ответ</b>	Уменьшение пространства с признаками накопления на $\geq 50\%$	Уменьшение наибольшего диаметра >10% или поглощения >15% без появления новых очагов	Уменьшение на 30% и более суммы наибольших диаметров двух очагов

<b>Стабилизация</b>	Отсутствие, как признаков частичного ответа, так и прогрессирования	Отсутствие, как признаков частичного ответа, так и прогрессирования	Отсутствие, как признаков частичного ответа, так и прогрессирования
<b>Прогрессирование</b>	Увеличение пространства с признаками накопления > 25% или появление новых очагов	Увеличение наибольшего диаметра на 10% без признаков снижения накопления, появление новых очагов, л/узлов	Увеличение на 20% и более суммы наибольших диаметров двух очагов, как минимум на 5мм

## **20. Перечень критериев дополнительной ценности**

Не предусмотрено

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

1. УЗИ печени, брюшной полости, малого таза: до начала лечения, через сутки после операции, через месяц после операции;
2. КТ органов брюшной полости (определение объема поражения печени, оценка эффекта от проведенного лечения по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST, EASL, Choi: до начала лечения, через месяц после операции, через 3,6,12 месяцев после операции;
3. Контроль уровня онкомаркеров (Альфа-фетопротеин): до начала лечения, через месяц после операции, через 3, 6, 12, 18, 24 месяцев после операции.

В случае прогрессирования на основании данных инструментальных и лабораторных методов исследования больному подбирается терапия согласно принятым стандартам.

## **VIII. Статистика.**

### **22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической аprobации и при ее окончании.**

Для сравнения частоты осложнений, непосредственных онкологических результатов (регрессия опухоли), будут использоваться критерий  $\chi^2$  и точный метод Фишера.

Анализ выживаемости будет проводиться по методу Каплан – Мейер. Для сравнения кривых выживаемости будет использоваться критерий log-rank или критерий  $\chi^2$ . Для оценки зависимости выживаемости от ряда прогнозистических факторов будет применяться регрессионная модель Кокса. Результаты будут считаться значимыми при  $p<0,05$ .

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

В протокол клинической аprobации планируется включить 40 пациентов с верифицированным ГЦР стадии В и С по Барселонской системе стадирования (BCLC), не имеющие противопоказаний к выполнению РЭ. Планируемое количество больных будет достаточным для оценки переносимости РЭ у больных с ГЦР, для оценки частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, для оценки результатов лечения на основании показателей безрецидивной выживаемости, что, в свою очередь, приведет к доказательству эффективности апробируемого метода.

## **IX. Объем финансовых затрат**

### **24. Описание применяемого метода расчета нормативов 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 аprobации.**

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

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической аprobации	228,65
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 аprobации	1 149,26
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической аprobации	0,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической аprobации)	245,48
4.1 из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической аprobации	68,59
Итого:	1 623,39

Согласно предварительному расчету, норматив финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической аprobации при проведении интраоперационной фотодинамической терапии составляет 1 623,39 тыс. руб.

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

Год	Количество пациентов	Итоговая сумма (тыс. руб.)
2021	20	32 467,8
2022	20	32 467,8
Итого:	40	64 935,6

**Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
академик РАН**

**А.Д. Каприн**



**Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода**

**«Радиоэмболизация с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке»**

<b>Информация о пациенте</b>	
1	ФИО
2	Номер амбулаторной карты
3	Пол
4	Дата рождения
5	Дата подписания информированного согласия
6	Контактные данные
7	Индекс массы тела
8	Объективный статус (ECOG)
9	Анамнез заболевания
10	<p><b>УЗИ органов брюшной полости и малого таза:</b></p> <p><u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – <u>Кровоснабжение –</u> <u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u></p> <p><b>КТ:</b></p> <p><u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u></p> <p><u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность –</p>

	<p>Кровоснабжение из –  Плотность в нативную фазу –  Плотность в артериальную фазу –  Плотность в венозную фазу –  <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости –</u>    <u>Органы брюшной полости – метастазы – да / нет:</u>    <u>Асцит – да / нет:</u>    <b>ОФЭКТ/КТ:</b>  Область распределения РФП (технекий) по печени:    Объем поражения печени, мл:    Объем всей печени, мл:    Шунтирование в легкие, %:    Наличие РФП в других органах брюшной полости, да/нет:</p>
11	<p><b>Общий анализ крови:</b>  Эритроциты _____ <math>\times 10^{12}</math>  Лейкоциты _____ <math>\times 10^9</math>  Тромбоциты _____ <math>\times 10^9</math>  Гемоглобин _____ г/л</p> <p><b>Биохимический анализ крови:</b>  Мочевина _____ ммоль/л  Креатинин _____ мкмоль/л  АЛТ _____ Ед/л  АСТ _____ Ед/л  Билирубин общий _____ мкмоль/л  Билирубин прямой _____ мкмоль/л  Билирубин непрямой _____ мкмоль/л  Альфа-амилаза _____ Ед/л  Щелочная фосфотаза _____ Ед/л  Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p><b>Коагулограмма:</b>  АЧТВ _____ сек  Фибриноген по Клауссу _____ г/л  Тромбиновое время _____ сек    РФМК _____ мг/дл  Протромбин по Квику _____ %</p> <p><b>Уровень альфафетопротеина _____ нг/мл</b></p>

		Стадия TNM (8th edition) (нужное обвести): T1a    T1b    T2    T3    T4 N0       N1 M0       M1
12	Диагноз	Стадия BCLC (нужное обвести): 0    A    B    C    D  Гистология:
13	Дата операции	
14	Осложнения после операции	
15	Данные инструментальных методов исследования в первые сутки после операции	<b>ОФЭКТ/КТ:</b> Область распределения РФП (иртий-90) по печени:  Наличие РФП в других органах брюшной полости, да/нет:
14	Данные инструментальных методов исследования через 1 месяц после операции	<b>УЗИ органов брюшной полости и малого таза:</b> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Кровоснабжение – <u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u>  <b>КТ:</b> <u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность – Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу – Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости –</u>  <u>Органы брюшной полости – метастазы – да / нет:</u>  <u>Асцит – да / нет:</u>

15	Данные лабораторных методов исследования через 1 месяц после операции	<p><b>Общий анализ крови:</b></p> <p>Эритроциты _____ <math>\times 10^{12}</math>      Лейкоциты _____ <math>\times 10^9</math>      Тромбоциты _____ <math>\times 10^9</math>      Гемоглобин _____ г/л</p> <p><b>Биохимический анализ крови:</b></p> <p>Мочевина _____ ммоль/л      Креатинин _____ мкмоль/л      АЛТ _____ Ед/л      АСТ _____ Ед/л      Билирубин общий _____ мкмоль/л      Билирубин прямой _____ мкмоль/л      Билирубин непрямой _____ мкмоль/л      Альфа-амилаза _____ Ед/л      Щелочная фосфотаза _____ Ед/л      Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p><b>Коагулограмма:</b></p> <p>АЧТВ _____ сек      Фибриноген по Клауссу _____ г/л      Тромбиновое время _____ сек</p> <p>РФМК _____ мг/дл      Протромбин по Квику _____ %</p> <p>Уровень альфа-фетопротеина _____ нг/мл</p>
16	Данные инструментальных методов исследования через 3 месяца после операции	<p><b>УЗИ органов брюшной полости и малого таза:</b></p> <p><u>Печень:</u>      Количество очагов –      Размеры –      Локализация –      Кровоснабжение –  <u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u></p> <p><b>КТ:</b></p> <p><u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u></p> <p><u>Печень:</u>      Количество очагов –      Размеры –      Локализация –      Плотность –      Кровоснабжение из –      Плотность в нативную fazу –</p>

	<p>Плотность в артериальную фазу –      Плотность в венозную фазу –  <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости –</u>    <u>Органы брюшной полости – метастазы – да / нет:</u>    <u>Асцит – да / нет:</u>    <b>RECIST 1.1 (нужное подчеркнуть):</b>      полный ответ / частичный ответ / стабилизация /      прогрессирование.</p> <p><b>EASL (нужное подчеркнуть):</b>      полный ответ / частичный ответ / стабилизация /      прогрессирование.</p> <p><b>Choi (нужное подчеркнуть):</b>      полный ответ / частичный ответ / стабилизация /      прогрессирование.</p>
17	<p><b>Общий анализ крови:</b>      Эритроциты _____ <math>\times 10^{12}</math>      Лейкоциты _____ <math>\times 10^9</math>      Тромбоциты _____ <math>\times 10^9</math>      Гемоглобин _____ г/л</p> <p><b>Биохимический анализ крови:</b>      Мочевина _____ ммоль/л      Креатинин _____ мкмоль/л      АЛТ _____ Ед/л      АСТ _____ Ед/л      Билирубин общий _____ мкмоль/л      Билирубин прямой _____ мкмоль/л      Билирубин непрямой _____ мкмоль/л      Альфа-амилаза _____ Ед/л      Щелочная фосфотаза _____ Ед/л      Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p><b>Коагулограмма:</b>      АЧТВ _____ сек      Фибриноген по Клауссу _____ г/л      Тромбиновое время _____ сек        РФМК _____ мг/дл      Протромбин по Квику _____ %</p> <p><b>Уровень альфа-фетопротеина _____ нг/мл</b></p>

18	Данные инструментальных методов исследования через 6 месяцев после операции	<p><b>УЗИ органов брюшной полости и малого таза:</b></p> <p><u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Кровоснабжение – <u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u></p> <p><b>КТ:</b> <u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность – Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу – Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости –</u></p> <p><u>Органы брюшной полости</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Асцит</u> – да / нет:</p> <p><b>RECIST 1.1 (нужное подчеркнуть):</b> полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p><b>EASL (нужное подчеркнуть):</b> полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p><b>Choi (нужное подчеркнуть):</b> полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p>
19	Данные лабораторных методов исследования через 6 месяцев после операции	<p><b>Общий анализ крови:</b> Эритроциты _____ <math>\times 10^{12}</math> Лейкоциты _____ <math>\times 10^9</math> Тромбоциты _____ <math>\times 10^9</math> Гемоглобин _____ г/л</p> <p><b>Биохимический анализ крови:</b> Мочевина _____ ммоль/л Креатинин _____ мкмоль/л</p>

	<p>АЛТ _____ Ед/л      АСТ _____ Ед/л      Билирубин общий _____ мкмоль/л      Билирубин прямой _____ мкмоль/л      Билирубин непрямой _____ мкмоль/л      Альфа-амилаза _____ Ед/л      Щелочная фосфотаза _____ Ед/л      Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p><b>Коагулограмма:</b>      АЧТВ _____ сек      Фибриноген по Клауссу _____ г/л      Тромбиновое время _____ сек</p> <p>РФМК _____ мг/дл      Протромбин по Квику _____ %</p> <p>Уровень альфа-фетопротеина _____ нг/мл</p>
20	<p><b>УЗИ органов брюшной полости и малого таза:</b>  <u>Печень:</u>      Количество очагов –      Размеры –      Локализация –      Кровоснабжение –</p> <p><u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u></p> <p><b>КТ:</b>  <u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u>  <u>Печень:</u>      Количество очагов –      Размеры –      Локализация –      Плотность –      Кровоснабжение из –      Плотность в нативную fazу –      Плотность в артериальную fazу –      Плотность в венозную fazу –  <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости –</u></p> <p><u>Органы брюшной полости</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Асцит</u> – да / нет:</p> <p>Данные инструментальных методов исследования через 12, 18, 24 месяцев после операции</p>

		<p><b>RECIST 1.1 (нужное подчеркнуть):</b> полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p><b>EASL (нужное подчеркнуть):</b> полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p><b>Choi (нужное подчеркнуть):</b> полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p>
21	Данные лабораторных методов исследования через 12, 18, 24 месяцев после операции	<p><b>Общий анализ крови:</b>          Эритроциты _____ <math>\times 10^{12}</math>          Лейкоциты _____ <math>\times 10^9</math>          Тромбоциты _____ <math>\times 10^9</math>          Гемоглобин _____ г/л</p> <p><b>Биохимический анализ крови:</b>          Мочевина _____ ммоль/л          Креатинин _____ мкмоль/л          АЛТ _____ Ед/л          АСТ _____ Ед/л          Билирубин общий _____ мкмоль/л          Билирубин прямой _____ мкмоль/л          Билирубин непрямой _____ мкмоль/л          Альфа-амилаза _____ Ед/л          Щелочная фосфотаза _____ Ед/л          Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p><b>Коагулограмма:</b>          АЧТВ _____ сек          Фибриноген по Клауссу _____ г/л          Тромбиновое время _____ сек          РФМК _____ мг/дл          Протромбин по Квику _____ %</p> <p><b>Уровень альфа-фетопротеина</b> _____ нг/мл</p>
22	Прогрессирование заболевания да (дата) / нет	
23	Смерть да (дата) / нет	

**Приложение 3****Согласие на опубликование протокола клинической аprobации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет»**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической аprobации «Радиоэмболизация с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
академик РАН**

**А.Д. Каприн**

