

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 онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
2	Адрес места нахождения организации	197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Тел.: (812) 439-9555. Факс: (812) 596-8947. Эл.почта: oncl@rion.spb.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод комбинированного лечения больных HER-2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100 Пациентов 2021 г. – 20 2022 г. – 40 2023 г. – 40

Приложение:

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

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
«20» февраля 2021г


(ПОДПИСЬ)

А.М. Беляев



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Согласие на опубликование

протокола клинической апробации на официальном сайте
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Я, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава
России Беляев Алексей Михайлович, согласен на публикацию
разработанного в нашем учреждении протокола клинической апробации:
«Метод комбинированного лечения больных HER-2-позитивным
олигометастатическим раком молочной железы» на официальном сайте
Министерства Здравоохранения Российской Федерации в информационно –
телекоммуникационной сети «Интернет».

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

«20» февраля 2021г

А.М. Беляев

(подпись)



Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата «___» _____ 2021г

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод): Метод комбинированного лечения больных HER-2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации): ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68.

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

- Беляев Алексей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Метод комбинированного лечения больных HER-2-позитивным раком молочной железы (РМЖ) с олигометастатическим поражением внутренних органов или костей заключается в применении стереотаксической лучевой терапии на метастатический очаг с последующим введением трастузумаб эмтанзина через 24 часа от начала лучевой терапии.

Трастузумаб эмтанзин – новый препарат для лечения HER-2-позитивного РМЖ, является конъюгатом антитела и химиопрепарата. Этот комплексный препарат получен сопряжением трастузумаба с цитотоксическим агентом эмтанзином, стабилизирующим микротрубочки и способным ингибировать деление клеток и индуцировать их гибель. [1]

Трастузумаб эмтанзин стандартно применяется в качестве монотерапии для лечения больных с HER-2-позитивным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые ранее получали таксаны и трастузумаб [2]

Метод основан на клинических данных, свидетельствующих о более высокой эффективности сочетания лучевой терапии с таргетной терапией по сравнению со стандартными методами лечения больных с олигометастазами. [16]

В предлагаемой новой схеме повышение эффективности лечения достигается за счет предварительного локального облучения метастатического очага и последующего введения таргетного препарата – трастузумаб эмтанзина. [3,16]

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

Инвазивный рак молочной железы является HER-2-позитивным примерно в 18–20 % случаев. Он характеризуется амплификацией и / или избыточной экспрессией HER-2, относящегося к трансмембранным рецепторам с активностью тирозинкиназы, что является результатом

амплификации гена HER-2 в хромосоме 17. Этот подтип инвазивного РМЖ имеет плохой прогноз при отсутствии специфического лечения. Кроме того, избыточная экспрессия онкогена HER-2 позволяет идентифицировать пациентов, которым может помочь таргетная анти-HER-2- терапия. [1]

После рака легких 2-й наиболее частой причиной метастазов в головной мозг (ГМ) является рак молочной железы (РМЖ). Примерно у 30-50% больных с положительным рецептором HER2 во время течения заболевания развиваются метастазы в головном мозге. Лучевая терапия является одним из основных методов комбинированного лечения метастатических очагов в головном мозге. Описаны отдельные случаи абскопального эффекта, который возникает при лечении метастатического процесса, когда отдаленный, не подвергавшийся облучению, очаг регрессирует после проведения курсов локальной лучевой терапии. Механизмы, лежащие в основе регуляции абскопального эффекта до конца не изучены. Последние данные свидетельствуют о том, что иммунная система является главным процессом в запуске каскада реакций абскопального эффекта. В это же время применение трастузумаб-эмантанзина в комбинации с лучевой терапией — дополнительно стимулирует активацию иммунного ответа, приводит к высоким показателям клинически значимого радионекроза. [11]

Результаты международных клинических исследований демонстрируют преимущества сочетания лучевой терапии и таргетной терапии у больных метастатической формой РМЖ. [3]

6. Новизна метода

Применение указанного метода позволяет осуществлять комбинированный подход к лечению олигометастатической болезни посредством реализации механизмов специфической антителозависимой клеточной цитотоксичности за счет воздействия таргетного препарата на клеточный цикл и последующего повышения радиочувствительности опухолевых клеток. [3,7] Комбинированное лечение, включающее лучевую терапию, а также таргетную терапию позволяет уменьшить опухолевую

нагрузку как в облучаемых, так и в необлучаемых зонах, за счет системного воздействия – абскопального эффекта (АЭ). [3]

В основе механизма действия трастузумаба эмтанзина лежит комбинированное воздействие таргетного препарата трастузумаба и адресного цитостатика DM1. При этом трастузумаб эмтанзин обеспечивает специфичность взаимодействия с HER2 и доставку DM1 внутрь опухолевых клеток с гиперэкспрессией указанного рецептора. Трастузумаб эмтанзин после связывания с HER2 попадает внутрь клетки и подвергается протеолитической деградации в лизосомах, что приводит к высвобождению комплекса лизин-МСС-DM1, который вызывает блокаду клеточного цикла в фазе G2/M, и последующему апоптозу опухолевых клеток. Результаты исследования цитотоксичности DM1 в условиях *in vitro* показали, что активность DM1 в 20–200 раз превышает активность таких веществ, как таксаны и алкалоиды барвинка [4]. Эффект препарата обусловлен также тем, что трастузумаб эмтанзин связывается как с внеклеточным доменом HER2, так и с Fcγ-рецепторами и C1q-компонентом комплемента. При этом не происходит «слищивания» внеклеточного домена HER2 с мембраны опухолевой клетки. При связывании препарата с клеткой наблюдается подавление передачи внутриклеточного сигнала по пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), что способствует повышению иммунизации опухоли и активации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности, вызывающей гибель опухолевых клеток с гиперэкспрессией рецептора HER2 [4].

Механизм повышения радиочувствительности при этом связывают с перераспределением клеток по циклу (в три раза возрастает их процент в G2/M-фазе) и с подавлением репарации сублетальных повреждений [2,5]. При облучении, опухолевые клетки подвергаются кислородному стрессу, запускаются механизмы апоптоза и некротизации опухолевой ткани, что приводит к высвобождению опухоли ассоциированных антигенов (ОААГ).

Существенное увеличение числа и разнообразия ОААГ стимулирует запуск опухолеспецифического иммунного ответа. ОААГ захватываются антиген презентирующими клетками (АПК-макрофаги, дендритные клетки или В-ЛФ), после чего АПК уже в лимфатическом узле представляют антиген Т-лимфоциту (наивный CD8+-лимфоцит), который дифференцируется в Т-хелперы, последние, в свою очередь, распознают и атакуют как первичную опухоль, так и метастатические очаги. [6,15]

Кроме того, трастузумаб эмтанзин вызывает подавление ассоциированных с опухолью ангиогенеза и сверхэкспрессии HER-2, а также ингибирует репарацию повреждений ДНК, вызванных лучевой терапией [3,4]

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

Наиболее частыми и клинически значимыми осложнениями таргетной терапии трастузумаб эмтанзином являются тромбоцитопения, повышение печеночных трансаминаз. Развитие указанных выше нежелательных явлений (НЯ) составляет менее 3%. [5]

Осложнения стереотаксической лучевой терапии: локальный дерматит в месте облучения, острая лучевая пневмония, лучевой пневмонит.

Указанные осложнения развиваются редко и не достигают 3-4-ой степени токсичности. [12]

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

1. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. Front Oncol. 2012;2:62. Published 2012 Jun 18. doi:0.3389/fonc.2012.00062

2. Dashyan G. A., V. F. Semiglazov, P. V. Krivorot'ko, R. M. Paltuev, E. E. Topuzov, T. Yu. Semiglazova, E. K. Zhil'tsova, R. V. Donskikh, T. T. Tabagua, V. S. Apollonova. New prospects in the use of Kadcyła® in breast cancer N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia Tumors of female reproductive system, Vol.11, 4, 2015: doi: 10.17 650 / 1994-4098-2015-11-4-46-52

3. Leung HW, Wang SY, Jin-Jhih H, Chan AL. Abscopal effect of radiation on bone metastases of breast cancer: A case report. *Cancer Biol Ther.* 2018 Jan 2;19(1):20-24. doi: 10.1080/15384047.2017.1394545. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29281479; PMCID: PMC5790351.

4. Авдеева Ж. И., Солдатов А.А., Киселевский М.В., Медуницын Н.В. Противоопухолевые моноклональные антитела. *Иммунология.* 2017; 38 (5): 256-270. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-5-256-27>

5. Tumors of female reproductive system, 1 2015 Possibilities of therapy of HER-2-positive regional breast cancer A.S. Belokhvostova, Yu.A. Ragulin A.F. Tsyb Scientific Centre of Radiology – Branch of P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia; doi: 10.17650/1994-4098-2015-1-43-47

6. Arslan C., Dizdar O., Altundag K. Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(7):1089–100.

7. Lin N.U., Bellon J.R., Winer E.P. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3608–17.

8. Arslan C., Dizdar O., Altundag K. Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(7):1089–100.

9. Ткаченко Е. В., В. А. Ключе, Ю. В. Алексеева, Н. А. Бриш, М. И. Служев, Е. А. Мимонов, С. В. Кондратьев, Р. В. Донских, В. В. Семиглазов, Т. Ю. Семиглазова, А. М. Беляев; Особенности использования некоторых таргетных препаратов в онкологии – СПб.: АННМО «Вопросы онкологии», 2019. – 330 с.

10. Dong R, Ji J, Liu H, He X. The evolving role of trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:20-26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.010. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31449983.
11. Stumpf PK, Cittelly DM, Robin TP, Carlson JA, Stuhr KA, Contreras-Zarate MJ, Lai S, Ormond DR, Rusthoven CG, Gaspar LE, Rabinovitch R, Kavanagh BD, Liu A, Diamond JR, Kabos P, Fisher CM. Combination of Trastuzumab Emtansine and Stereotactic Radiosurgery Results in High Rates of Clinically Significant Radionecrosis and Dysregulation of Aquaporin-4. *Clin Cancer Res*. 2019 Jul 1;25(13):3946-3953. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2851. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30940654; PMCID: PMC6751332
12. Géraud A, Xu HP, Beuzeboc P, Kirova YM. Preliminary results of the concurrent use of radiotherapy for bone metastases and trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Radiother*. 2016 Jun;20(4):312-3. doi: 10.1016/j.canrad.2016.03.010. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27342941.
13. Leung HW, Wang SY, Jin-Jih H, Chan AL. Abscopal effect of radiation on bone metastases of breast cancer: A case report. *Cancer Biol Ther*. 2018 Jan 2;19(1):20-24. doi: 10.1080/15384047.2017.1394545. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29281479; PMCID: PMC5790351.
14. Deng, Guanjun et al. "Cell-Membrane Immunotherapy Based on Natural Killer Cell Membrane Coated Nanoparticles for the Effective Inhibition of Primary and Abscopal Tumor Growth." *ACS nano* vol. 12,12 (2018): 12096-12108. doi:10.1021/acsnano.8b05292
15. Carlson JA, Nooruddin Z, Rusthoven C, Elias A, Borges VF, Diamond JR, Kavanagh B, Kabos P. Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema. *Neuro Oncol*. 2014 Jul;16(7):1006-9. doi: 10.1093/neuonc/not329. PMID: 24497407; PMCID: PMC4057140.

16. Geraud A, Xu HP, Beuzeboc P, Kirova YM. Preliminary experience of the concurrent use of radiosurgery and T-DM1 for brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Neurooncol.* 2017 Jan;131(1):69-72. doi: 10.1007/s11060-016-2265-z. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27995546.
17. Soffietti R, Ahluwalia M, Lin N, Rudà R. Management of brain metastases according to molecular subtypes. *Nat Rev Neurol.* 2020 Oct;16(10):557-574. doi: 10.1038/s41582-020-0391-x. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32873927.
18. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):2114e2116
19. Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(7):729e 737.
20. Jacot W, Pons E, Frenelet J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):307e318
21. Fabi A, Giannarelli D, Moscetti L, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2+ advanced breast cancer patients: does pretreatment with pertuzumab matter? *Future Oncol.* 2017;13(30):2791e2797

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

При внутривенной капельной инфузии обязательно применение, инфузионной системы со встроенным инфузионным фильтром из полиэфирсульфона (PES) с диаметром пор 0,2-0,22 мкм.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: повысить эффективность лечения больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы за счет развития специфического противоопухолевого иммунного ответа

(применение стереотаксической лучевой терапии на фоне таргетной терапии трастузумаб эмтанзином).

Основные задачи клинической апробации метода:

- увеличить частоту объективных ответов при применении стереотаксической лучевой терапии в сочетании с таргетной терапией;
- увеличить время до прогрессирования и общую выживаемость;
- сократить частоту нежелательных явлений.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Безопасность методики доказана результатами отечественных и зарубежных исследований. Применение метода отличается большей частотой объективных ответов и более длительным временем до прогрессирования заболевания [6].

12. Описание дизайна клинической апробации:

12.1 Исследуемые параметры.

В ходе клинической апробации будет проводиться:

- оценка опухолевых очагов по шкале RECIST v1.1
- оценка частоты объективного ответа на проводимое лечение
- оценка времени до прогрессирования
- оценка общей выживаемости
- оценка частоты нежелательных явлений.

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

- Клиническая апробация включает следующие основные этапы:
- амбулаторное обследование в соответствии с критериями отбора;
- стереотаксическую лучевую терапию с последующей таргетной

терапией трастузумаб эмтанзином;

- динамическое наблюдение в течение 2 лет и оценку отдаленных результатов лечения.

Графическая схема клинической апробации



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

На амбулаторном этапе проводится обследование больных с целью оценки распространенности онкологического процесса и возможности проведения стереотаксической лучевой терапии в сочетании с таргетной терапией при олигометастазах во внутренние органы и кости, соответствие пациентов критериям включения и исключения. Проводится сбор анамнеза, сопутствующей патологии, физикальное обследование, инструментальное обследование (МРТ головного мозга с в/в контрастированием, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием, МРТ малого таза с в/в контрастированием, остеосцинтиграфия костей скелета), лабораторное обследование (определение уровня экспрессии Her2\neu; для исключения этих пациентов в связи с другими схемами лечения, определение гормонального статуса: рецепторов эстрогена и прогестерона, BRCA мутации).

На стационарном этапе при РМЖ с олигометастазами выполняется стереотаксическая лучевая терапия – 2 цикла. При этом используются стандартные отступы: 1) вертикально - 3-5 мм (чаще 3 мм); 2) кранио-каудально – 3-5 мм (чаще 5 мм, в связи с постепенной релаксацией дыхательных мышц в положении лежа); 3) латерально – 3-5 мм (чаще 3 мм).

Методика и этапы проведения стереотаксического лучевого лечения олигометастазов:

I. Планирование лучевой терапии.

II. Предлучевая подготовка.

1) определение объема облучения (ITV, CTV, PTV).

2) проведение корректной топографии, с учетом объема мишени.

III. Дозиметрическое планирование на компьютерных планирующих системах.

IV. Радиобиологическое планирование на основе компьютерных радиобиологических моделей.

V. Проведение лучевой терапии

Предлагаемые режимы подведения дозы в зависимости от локализации олигометастаза:

- при периферическом очаге/очагах в плащевой и промежуточной зоне легкого: 60 Гр/ 3 фракции;
- при периферическом очаге/очагах и тесным контактом с грудной стенкой: 52 Гр/ 4 фракции;
- при центральной локализации олигометастазов в легких: 52 Гр/ 4 фракции;
- при олигометастазах в печень: 60 Гр/3-6 фракций.
- при олигометастазах в кости – 30-50 Гр/3-6 фракций.
- при олигометастазах в головной мозг – 14-24 Гр/1-5 фракций.

VI. Иммунотерапия.

Предлагаемые режимы и дозы при проведении терапии трастузумаб эмтанзином

Таргетную терапию следует проводить через 24 часа после окончания курса ЛТ. Рекомендуемая доза трастузумаб эмтанзин составляет 3,6 мкг/кг, внутривенно продолжительностью 1 день за каждый цикл с перерывами в 21 день в виде 30-минутной внутривенной капельной инфузии. Таргетная терапия трастузумаб эмтанзином проводится до 4-х циклов лечения.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузии:

Определить объем концентрата для приготовления раствора для инфузий, необходимый для введения требуемой дозы трастузумаба эмтанзина по следующей формуле:

Объем (мл) = масса тела (кг) x доза (мг/кг) раствора 20 (мг/мл) (концентрация восстановленного раствора). Концентрация получившегося раствора должна составить 20 мг/мл. [5]

Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует использовать сразу после растворения лиофилизата. Допускается хранение концентрата в течение 24 ч при температуре 2 – 8 °С при условии, что

растворение проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Трастузумаб эмтанзин вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя! Трастузумаб эмтанзин несовместим с 5 % раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка, нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Не встряхивать! Аккуратно покачать флакон вращательными движениями до полного растворения лиофилизата. Перед использованием концентрат, полученный после растворения лиофилизата, необходимо визуально проверить на предмет отсутствия инородных включений, изменения цвета или помутнения. Концентрат должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, без видимых частиц, бесцветным или с коричневатым оттенком. Нельзя использовать концентрат, если в нем содержатся видимые частицы, при его помутнении или изменении окраски.

При развитии нежелательных явлений необходимо снизить дозу, временно прервать цикл или полностью прекратить терапию трастузумаб эмтанзином. Соответствующие рекомендации по снижению доз указаны в инструкциях.

Контроль и оценка опухолевых очагов проводится через каждые 2 цикла таргетной терапии

Динамическое наблюдение за пациентом после завершения комбинированного лечения проводится с интервалом в 3 мес. в течение 2 лет. и включает консультацию врача-онколога, МРТ головного мозга с в/в контрастированием, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием, МРТ малого таза с в/в контрастированием, остеосцинтиграфию каждые 6 месяцев при наличии вторичных изменений в костях скелета.

12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и

продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации составит:

- амбулаторное обследование: 2-3 недели;
- химиолучевая терапия: до 3-х месяцев с госпитализацией в стационар, в среднем число дней госпитализации – 22 дня (лучевая терапия – по 7 дней 2 цикла, таргетная терапия – по 2 дня 4 цикла);
- динамическое наблюдение каждые 3 цикла проводимой таргетной терапии после завершения комбинированного лечения в течение 2 лет.

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 клинической апробации

- персональные данные пациента;
- № истории болезни;
- клинический диагноз;
- гистологический тип опухоли;
- локализация и количество метастазов на момент включения в группу клинической апробации, маркерные очаги для оценки клинического эффекта в динамике;
- сопутствующие заболевания;
- данные о введении трастузумаб эмтанзина, коррекция доз;
- статус по шкале ECOG до начала лечения и на этапах лечения;
- частота нежелательных явлений на фоне проводимого лечения и их тяжесть с отдельным указанием серьезных нежелательных явлений
- клинический ответ на проводимое лечение;
- дата прогрессирования.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов:

1. Женщины в возрасте 18 лет и старше;
2. Клинический диагноз: рак молочной железы, метастатическая форма
3. 1-5 отдаленных метастатических очагов, один из которых до 5 см в наибольшем измерении;
4. Возможность полной элиминации всех очагов;
5. Отсутствие поражения регионарных лимфоузлов;
6. Отсутствие воспалительных изменений в организме;
7. Статус по шкале ECOG 0-1;
8. Неподходящий гормональный статус для назначения иной терапии;
9. Отсутствие мутации BRCA;
10. Уровень экспрессии Her2 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или степень амплификации $\geq 2,0$ по результатам гибридизации in situ (ISH);
11. Пациенты со стабильными метастатическими очагами головного мозга в течение минимум 4-6 недель (по данным МРТ), или 2 недель после «гамма-ножа», или нестероидозависимые (как минимум 2 недели);
12. Больные с HER2-позитивным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые ранее получали таксаны и трастузумаб.
13. Ожидаемая продолжительность жизни более 6 месяцев.

14. Критерии не включения пациентов:

1. Терапия T-DM1 в анамнезе (применяется другая схема химиотерапии);
2. Аутоиммунные заболевания в анамнезе или лечение обострений в течение последних трех месяцев;
3. Наличие BRCA мутации;

4. Наличие высокой экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона;
5. Метастазы в головном мозге и/или канцероматозный менингит, вызывающие неврологическую симптоматику.

6. ПМЗО: другие ЗНО, требующие активного лечения;

7. Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, некорректируемая коагулопатия, декомпенсированная сопутствующая патология, инфекционные заболевания в активной фазе, ECOG > 2.

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

- прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения;
- развитие нежелательных явлений 4-ой степени.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

При проведении клинической апробации метода оказывается специализированная медицинская помощь в стационарных условиях в плановой форме: лучевая терапия – по 7 дней 2 цикла, таргетная терапия – по 2 дня 4 цикла.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств):

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги, указанные в разделе 25.

18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения указан в разделе 25.

19. Перечень показателей эффективности.

В качестве показателей эффективности будут рассматриваться:

- частота объективного ответа на проводимое лечение;

- оценка выживаемости до прогрессирования;
- оценка общей выживаемости;
- частота нежелательных явлений.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет.

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

Показатели эффективности будут оцениваться после 2-х циклов комбинированного лечения. Контрольные осмотры в рамках динамического наблюдения проводятся каждые 3 месяца в течение 2-х лет.

В качестве метода сравнения будет применяться метод лечения указанной группы пациентов трастузумаб эмтанзином без применения стереотаксического облучения метастатического очага.

VIII. Статистика

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

Для описания количественных признаков будут использованы показатели медианы, значения нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения количественных признаков будет использован непараметрический u -критерий Mann-Whitney. Качественные номинальные признаки будут сравниваться точным двусторонним критерием Фишера. Выживаемость пациентов будет оцениваться по методу Kaplan-Meier. Для сравнения показателей выживаемости в группах будет использован log rank тест. Различия будут признаны статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Расчет размера выборки выполнен с применением статистического калькулятора <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/> по следующим параметрам:

- уровень значимости (альфа) – 5%;
- мощность (1-бета) – 80%;
- процент «успеха» в контрольной группе – 60%;
- процент «успеха» в экспериментальной группе – 80%;

Требуемый размер выборки на группу составляет 79 наблюдений. С учетом прогнозируемой 5% поправки на несоответствие (исключение пациентов из протокола до окончания лечения) составляет не менее 98 наблюдений (пациентов).

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 статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

Планируется включить 100 пациентов с диссеминированными злокачественными новообразованиями с олигометастазами, подходящих под критерий включения в протокол клинической апробации. В 2021 году планируется 20 пациентов, 2022 году – 40 пациентов в 2023 году – 40 пациентов.

IX. Объемы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объемов финансовых затрат

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, инструментов, лекарственных препаратов применяемых при апробации.

Экономические затраты на проведения апробации рассчитаны на основании прейскуранта ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Стоимость лекарственных средств указана на основании закупочных цен аптеки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат

Наименование услуги	Кратность применения	Цена руб.	Стоимость руб
Продолжительность лечения на радиотерапевтическом отделении (сут)	14	1 951,14	27 315,96
Консультация врача-радиотерапевта	2	1 034,02	2 068,04
Продолжительность лечения на терапевтическом отделении (сут)	8	1 951,14	15 609,12
Консультация врача-онколога	4	1 034,02	4 136,08
Консультация заведующего онкологическим отделением	4	1 285,38	5 141,52
Врач-терапевт (стационар)	1	1 263,58	1 263,58
<i>Лучевое лечение:</i>			
Рентгено-топометрическая подготовка с трехмерным планированием дистанционной лучевой терапии	2	8 808,13	17 616,26
Программа лучевого лечения интракраниальных новообразований головного мозга	0,6	119 823,14	71 893,88
Программа стереотаксического облучения с 4D планированием новообразований экстракраниальных локализаций	1,4	53 280,76	74 593,06
Радиохирургическое лечение метастазов злокачественных опухолей в головной мозг	0,6	219 729,64	131 837,78
<i>Исследования:</i>			
Измерение ФВЛЖ (фракции выброса левого желудочка) с исследованием перикарда	1	663,43	663,43
Электрокардиография в кабинете	4	615,96	2 463,84
Ультразвуковые исследования: Органов брюшной полости и забрюшинного пространства	0,3	1 254,62	376,39
Рентген: Рентгенография грудной полости в двух проекциях	0,3	1 237,54	371,26
<i>Лабораторная диагностика</i>			
Биохимическое исследование сыворотки крови: (АЛТ, АСТ, белок общий, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, креатинин, мочевины)	4	1 673,32	6 693,28
Клинический анализ крови развернутый (с подсчетом лейкоцитарной формулы и описанием морфологии клеток)	4	530,25	2 121,00

Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус принадлежности	1	724,92	724,92
Скрининг изоиммунных антител к эритроцитам	1	762,08	762,08
Исследование коагуляционного гемостаза: протромбинового времени, процент протромбина по Квику, МНО, АПТВ, тромбиновое время, фибриноген	4	809,43	3 237,72
Анализ мочи общий (физические свойства, рН, обнаружение белка, глюкозы)	4	296,59	1 186,36
Исследование уровня (концентрации) изоферментов креатинкиназы в крови (КФК-МВ)	0,2	396,75	79,35
Исследование уровня аланинаминотрансферазы (АлТ) в крови	0,6	203,63	122,18
Исследование уровня аспартатаминотрансферазы (АсТ) в крови	0,6	208,56	125,14
Исследование уровня креатинкиназы в крови (КФК)	0,2	202,00	40,40
Исследование уровня натрия в крови	0,2	200,77	40,15
Исследование уровня прокальцитонина в крови (количественный)	0,2	1 811,33	362,27
Исследование уровня прокальцитонина в крови (экспресс-тест)	0,2	1 545,33	309,07
Бактериологическое исследование биологического материала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением антибактериальных препаратов	0,2	1 597,94	319,59
Лабораторная диагностика: Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,2	1 047,89	209,58
<i>Манипуляции:</i>			
Внутривенное введение лекарственных препаратов (струйное)	4	178,77	715,08
Внутривенное капельное введение препарата через иглу Губбера (со стоимостью иглы)	4	1 057,63	4 230,52
Внутривенное капельное пролонгированное введение лекарственных препаратов (без стоимости препаратов):	4	989,33	3 957,32
Забор крови из вены для лабораторных исследований	4	66,78	267,12
Установка порт-системы для внутривенного введения препарата (с порт-системой)	1	22 008,64	22 008,64
Переливание компонентов крови	0,2	994,78	198,96

Перечень используемых лекарственных средств для медицинского применения:

Наименование лекарственных средств	Колич. на курс лечения	Кратность применения	Цена руб за ед.	Стоимость руб
Амоксициллин + клавулановая кислота пор. д/р-ра 1000 мг+200 мг, в/в,капельно,№1, 3 раза в день, курс лечения 5-14 дней	1 фл.	0,4	148,00	59,20
Ванкомицин лиофилизат 1000мг №1, внутрь, 4 раза в сутки Курс лечения 5-14 дней	1 фл.	0,4	351,00	140,40
Адеметионин пор. 400мг амп. + р-ль №5, 1 раз в день, в/в или в/м, курс лечения 10 дней	5 амп	1	360,00	1 800,00
Дексаметазон 4мг/1мл №1, в/м, до 4-х раз в сутки, курс лечения 4 дня	4 фл	1	10,00	40,00
Дротаверин 20мг/мл 2мл №10, в/в или в/м, до 4-х раз в сутки, курс лечения 4 дня	1 уп	1	72,00	72,00
Кетопрофен р-р для в/м введ. 50 мг/мл амп. темн. стекл. 2 мл, №1, 1-2 раза в сутки, не следует применять более 2-3 дней	5 амп	1	10,00	50,00
Фуросемид амп. 20 мг, 2 мл №1, в/м или в/в, 1-2 раза в сутки, курс лечения 1 день	3 амп	1	9,40	28,20
Меропенем пор. д/р-ра для в/в введ. 1 г, №1, в/в, капельно, 3 раза в день. Курс лечения 5-14 дней	1 фл.	0,4	150,00	60,00
Ондансетрон р-р 2 мг/мл амп. 4 мл, №1, в/м или в/в, 1-2 раза в сутки, курс лечения до 2х дней	2 фл	1	35,00	70,00
Парацетамол, р-р д/инф., 10 мг/мл, бут. ПЭ, 100 мл, №1, в/в или в/м, до 3-х раз в сутки, курс лечения до 5 дней	2 фл	1	71,00	142,00
Преднизолон, р-р для в/в и в/м введ., 30 мг/мл, амп. темн. стекл., 1 мл, №1, в/в или в/м, до 3-х раз в сутки, курс лечения до 5 дней	4 амп	1	13,00	52,00
Трастузумаб эмтанзин 160 мг/мл амп., в/в капельно, 1 раз в сутки, курс лечения 1 день (4 цикла 1 раз в 21 день)	8 амп	1	169 173,01	1353384,08

Перечень используемых биологических материалов:

Наименование биологического материала	Кратность применения	Цена руб.	Стоимость руб
Свежезамороженная плазма (СЗП) (1 доза)	0,2	3 175,01	635,00

Перечень используемых медицинских изделий: не требуются

Виды лечебного питания: не применяется

25.1 На оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту:

Наименование затрат	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	138,692
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 протоколу клинической апробации	1 458,238
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,000
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)	162,664
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	54,090
ИТОГО:	1 759,594

**Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание
медицинской помощи в рамках клинической апробации**

«Метод комбинированного лечения больных HER-2-позитивным
олигометастатическим раком молочной железы»

на период 2021-2023 г.г.

Год	Количество пациентов	Сумма (тыс.руб)
2021	20	35 191,880
2022	40	70 383,76
2023	40	70 383,76
Итого	100	175 959,40

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
«20» февраля 2021г


(подпись)

А.М. Беляев



**Индивидуальная регистрационная карта пациента
протокола клинической апробации**

«Метод комбинированного лечения больных HER-2-
позитивным олигометастатическим раком молочной железы»

№ _____

1. Ф.И.О. _____

2. № ИБ _____

3. Возраст пациента _____

4. Контактные данные (телефон, почта пациента, родственника) _____

5. Клинический диагноз _____

клиническая стадия Т ___ N ___ M _____

6. Гистотип опухоли _____

7. Локализация метастазов на момент включения в группу клинической
апробации _____

8. Количество метастазов на момент включения в группу клинической
апробации _____

9. Маркерные очаги для оценки клинического эффекта в динамике _____

10. Сопутствующие заболевания _____

11. Статус по шкале ECOG до начала лечения _____

12. Статус по шкале ECOG на этапах лечения:

1 цикл терапии _____

2 цикл терапии _____

3 цикл терапии _____

4 цикл терапии _____

13. Данные об отсрочке введения трастузумаб эмтанзина:

Да _____

Нет _____

14. Коррекция дозы трастузумаб эмтанзина:

Да _____

Нет _____

15. Частота нежелательных явлений при терапии трастузумаб эмтанзином

Степень токсичности по СТСАЕ (указывается цифрой (1-4))

кожная токсичность _____

тошнота _____

диарея _____

пневмонит _____

гипофизит _____

гипертиреозидизм _____

гипотиреозидизм _____

нефрит _____

гепатотоксичность _____

сахарный диабет 1 типа _____

головная боль _____

астения _____

анемия _____

нейтропения _____

тромбоцитопения _____

16. Частота осложнений на фоне лучевой терапии:

раздражение кожи в месте облучения _____

алопеция _____

другое _____

17. Ответ на проводимое лечение после 4-го цикла терапии (по шкале RECIST v1.1):

полный ответ _____

частичный ответ _____

стабилизация _____

прогрессирование _____

18. Максимальный ответ на проводимое лечение (по шкале RECIST v1.1):

полный ответ _____

частичный ответ _____

стабилизация _____

прогрессирование _____

19. Дата прогрессирования (с указанием месяца от начала лечения) _____