

**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	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	115478, г. Москва, Каширское шоссе д.24
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Тел. 8-499-324-11-54 Тел. 8-926-608-30-31 E-mail: a.stroganova@ronc.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Фрагментный анализ ДНК с использованием 13-маркерной панели у пациентов старше 18 лет обоих полов с наличием злокачественных новообразований желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, молочной железы, тела матки (С16, С18, С19, С20, С25, С50, С54) для диагностики и определения статуса микросателлитной нестабильности опухолей по сравнению с фрагментным анализом ДНК с использованием 5-маркерной панели».
5	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	162 пациента в 2021 году 400 пациентов в 2022 году 400 пациентов в 2023 году Всего пациентов: 962

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 31 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
4. Информированное добровольное согласие на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации 1 л.
5. Отказ от оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации 1 л.

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор



(Handwritten signature)

/ И.С. Стилиди

« 25 » февраля 2021 года

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

«Фрагментный анализ ДНК с использованием 13-маркерной панели у пациентов старше 18 лет обоих полов с наличием злокачественных новообразований желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, молочной железы, тела матки (C16, C18, C19, C20, C25, C50, C54) для диагностики и определения статуса микросателлитной нестабильности опухолей по сравнению с фрагментным анализом ДНК с использованием 5-маркерной панели».

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Фрагментный анализ ДНК с использованием 13-маркерной панели».

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Каширское шоссе д. 24

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

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
академик РАН И.С. Стилиди, заведующая молекулярно-биологической лабораторией
Строганова А.М.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Увеличить точность определения статуса микросателлитной нестабильности опухолей различной локализации при применении модифицированной 13-маркерной панели.
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Злокачественные новообразования различной локализации: <ul style="list-style-type: none"> - Злокачественное новообразование желудка C16, - Злокачественное новообразование ободочной кишки C18, - Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения C19, - Злокачественное новообразование прямой кишки C20, - Злокачественное новообразование поджелудочной железы C25, - Злокачественное новообразование молочной железы C50, - Злокачественное новообразование тела матки C54.
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Пациенты мужского и женского пола старше 18 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	<p>Феномен микросателлитной нестабильности опухолевой ДНК (microsatellite instability, MSI, MSI-H) характеризуется накоплением мутаций в повторяющихся участках нуклеотидной последовательности (микросателлитах). Такие изменения вызваны нарушением системы репарации неправильно спаренных нуклеотидов (DNA mismatch repair, MMR) вследствие герминальной (синдром Линча) или соматической мутации или эпигенетической инактивации любого из генов в пути MMR (чаще всего это гены <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i> и <i>PMS2</i>).</p> <p>Предлагаемый модифицированный метод КА предназначен для определения статуса MSI с помощью фрагментного анализа ДНК опухоли. Метод основан на использовании усовершенствованной расширенной панели, состоящей из 13</p>

микросателлитных маркеров. В разработанную панель включены 3 мононуклеотидных маркера (BAT25, BAT26 и BAT40), 5 динуклеотидных маркеров (D2S123, D5S107, D10S197, D13S153, D18S58). Преимущество предлагаемого метода заключается в использовании трех новых высокочувствительных мононуклеотидных маркеров, локализованных в кодирующей части генов *ACVR2A*, *DEFB105A/B* и *MRE11* [1, 2].

Еще одним преимуществом метода КА является применение двух специфичных дополнительных маркеров для опухолей различных локализаций. В случае колоректального рака (КРР), рака желудка (РЖ), рака тела матки (РТМ) и рака поджелудочной железы (РПодЖ) - это микросателлитные повторы, локализованные в генах *RNF43* и *DOCK3*, при раке молочной железы (РМЖ) - в генах *FAM129A* и *GMIP* [3].

Интерпретация результатов молекулярно-генетического анализа: в случае нестабильности (изменения длины фрагмента) 4 и более маркеров - микросателлитная нестабильность высокого уровня (MSI-H), в случае нестабильности 1-3 маркеров - микросателлитная нестабильность низкого уровня (MSI-L), все маркеры не изменены - микросателлитно-стабильная опухоль (MSS).

Традиционно статус MSI определяется иммуногистохимическими или молекулярными методами. В настоящее время для определения микросателлитно-нестабильных и стабильных геномов опухолей с помощью ПЦР используются две панели, состоящие из 5 маркеров: предложенная National Cancer Institute (NCI), которая состоит из трех динуклеотидных (D2S123, D5S346 и D17S250) и двух мононуклеотидных повторов (BAT25 и BAT26) [4] или панель маркеров «Bethesda», состоящая из 5

мононуклеотидных повторов:
BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27
[5].

Эти 5-маркерные панели широко используются в клинической практике, однако существенным недостатком является их разработка для выявления микросателлитной нестабильности при колоректальном раке, и остается неясным, включают ли они наиболее подходящие маркеры для выявления MSI при опухолях других локализаций и какова чувствительность и специфичность метода в этих случаях.

Иммунохимические методы диагностики MSI характеризуются высокой стоимостью используемых антител и высокой частотой неудачных тестов вследствие нарушений процесса пробоподготовки.

Другим подходом для определения MSI является технология секвенирования нового поколения (NGS), позволяющая оценить микросателлитную нестабильность опухолевого генома с применением десятков и сотен маркеров для широкого спектра опухолей. Хотя чувствительность и специфичность метода NGS достигает 100%, в рутинной клинической практике ввиду использования дорогостоящих оборудования и реагентов, такой подход экономически необоснован. В тоже время на основании публикаций данных NGS были выявлены микросателлитные маркеры, специфичные для определенного типа опухолей.

Еще один подход - полностью автоматизированный молекулярно-генетический метод (включая автоматическую интерпретацию результатов), использующий семь новых биомаркеров MSI (ACVR2A, BTBD7, DIDO1, MRE11, RYR3, SEC31A, SULF2) [6]. Однако этот метод отличается высокой себестоимостью и низкой производительностью, и поэтому не применим в организациях с большим

	<p>потоком пациентов.</p> <p>Преимуществом метода КА является применение новых высокочувствительных маркеров, что увеличивает чувствительность и специфичность метода при определении микросателлитной нестабильности опухолей различных локализаций.</p> <p>Недостатком предлагаемого метода КА является более высокая себестоимость при сопоставлении с методом сравнения из-за использования большего числа маркеров.</p>
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, в рамках клинической апробации
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Фрагментный анализ ДНК с использованием 5-маркерной панели
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Пациенты мужского и женского пола старше 18 лет
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом КА)	<p>Метод сравнительного анализа состоит в определении микросателлитной нестабильности опухоли с использованием 5-маркерной панели (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27). Интерпретация результатов молекулярно-генетического анализа: в случае нестабильности (изменения длины фрагмента) 2 и более маркеров – микросателлитная нестабильность высокого уровня MSI-H, в случае нестабильности 1 маркера – микросателлитная нестабильность низкого уровня MSI-L, все маркеры не изменены – микросателлитно-стабильная опухоль MSS [5].</p> <p>Метод сравнения широко применяется в клинической практике онкологических центров и коммерческих лабораториях в России и зарубежных странах. В молекулярно-биологической</p>

	<p>лаборатории «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» в 2020 г. выполнено 1449 тестов по определению MSI-статуса опухоли. Необходимость определения микросателлитной нестабильности указана в клинических рекомендациях 2020 г. «Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела (МКБ 10: C18.0, C19.0)».</p> <p>Стоит отметить, что метод разработан и апробирован для выявления MSI при колоректальном раке, достаточно чувствителен и специфичен в случае опухолей при синдроме Линча. Однако даже в таких образцах может быть неправильно определен статус MSI (например, при наличии герминальной мутации в генах <i>MSH6</i> и <i>PMS2</i>) [7, 8, 9]. Чувствительность и специфичность метода сравнения низкие при злокачественных заболеваниях молочной железы и поджелудочной железы. Преимущество метода заключается в более низкой себестоимости из-за использования меньшего количества маркеров. Входит в перечень услуг ОМС Москва (29015).</p> <p>Вид медицинской помощи - специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь;</p> <p>Форма медицинской помощи - плановая;</p> <p>Условия медицинской помощи - амбулаторно.</p>
--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100	На конец 2019 г. в территориальных онкологических учреждениях России	10

тыс. населения	состояли на учете 3 928 338 пациентов. Совокупный показатель распространенности составил 2 676,6 на 100 тыс. населения. В общей структуре (оба пола) онкологической заболеваемости рак молочной железы (11,6%), рак толстой кишки (КРР) (12,1%), рак желудка (РЖ) (5,7%), рак тела матки (РТМ) (4,2%), рак поджелудочной железы (РПодЖ) (3,1%), являются ведущими локализациями.	
Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	В 2019 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований. Общий уровень заболеваемости составил 436,3 случая на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости КРР в России в 2019 составил 53.51 случай на 100 тысяч населения, РЖ – 24.65, РТМ – 34,52, РподЖ – 13.58 и РМЖ - 93.98 на 100 тысяч женщин.	10
Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Показатель смертности от КРР в России в 2019 составил 27.25 человек на 100 тысяч населения, РЖ – 18.58, РТМ – 8.67, РподЖ – 13.35 и РМЖ - 2761 на 100 тысяч женщин.	10
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	Ежегодно в России более 200 тыс. человек признаются впервые инвалидами по ведущим локализациям рака, что составляет 2/3 больных с впервые установленным диагнозом	11

	злокачественного новообразования.	
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	Онкологические заболевания являются одними из наиболее социально-значимых заболеваний в России и мире	
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	В настоящее время применяется молекулярно-генетический тест (определение микросателлитной нестабильности методом ПЦР), входящий в систему ОМС, код услуги – 29015. Метод состоит в определении микросателлитной нестабильности опухоли с использованием панелей из 5 маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27 или BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250). Проводится ПЦР с использованием ДНК исследуемого образца и ДНК контрольного образца (ДНК лимфоцитов периферической крови) с последующим фрагментным анализом длин фрагментов. Панель из мононуклеотидных маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27) является методом сравнительного анализа.	4, 5, 9
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации	Существенной проблемой применения методов определения микросателлитной нестабильности опухоли с использованием стандартных панелей является их невысокая чувствительность при проведении анализа в	7, 8, 12

	<p>случае ряда злокачественных новообразований, например, при РМЖ. Даже в случае КРР, для которого были разработаны эти панели, у части образцов неверно определяется статус MSI (особенно при мутациях в генах <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>). Предлагаемый метод определения микросателлитной нестабильности опухоли с использованием расширенной усовершенствованной панели включает ряд новых высокочувствительных и специфичных для разных типов опухолей маркеров, выявленных при анализе данных NGS.</p>	
<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p>	<p>В результате внедрения метода клинической апробации будет увеличена точность определения статуса MSI опухолей различной локализации. Выявление MSI-H образцов с большей частотой позволит сформировать группу пациентов, которым показано применение иммунотерапевтических препаратов, таких как Пембролизумаб и Ниволумаб. Показание для назначения Пембролизумаба основывается не на типе опухоли и ее локализации, а на статусе опухоли (MSI-H). Также будет расширена группа пациентов с подозрением на</p>	<p>13</p>

	синдром Линча с возможностью дальнейшей молекулярно- генетической диагностики герминальной мутации.	
--	---	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Фрагментный анализ ДНК с использованием 13-маркерной панели	
Страна-разработчик метода	Россия	
История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации	Традиционные методы обнаружения MSI основаны на ПЦР-анализе конкретных локусов. Для каждого микросателлитного локуса разработаны праймеры так, чтобы ампликоны охватывали весь повтор, а длину микросателлитов можно было измерить с помощью анализа получаемых фрагментов. Для определения микросателлитно-нестабильных и стабильных геномов опухолей часто используется панель, предложенная National Cancer Institute (NCI) и панель маркеров «Bethesda». Мононуклеотидные маркеры для анализа являются квазимономорфными с точки зрения длины повтора (например, BAT26 – это повтор 26	3, 4, 5, 9, 14-18

	<p>аденинов, что наблюдается примерно у 99% населения Европы).</p> <p>Секвенирование нового поколения (NGS) позволило оценить MSI с применением десятков и сотен маркеров для широкого спектра опухолей. На основании публикаций данных NGS были выявлены микросателлитные маркеры, специфичные для определенного типа опухолей.</p> <p>Предлагаемый метод клинической апробации основан на использовании модифицированной и расширенной панели, включающей высокочувствительные микросателлитные локусы, локализованные в ряде генов.</p>	
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>Для повышения чувствительности определения MSI-статуса опухоли в практике применяются расширенные панели маркеров. Например, панель микросателлитов, включающая длинные моноклеотидные повторы (BAT-52, BAT-55, BAT-56, BAT-57 и BAT-59), показала улучшенную чувствительность по сравнению с Bethesda и NCI.</p>	18
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>Предлагаемый метод обладает высокой чувствительностью при выявлении микросателлитной нестабильных опухолей, особенно при РМЖ.</p>	
<p>Возможные недостатки метода КА по</p>	<p>Более высокая</p>	

сравнению с текущей практикой	себестоимость при сопоставлении с методом сравнения из-за использования большего числа маркеров.	
-------------------------------	--	--

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов не имеется.					

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. Chung H., Young D., Lopez C. et al. Mutation Rates of TGFBR2 and ACVR2 Coding Microsatellites in Human Cells with Defective DNA Mismatch Repair. PLoS One. 2008;3(10):e3463. doi: 10.1371/journal.pone.0003463. IF: 2.740
2. Maruvka Y., Mouw K., Karlic R. et al. Analysis of somatic microsatellite indels identifies driver events in human tumors. Nat Biotechnol. 2017. 35(10):951-959. doi: 10.1038/nbt.3966. IF: 36.558
3. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W. et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. Nat Commun. 2017. 8:15180. doi: 10.1038/ncomms15180. IF:12.121
4. Boland C., Thibodeau S., Hamilton S. et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res. 1998;58:5248-57. IF:9.130

5. Suraweera N, Duval A., Reperant M. et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology*. 2002;123: 1804–11. IF:20.877
6. Velasco A., Tokat F., Bonde J. et al. Multi-center real-world comparison of the fully automated Idylla™ microsatellite instability assay with routine molecular methods and immunohistochemistry on formalin-fixed paraffin-embedded tissue of colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2020. doi: 10.1007/s00428-020-02962-x. IF: 2.848
7. Schieman U., Müller-Koch Y., Gross M. et al. Extended microsatellite analysis in microsatellite stable, MSH2 and MLH1 mutation-negative HNPCC patients: genetic reclassification and correlation with clinical features. *Digestion*. 2004;69(3):166-76. doi: 10.1159/000078223. IF: 3.180
8. Ozer E., Yuksel E., Kizildag S. et al. Microsatellite instability in early-onset breast cancer. *Pathol. Res. Pract*. 2002;198:525–530. doi: 10.1078/0344-0338-00296. IF: 2.050
9. Umar A., Boland C., Terdiman J. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261–8. IF:12.589
10. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой.
11. Меметов С.С., Шаркунов Н.П., Полунин В.С., Соловьева Н.Н., Лялина И.В. Актуальные проблемы медико-социальной экспертизы на современном этапе в Российской Федерации // Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе реабилитации и реабилитационной индустрии. 2018. № 3. С. 9–15.
12. Deshpande M., Romanski F., Rosenwaks Z., Gerhardt J. Gynecological Cancers Caused by Deficient Mismatch Repair and Microsatellite Instability. *Cancers*. 2020. 12(11): 3319. doi: 10.3390/cancers12113319. IF: 6.126
13. Lemery S., Keegan P. & Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site—When a biomarker defines the indication. *N. Engl. J. Med*. 2017. 377:1409–1412. IF: 74.699
14. Fujimoto A., Fujita M., Hasegawa T. et al. Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer types. *Genome Res*. 2020. 30: 334-346. doi:10.1101/gr.255026.119. IF: 9.944

15. Förster I., Brockmann M., Schildgen O., Schildgen V. Microsatellite instability testing in colorectal cancer using the QiaXcel advanced platform. BMC Cancer. 2018;18(1):484. doi: 10.1186/s12885-018-4400-z. IF: 3.288
16. Silveira A., Bidard F., Kasperek A., et al. High-Accuracy Determination of Microsatellite Instability Compatible with Liquid Biopsies. Clinical Chemistry. 2020; 66 (4):606–613. doi.org/10.1093/clinchem/hvaa013. IF: 8.008
17. Zhao L., Zhang J., Qu X. et al. Microsatellite Instability-Related ACVR2A Mutations Partially Account for Decreased Lymph Node Metastasis in MSI-H Gastric Cancers. Onco Targets Ther. 2020;13:3809-3821. doi: 10.2147/OTT.S247757. IF: 3.046
18. Bacher JW, Sievers CK, Albrecht DM, Grimes IC, Weiss JM, Matkowskyj KA, et al. Improved detection of microsatellite instability in early colorectal lesions. PLoS ONE. 2015; 10:e0132727. 10.1371/journal.pone.0132727 IF:2.74
19. А. А. Трякин, М. Ю. Федянин, А. С. Цуканов и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019: Т.9, № 4. С. 59-68 doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода фрагментного анализа ДНК с использованием 13-маркерной панели для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Задачи:

1. сравнить безопасность применения метода фрагментного анализа ДНК с использованием 13-маркерной панели и метода сравнения фрагментного анализа ДНК с использованием 5-маркерной панели;
2. сравнить клиническую эффективность применения метода фрагментного анализа ДНК с использованием 13-маркерной панели и метода сравнения фрагментного анализа ДНК с использованием 5-маркерной панели;

3. сравнить клинико-экономическую эффективность применения метода фрагментного анализа ДНК с использованием 13-маркерной панели и метода сравнения фрагментного анализа ДНК с использованием 5-маркерной панели.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода результатов доказана теоретической и практической обоснованностью исходных параметров (выбор маркеров, дизайн праймеров, подбор условий ПЦР), корректной организацией экспериментальной работы, устойчивой повторяемостью полученных результатов, применением адекватных методик исследования и обработки полученных в ходе эксперимента данных. Метод основан на исследовании биологических образцов (парафиновые блоки и кровь) и является безопасным для пациентов. Все применяемые методики характеризуются высокими показателями специфичности и чувствительности и апробированы в клинических условиях и являются безопасными при использовании. Достоверность данных, полученных при применении метода, подтверждена результатами высокопроизводительного секвенирования [1, 2, 14]. Полученные в ходе применения метода молекулярные характеристики опухоли (MSI-H, MSI-L, MSS) имеют статистически доказанное прогностическое и предиктивное значение на основании литературных источников [9, 13, 16, 19].

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

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

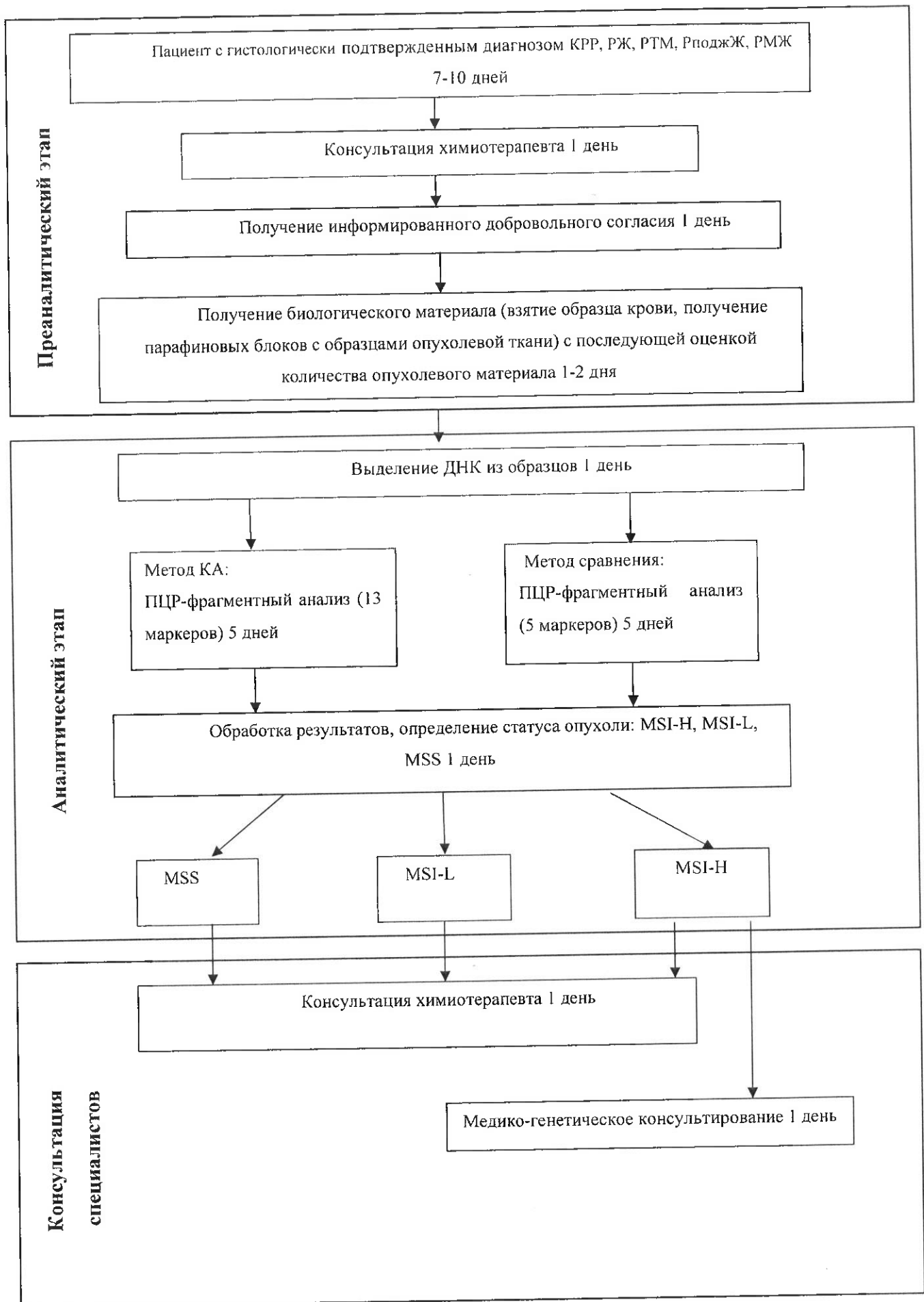
№	Параметр
1	статус маркера BAT25, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
2	статус маркера BAT26, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
3	статус маркера BAT40, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
4	статус маркера D2S123, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
5	статус маркера D5S107, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
6	статус маркера D10S197, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования

7	статус маркера D13S153, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
8	статус маркера D18S58, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
9	статус маркера ACVR2A, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
10	статус маркера DEFB105A/B, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
11	статус маркера MRE11, определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
12	статус маркера RNF43 (для КРР, РЖ, РТМ, РподЖ), определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
13	статус маркера DOCK3 (для КРР, РЖ, РТМ, РподЖ), определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
14	статус маркера FAM129A (для РМЖ) , определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
15	статус маркера GMIP (для РМЖ) , определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
16	статус маркера NR21 (для метода сравнения) , определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
17	статус маркера NR24 (для метода сравнения) , определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
18	статус маркера NR27 (для метода сравнения) , определение длины фрагмента в конце аналитического этапа исследования
19	статус MSI при использовании метода КА: MSS, MSI-L или MSI-H, оценка количества измененных маркеров в конце аналитического этапа исследования
20	статус MSI при использовании метода сравнения: MSS, MSI-L или MSI-H

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

Пациенты включаются в исследования после подписания информированного согласия.

Исследование включает в себя две консультации химиотерапевта и одно медико-генетическое консультирование (после молекулярно-генетической диагностики при определении статуса MSI-H), морфологическое исследование препарата опухолевой ткани, молекулярно-генетическую диагностику (включая этапы пробоподготовки, ПЦР-фрагментного анализа образцов, статистической обработки результатов). Срок проведения исследования – 20-25 дней.



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Метод включает следующие этапы:

- Проведение консультации химиотерапевта пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак тела матки;
- Получение биологического материала (парафиновые блоки, забор крови);
- Патоморфологическое исследование гистологических препаратов для оценки количества опухолевого материала;
- Выделение ДНК из образцов биологического материала;
- Проведение ПЦР на биологических образцах – 13 маркеров при использовании метода КА;
- Проведение ПЦР на биологических образцах – 5 маркеров при использовании метода сравнения;
- Проведение фрагментного анализа;
- Анализ длин фрагментов и определение статуса опухоли: MSI-H, MSI-L, MSS
- Консультация химиотерапевта;
- Медико-генетическое консультирование в случае MSI-H статуса опухоли, разработка алгоритма индивидуального ведения пациента;
- Статистический анализ результатов.

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

Период проведения клинической апробации рассчитан на 3 года ввиду постепенного набора группы анализа.

Данный протокол клинической апробации подразумевает четкое соблюдение последовательности следующих периодов:

1. Преаналитический этап - отбор пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом колоректальный рак, рак желудка, рак тела матки, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, получение информированного согласия пациента, патоморфологическая оценка образцов биологического материала, консультация химиотерапевта – 10-15 дней
2. Аналитический этап – выделение ДНК из биологического материала, молекулярно-генетическая диагностика статуса микросателлитной нестабильности и анализ результатов исследования – 7 дней;
3. Консультации специалистов - консультации врача-химиотерапевта и врача-генетика по результатам диагностики – 1-2 дня.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробационной методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимой с этической точки зрения; по требованию регулирующих органов.

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

В индивидуальной регистрационной карте метода клинической апробации будут учтены: результаты молекулярно-генетической диагностики (статус каждого маркера, статус опухоли - MSI-H, MSI-L, MSS), клинические данные пациента, патоморфологические характеристики опухоли, схема назначенной химиотерапии, семейный анамнез в случае MSI-H.

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Пациенты со злокачественным новообразованием желудка, злокачественным новообразованием ободочной кишки, злокачественным новообразованием ректосигмоидного соединения, злокачественным новообразованием прямой кишки, злокачественным новообразованием тела матки, злокачественным новообразованием молочной железы, злокачественным новообразованием поджелудочной железы
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C16, C18, C19, C20, C54, C50, C25
Пол пациентов	Пациенты мужского и женского пола
Возраст пациентов	Пациенты старше 18 лет
Другие дополнительные сведения	Подписанная форма информированного согласия

14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ .
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами ³ .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
...	Другие дополнительные сведения

¹ за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

² кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

³ кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Непригодные для молекулярно-генетической диагностики образцы ДНК (образцы с деградированной ДНК)	однократно
2	Желание пациента выйти из исследования.	в любой момент времени

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи - специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, в рамках клинической апробации

Форма медицинской помощи – плановая;

Условия медицинской помощи – амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
1. Преаналитический этап				
1.1	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	Получение материала для исследования
1.2	A08.30.046.005	Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пятой категории сложности	1	Определение гистологического типа опухоли, оценка количества опухолевого материала
2. Аналитический этап				
2.1	A27.30.001	Определение микросателлитной нестабильности в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР	1	Определение статуса микросателлитной нестабильности
3. Консультация специалистов				
3.1	B04.027.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-онколога	2	Направление на исследование, назначение терапии
3.2	B04.006.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-генетика	0,1	Сбор анамнеза, направление на исследования синдрома Линча

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

Назначение и применение лекарственных препаратов, продуктов лечебного питания, биологических материалов в рамках предлагаемой клинической апробации не предусмотрены.

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

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;

и иное.

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Количество пациентов, получивших назначение
Аналитический этап			
1.1	Набор реагентов для выделения ДНК человека из срезов с FFPE-блоков для диагностики in vitro, шт.	0,2	962
1.2	Бинт марлевый медицинский нестерильный, шт.	1	962
1.3	Скальпель одноразовый стерильный хирургический, шт.	1	962
1.4	Реактив Орто-ксилол "чда", мл	1	962
1.5	Спирт этиловый 95%, мл	5	962
1.6	Набор реагентов и расходные материалы для автоматического выделения и очистки нуклеиновых кислот, шт.	0,04	962
1.7	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 10 мкл, шт.	30	962
1.8	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 20 мкл, шт.	20	962
1.9	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 100 мкл, шт.	20	962
1.10	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 200 мкл, шт.	15	962
1.11	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 1000 мкл, шт.	10	962
1.12	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 0,6 мл, шт.	20	962
1.13	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 1,5 мл, шт.	12	962
1.14	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 2,0 мл, шт.	2	962
1.15	Перчатки смотровые (диагностические) одноразовые, нитриловые, неопудренные, нестерильные, текстурированные, размер М, шт.	7	962
1.16	Перчатки смотровые (диагностические)	6	962

	одноразовые, нитриловые, неопудренные, нестерильные, текстурированные, размер S, шт.		
1.17	Изделия медицинские полимерные для лабораторных исследований in vitro, пробирки объемом 0,2 мл в стрипах по 8 штук с отдельно прикрепленными плоскими крышкам, шт.	2	962
1.18	Комплект реагентов для ПЦР-амплификации геномной ДНК человека в режиме реального времени	0,05	962
1.19	Реактив олигонуклеотиды меченые	0,05	962
1.20	Реагент для капиллярного электрофореза, мл	1,5	962
1.21	Реактив синтетические олигонуклеотиды лиофилизированные	0,05	962
1.22	Планшет 96 луночный для секвенирования, с объемом лунки до 200 мкл, шт.	0,1	962
1.23	Планшет 96 луночный для буфера, шт.	0,1	962
1.24	Буфер для разделения, мл	2	962
1.25	Формаид Hi-Di, мкл	300	962
1.26	Контрольный образец фрагментов ДНК, мкл	1	962

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Обнаружение высокой степени микросателлитной нестабильности опухоли (MSI-H) с применением модифицированной панели маркеров, используемой в методе КА

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Не заявляются.

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Статус микросателлитной нестабильности опухоли MSI-H, при использовании метода КА	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
2.	Статус	Фрагментный анализ	7 дней с момента

	микросателлитной нестабильности опухоли MSI-L, при использовании метода КА	ДНК	поступления материала в работу
3.	Статус микросателлитной нестабильности опухоли MSS, при использовании метода КА	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
4.	Статус маркера BAT25	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
5.	Статус маркера BAT26	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
6.	Статус маркера BAT40	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
7.	Статус маркера D2S123	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
8.	Статус маркера D5S107	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
9.	Статус маркера D10S197	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
10.	Статус маркера D13S153	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
11.	Статус маркера D18S58	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
12.	Статус маркера <i>ACVR2A</i>	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
13.	Статус маркера <i>DEFB105A/B</i>	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
14.	Статус маркера <i>MRE11</i>	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
15.	Статус маркера <i>RNF43</i> (для КРР, РЖ, РТМ, РподЖ)	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
16.	Статус маркера <i>DOCK3</i> (для КРР, РЖ, РТМ, РподЖ)	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу

17.	Статус маркера <i>FAM129A</i> (для РМЖ)	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
18.	Статус маркера <i>GMIP</i> (для РМЖ)	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
19.	Статус маркера NR21 (для метода сравнения)	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
20.	Статус маркера NR24 (для метода сравнения)	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
21.	Статус маркера NR27 (для метода сравнения)	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления материала в работу
22.	Статус MSI при использовании метода сравнения: MSS, MSI-L или MSI-H	Фрагментный анализ ДНК	7 дней с момента поступления в работу

VIII. Статистика

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

Тип статистической гипотезы – превосходство апробируемого молекулярно-генетического метода диагностики микросателлитной нестабильности (использование усовершенствованной расширенной панели). Допустимый уровень альфа-ошибки: 5% (значение $p < 0,05$).

Данные описательной статистики, представлены в виде $M \pm a$, где M - среднее арифметическое, a - стандартное отклонение. При этом количественные показатели проверяются на нормальность распределения визуально при помощи гистограмм. Для сравнения образцов при нормальном распределении данных используются критерий Стьюдента для парных выборок и U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона в качестве его непараметрического аналога. Для межгруппового сравнения в первом случае применяется критерий Стьюдента для независимых выборок, а во втором - U-критерий. Для сравнения качественных показателей используется χ^2 критерий Пирсона и тест Фишера.

Уровень значимости различий принят равным 0,05 и менее (доверительный интервал 0,95). Во всех случаях используют двусторонние критерии. При корреляционном анализе используется ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для многофакторного анализа выполняется бинарная логистическая регрессия.

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

Общее количество пациентов, включенных в протокол клинической апробации метода в 2021 - 2023 гг. составит 962 человека.

В 2021 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 162 человека, в 2022 г. - 400 человек, в 2023 г. - 400 человек.

На основании автоматизированного анализа статистических данных <https://www.sealedenvelope.com> проведены расчеты выборки пациентов. При необходимой мощности для данного типа статистической гипотезы 90% и достижения 10% успешности апробируемого метода диагностики в сравнении с 6% успешности метода сравнения и дизайне выборки 1:1 требуется суммарно 1924 пациентов, из них изучаемая группа молекулярно-генетического метода диагностики (использование усовершенствованной расширенной панели) – 962 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

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

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

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

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

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
- затраты на приобретение услуг связи;

-затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

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

Нормативный – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.

Структурный – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.Преаналитический этап					
1.1	Взятие крови из периферической вены	500	1	500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» МЗ РФ
1.2	Морфологическое исследование препарата тканей	2000	1	2000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					им.Н.Н. Блохина» МЗ РФ
2. Аналитический этап					
2.1	Определение микросателлитной нестабильности MSI	7500	1	7500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» МЗ РФ
3. Консультация специалистов					
3.1	Прием (осмотр, консультация) врача специалиста первичный (врач-химиотерапевт)	3900	1	3900	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» МЗ РФ
3.2	Прием (осмотр, консультация) врача специалиста повторный (врач-химиотерапевт)	1950	1	1950	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» МЗ РФ
3.3	Прием (осмотр, консультация) врача специалиста первичный (врач-медицинский генетик)	3900	0,1	390	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» МЗ РФ

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; иное

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Набор реагентов для выделения ДНК человека из срезов с	20500,0	0,2	4100,0	Росздравнадзор

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
	FFPE-блоков для диагностики in vitro				
2	Бинт марлевый медицинский нестерильный, шт.	11,5	1	11,5	Росздравнадзор
3	Скальпель одноразовый стерильный хирургический, шт.	25,0	1	25,0	Росздравнадзор
4	Реактив Орто-ксилол "чда", мл	0,4	1	0,4	Росздравнадзор
5	Спирт этиловый 95%, мл	0,2	5	1,0	Росздравнадзор
6	Набор реагентов и расходные материалы для автоматического выделения и очистки нуклеиновых кислот	47272,0	0,04	1890,9	Росздравнадзор
7	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 10 мкл, шт.	7,5	30	225,0	Росздравнадзор
8	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 20 мкл, шт.	7,4	20	148,0	Росздравнадзор
9	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 100 мкл, шт.	7,4	20	148,0	Росздравнадзор
10	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 200 мкл, шт.	7,5	15	112,5	Росздравнадзор
11	Наконечники	8,5	10	85,0	Росздравнадзор

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
	универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 1000 мкл				
12	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 0,6 мл, шт.	2,7	20	54,0	Росздравнадзор
13	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 1,5 мл, шт.	3,2	12	38,4	Росздравнадзор
	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 2,0 мл, шт.	3,9	2	7,8	Росздравнадзор
	Перчатки смотровые (диагностические) одноразовые, нитриловые, неопудренные, нестерильные, текстурированные, размер M, шт.	8,0	7	56,0	Росздравнадзор
	Перчатки смотровые (диагностические) одноразовые, нитриловые, неопудренные, нестерильные, текстурированные, размер S, шт.	8,0	6	48,0	Росздравнадзор
	Изделия медицинские полимерные для лабораторных исследований in vitro, пробирки объемом 0,2 мл в стрипах по 8 штук с отдельно прикрепленными плоскими крышкам, шт.	104,5	2	209,0	Росздравнадзор
	Комплект реагентов для ПЦР-	4008,2	0,05	200,4	Росздравнадзор

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
	амплификации геномной ДНК человека в режиме реального времени				
	Реактив олигонуклеотиды меченые	2662,0	0,05	133,1	Росздравнадзор
	Реагент для капиллярного электрофореза, мл	2872,2	1,5	4308,3	Росздравнадзор
	Реактив синтетические олигонуклеотиды лиофилизированные	825,4	0,05	41,3	Росздравнадзор
	Планшет 96 луночный для секвенирования, с объемом лунки до 200 мкл, шт.	2913,8	0,1	291,4	Росздравнадзор
	Планшет 96 луночный для буфера, шт.	3535,2	0,1	353,5	Росздравнадзор
	Буфер для разделения, мл	125,4	2	250,8	Росздравнадзор
	Формаид Hi-Di, мкл	0,3	300	90,0	Росздравнадзор
	Контрольный образец фрагментов ДНК, мкл	502,3	1 мкл	502,3	Росздравнадзор

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

Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	29,7
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	29,5
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)	23,3
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	11,4
Итого:	82,5

Год	Кол-во пациентов	Сумма, тыс. руб.
2021	162	13365
2022	400	33000
2023	400	33000
Итого: тыс. руб.		79365

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина»
Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор



/ И.С. Стилиди

Индивидуальная регистрационная карта

№ п/п	Информация о пациенте	
1	Ф.И.О. пациента	
2	Возраст	
3	Пол	Ж М
4	Номер истории болезни	
5	Клинический диагноз	
6	Классификация TNM	
7	Стадия заболевания	
8	Гистологический тип опухоли	
9	Степень дифференцировки опухоли	
10.1	статус BAT25	дикий тип мутантный тип
10.2	статус BAT26	дикий тип мутантный тип
10.3	статус BAT40	дикий тип мутантный тип
10.4	статус D2S123	дикий тип мутантный тип
10.5	статус D5S107	дикий тип мутантный тип
10.6	статус D10S197	дикий тип мутантный тип
10.7	статус D13S153	дикий тип мутантный тип
10.8	статус D18S58	дикий тип мутантный тип
10.9	статус <i>ACVR2A</i>	дикий тип мутантный тип
10.10	статус <i>DEFB105A/B</i>	дикий тип мутантный тип
10.11	статус <i>MRE11</i>	дикий тип мутантный тип
10.12	статус <i>RNF43</i> (KPP, PЖ, PTM, PподжЖ)	дикий тип мутантный тип
10.13	статус <i>DOCK3</i> (KPP, PЖ, PTM, PподжЖ)	дикий тип мутантный тип
10.14	статус <i>FAM129A</i> (PMЖ)	дикий тип мутантный тип
10.15	статус <i>GMIP</i> (PMЖ)	дикий тип мутантный тип

10.16	статус NR21	дикий тип мутантный тип
10.17	статус NR24	дикий тип мутантный тип
10.18	статус NR27	дикий тип мутантный тип
11	Статус MSI (метод КА):	MSS MSI-L MSI-H
12	Статус MSI (метод сравнения):	MSS MSI-L MSI-H
13	Схема лекарственной терапии	
14	Онкологический семейный анамнез	Не отягощен Отягощен: степень родства, локализация заболевания, возраст манифестации заболевания
15	Наличие ПМЗН	Да: Локализация Нет

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Фрагментный анализ ДНК с использованием 13-маркерной панели у пациентов старше 18 лет обоих полов с наличием злокачественных новообразований желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы, тела матки (С16, С18, С19, С20, С25, С50, С54) для диагностики и определения статуса микросателлитной нестабильности опухолей по сравнению с фрагментным анализом ДНК с использованием 5-маркерной панели» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационной телекоммуникационной сети Интернет.

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор



/ И.С. Стилиди

**Информированное добровольное согласие
на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов
профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Я, _____
(Ф.И.О. гражданина)
" ____ " _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу _____

_____ (адрес места жительства (пребывания) гражданина либо законного представителя)

даю информированное добровольное согласие на получение медицинской помощи в рамках клинической апробации / на получение медицинской помощи в рамках клинической апробации лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть)

в _____
(полное наименование медицинской организации)

Медицинским работником _____
(должность, Ф.И.О. медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены методы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, цели, метод/методы оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации или потребовать его (их) прекращения, мне также разъяснены возможные последствия такого отказа, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния).

Сведения о выбранных мною лицах, которым может быть передана информация о состоянии моего здоровья или состоянии здоровья лица, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть)

_____ (Ф.И.О. гражданина, контактный телефон)

_____ (подпись) _____ (Ф.И.О. гражданина, родителя или иного законного представителя гражданина)

_____ (подпись) _____ (Ф.И.О. медицинского работника)

" ____ " _____ г.
(дата оформления)

**Отказ
от оказания медицинской помощи в рамках клинической
апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Я, _____
(Ф.И.О. гражданина)
" ____ " _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____

_____ (адрес места жительства (пребывания) гражданина либо его законного представителя)

при оказании мне медицинской помощи в рамках клинической апробации в

_____ (полное наименование медицинской организации)
отказываюсь от следующих методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации

_____ (наименование метода/методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации)

Медицинским работником _____
(должность, Ф.И.О. медицинского работника)
в доступной для меня форме мне разъяснены возможные последствия отказа от вышеуказанных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния).

_____ (подпись) (Ф.И.О. гражданина, родителя или иного законного представителя гражданина)

_____ (подпись) _____ (Ф.И.О. медицинского работника)

" ____ " _____ г.
(дата оформления)