

**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	115522, 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	Высокопроизводительное секвенирование (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК)
5	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	30 пациентов в 2024 году 65 пациентов в 2025 году 65 пациентов в 2026 году Всего пациентов: 160

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 20 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

«28» февраля 2024 года

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

«Выявление активирующих вариантов (мутаций) в гене PIK3CA методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) в плазме крови пациентов с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Высокопроизводительное секвенирование (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК)»

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, 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 24

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

Стилиди Иван Сократович, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Увеличить точность определения активирующих мутаций в гене PIK3CA, используя метод высокопроизводительного секвенирования (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК)
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Злокачественное новообразование молочной железы C50
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Пациенты женского и мужского пола старше 18 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	<p>Выявление мутаций опухолевой ДНК в образцах опухоли либо биологических жидкостях возможно с использованием секвенирования нового поколения (NGS, англ. Next Generation Sequencing). При помощи NGS возможно проводить поиск мутаций в свободной циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови пациентов (“жидкостной биопсии”) и в образцах опухоли. Метод NGS основан на многократном прочтении (определении нуклеотидной последовательности) достаточно большой (от нескольких сотен до миллионов пар нуклеотидов) области ДНК. Благодаря многократности прочтения обеспечивается высокая чувствительность метода. Так как метод оценивает сразу большие участки ДНК, это позволяет исследовать обширные целевые области, например, весь ген целиком. Последнее особенно актуально для исследования генов, мутации в которых могут локализоваться по всей протяженности гена или в строго определенных участках “хотспотах” (hot-spot). Например, в гене KRAS до 98% мутаций локализовано в трех кодонах [1], а мутации IDH1 при глиомах практически всегда происходят в кодоне R132 [2]. Но для некоторых онкогенов, к которым, в частности, относится PIK3CA, характерен широкий спектр “хотспотов”. По данным Martínez-Sáez et al, 2020 [3] при раке молочной железы (РМЖ) 35% мутаций – H1047R, 17% мутаций приходится на кодон E545, 11% – E542, 6% – N345, 4% – H1047L. Оставшиеся 27% – более редкие мутации/кодоны.</p> <p>Детекция таких редких мутаций, а также обнаружение ранее не описанных, но клинически значимых мутаций, является ключевым достоинством метода, делающим его безальтернативным для определения редких и</p>

новых мутаций.

Метод NGS включает три основных этапа: подготовку библиотек, секвенирование и анализ данных. Подготовка библиотек обычно включает фрагментацию ДНК с добавлением специальных адаптеров к обоим концам. Несколько библиотек могут быть объединены (пулированы) для увеличения производительности прибора, каждую библиотеку отличает уникальный идентификатор (баркод). Секвенирование, в зависимости от платформы, включает последовательное присоединение комплементарных модифицированных нуклеотидов к исследуемой ДНК и детекцию изменений электромагнитного излучения. Анализ данных требует значительных вычислительных ресурсов и проходит несколько этапов, включая биоинформатическую обработку данных и клиническую интерпретацию.

Несмотря на высокую чувствительность NGS по сравнению с традиционным секвенированием по Сэнгеру (предел количественного определения 1% против 20%), метод уступает цифровой капельной ПЦР (предел количественного определения 1% против 0,1%) [4], при этом превосходя ее по возможностям обнаружения редких мутаций и производительности. Чувствительность NGS позволяет решать большинство задач молекулярно-генетической диагностики, необходимой в клинической практике.

Детекция мутаций в «жидкостной биопсии» (плазме) является перспективным методом, позволяющим повысить эффективность применяемой терапии и преодолеть проблемы, возникающие при проведении молекулярно-генетических исследований только на материале опухоли. Так, FFPE (фиксированные в формалине залитые в парафин образцы) блоки с операционным или биопсийным материалом могут отсутствовать у пациентов, что является частой проблемой при необходимости проведения молекулярно-генетического исследования. Опухолевого материала может быть недостаточно из-за проведенных ранее исследований. При этом использование материала «жидкостной биопсии» позволяет оценивать наличие/отсутствие PIK3CA мутаций по доступному материалу – плазме, а также проводить исследование в момент проведения терапии для корректировки тактики лечения. Например, определение мутаций PIK3CA в «жидкостной биопсии» было проведено в клиническом исследовании апеллисиба SOLAR-I (NCT02437318) [5]. В исследовании показали, что наличие мутации PIK3CA, обнаруженной в выделенной из плазмы ДНК, может быть связано с лучшим ответом на лечение апеллисибом в сочетании с фулвестрантом, чем при приеме только фулвестранта. Также в других исследованиях [6,7] была показана эффективность детекции мутаций PIK3CA по материалу «жидкостной биопсии», в том числе в случаях отсутствия мутаций в материале FFPE блоков.

	Согласно клиническим рекомендациям Минздрава 2021 г. у пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы целесообразно определение в образце ткани первичной опухоли или метастатического очага мутаций в гене PIK3CA для решения вопроса о назначении комбинации алпелисиба с фулвестрантом. Применение «жидкостной биопсии» для выявления мутаций PIK3CA при РМЖ может рассматриваться как возможная диагностическая опция (рекомендации ESMO 2022 года) [8]
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	ПЦР в реальном времени
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Пациенты женского и мужского 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 мутаций в экзонах 10, 21 в гистологических образцах пациентов с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы методом ПЦР в реальном времени. Метод сравнения широко применяется в клинической практике онкологических центров и коммерческих лабораторий в России и зарубежных странах. В лаборатории молекулярно-генетической диагностики «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2023 г. выполнено 105 тестов по определению статуса гена PIK3CA. Необходимость определения мутаций в гене указана в клинических рекомендациях 2021 г. «Рак молочной железы (МКБ 10: C50)». Недостатком метода является ограниченное число мутаций, входящих в набор, и невозможность применения для анализа цодНК. Преимущество метода заключается в более низкой себестоимости из-за анализа ограниченного количества участков гена PIK3CA. Тест не входит в перечень услуг ОМС Москва, выполняется по тарифам ПМУ.</p> <p>Вид медицинской помощи - специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь;</p>

	Форма медицинской помощи – плановая; Условия медицинской помощи – амбулаторно
--	----------------------------------------------------------------------------------

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 тыс. населения	На конец 2021 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 940 529 пациентов. В общей структуре (оба пола) злокачественные новообразования молочной железы (РМЖ) являются ведущей локализацией (12,1%; у пациентов женского пола - 22,1%). Распространенность РМЖ в России в 2021 году составил 509,2 случая на 100 тысяч населения	9
Заболеваемость в РФ (по заболеванию (состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	В 2021 г. В Российской Федерации впервые в жизни выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований (в том числе 315 376 у пациентов женского пола). Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 тыс. населения России составил 397,9. Показатель заболеваемости РМЖ составил 48,13 случаев на 100 тыс. населения	9
Смертность в РФ от заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Показатель смертности от РМЖ в России в 2021 году составил 14,14 случаев на 100 тыс. населения среди пациентов обоих полов, среди пациентов женского пола - 26,22	9
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	Согласно данным за 2019 год, первичная инвалидность вследствие злокачественных новообразований молочной железы была выявлена у 26,8% пациентов среди всех пациентов женского пола со злокачественными новообразованиями. Для этой выборки, доля пациентов с первичной инвалидностью была максимальной среди пациентов с ЗНО МЖ	10
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	В настоящее время в России зарегистрирован один тест на основе NGS и два теста на основе ПЦР для определения мутаций PIK3CA: 1) На основе NGS от компании ООО «Онко-Атлас» Соло-тест ABC плюс (ПУ Росздравнадзо-	11, 12

<p>том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)</p>	<p>ра № РЗН 2023/20034 от 5 сентября 2023 года). 2) На основе ПЦР от Рош Диагностикс ГмбХ (РУ Росздравнадзора № РЗН 2022/17066 от 05 мая 2022 года) 3) На основе ПЦР от ЭнтроГен Инк. (РУ Росздравнадзора № РЗН 2022/18212 от 08 сентября 2022 года) Исследование не входит в программу ОМС, согласно данным Московского городского фонда обязательного медицинского страхования [12]</p>	
<p>Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации</p>	<p>Существенной проблемой методов определения наличия мутаций гена Р1К3СА в современной практике является использование любых доступных образцов ткани опухоли, как свежих, так и архивных, не отражающих текущий генетический состав опухоли. Последовательное проведение биопсий первичной опухоли и сайтов метастазирования является инвазивной, неблагоприятной для пациента процедурой. Осуществление биопсии также может быть затруднено состоянием пациента или малой доступностью опухоли из-за ее расположения. Также проблемой является частое отсутствие пригодных для анализа парафиновых блоков с операционным или биопсийным материалом для проведения молекулярно-генетического исследования. Еще одним из несовершенств широко используемого метода ПЦР является узкий спектр выявляемых мутаций гена Р1К3СА. Согласно данным полноэкзомного исследования METABRIC, распространенные варианты Р1К3СА, определяемые при помощи стандартных ПЦР тестов, представлены только у ~70-80% пациентов, тогда как более редкие варианты не детектируются стандартными методами ПЦР. Предлагаемый метод определения мутаций гена Р1К3СА методом NGS позволит выявлять весь спектр мутаций Р1К3СА, учитывая, в том числе, состояния, когда недоступно исследование опухолевой ткани. В настоящее время пациент получает услугу согласно прейскуранту платных медицинских услуг</p>	<p>3, 13-18</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 появится альтернативная возможность выявления мутаций в гене Р1К3СА при отсутствии образца опухолевой ткани. Это позволит: - избежать проведения биопсии в случае отсутствия операционного материала; - назначить терапию при невозможности проведения биопсии; - назначить терапию в случае отсутствия в биоптате достаточного количества материала для проведения молекулярно-генетического исследования</p>	<p>3</p>

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	Высокопроизводительное секвенирование (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК)	
Страна-разработчик метода	Россия	
История создания метода (кратко), с указанием ссылок на научные публикации	<p>Традиционные методы обнаружения мутаций PIK3CA основаны на ПЦР-анализе кодонов, мутации в которых являются наиболее частыми и встречаются приблизительно у 80% пациентов с раком молочной железы. Наиболее часто используется тест-система Cobas, позволяющая идентифицировать 17 мутаций в экзонах 2, 5, 8, 10 и 21 гена PIK3CA методом ПЦР в реальном времени, используя материал парафиновых блоков.</p> <p>Секвенирование нового поколения (NGS) позволило исследовать большие участки ДНК, весь ген целиком с высокой чувствительностью. Предлагаемый метод апробации основан на использовании панели, включающей в себя ген PIK3CA, и ее секвенировании методом NGS. Успешный анализ мутаций PIK3CA в «жидкостной биопсии» был показан в клиническом исследовании III фазы SOLAR-1 (NCT02437318) [5]. Анализ методом NGS по «жидкостной биопсии» также эффективен для выявления мутаций в других генах, например, в ESR1, как было показано в клиническом исследовании III фазы EMERALD (NCT03778931) [19]</p>	3, 5, 19
Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику)	<p>Молекулярно-генетические исследования с помощью NGS играют ключевую роль в диагностике пациентов с диагнозом рак молочной железы. Мутации в гене PIK3CA являются клинически значимыми молекулярными нарушениями, подтвержденными многочисленными исследованиями. В соответствии с клиническими рекомендациями европейского и американского обществ медицинских онкологов (ESMO, NCCN) по лечению пациентов с раком молочной железы, метод NGS для определения мутаций в гене PIK3CA является одним из предпочтительных методов. NGS также рассматривается как один из методов диагностики в российских клинических рекомендациях, однако пока не рассматривается как метод выбора для оценки мутаций PIK3CA, в том числе на материале «жидкостной биопсии»</p>	8, 20
Основные преимуще-	Предлагаемый метод позволяет выявлять весь	

ства метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	спектр мутаций гена PIK3CA по материалу блоков, а также выявлять мутации цодНК, выделенной из плазмы крови в случае отсутствия блоков у пациента	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Метод NGS цодНК может рассматриваться только как альтернатива анализу ДНК опухолевой ткани при ее отсутствии, так как анализ «жидкостной биопсии» обладает меньшей чувствительностью	

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. Chen, K., Zhang, Y., Qian, L. et al. Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy. *J Hematol Oncol* 14, 116 (2021). doi:10.1186/s13045-021-01127-w. IF: 17.388.
2. Tesileanu, C.M.S., Vallentgoed, W.R., Sanson, M. et al. Non-IDH1-R132H IDH1/2 mutations are associated with increased DNA methylation and improved survival in astrocytomas, compared to IDH1-R132H mutations. *Acta Neuropathol* 141, 945–957 (2021). doi:10.1007/s00401-021-02291-6. IF: 17.09.
3. Martínez-Sáez, O., Chic, N., Pascual, T., Adamo, B., Vidal, M., González-Farré, B., Sanfeliu, E., Schettini, F., Conte, B., Brasó-Maristany, F., Rodríguez, A., Martínez, D., Galván, P., Rodríguez, A. B., Martínez, A., Muñoz, M., & Prat, A. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast cancer research: BCR*, 22(1), 45 (2020). doi:10.1186/s13058-020-01284-9. IF: 6.466.
4. Dong, L., Wang, S., Fu, B. et al. Evaluation of droplet digital PCR and next generation sequencing for characterizing DNA reference material for KRAS mutation detection. *Sci Rep* 8, 9650 (2018). doi:10.1038/s41598-018-27368-3. IF: 4.996.
5. André, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., Iwata, H., Conte, P., Mayer, I. A., Kaufman, B., Yamashita, T., Lu, Y.-S., Inoue, K., Takahashi, M., Pápai, Z., Longin, A.-S., Mills, D., Wilke, C., Hirawat, S., & Juric, D. (2019). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 380, Issue 20, pp. 1929–1940). Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1813904> IF: 176.082.
6. Nakai, M., Yamada, T., Sekiya, K., Sato, A., Hankyo, M., Kuriyama, S., Takahashi, G., Kurita, T., Yanagihara, K., Yoshida, H., Ohashi, R., & Takei, H. (2022). Use of Liquid Biopsy to Detect PIK3CA Mutation in Metastatic Breast Cancer. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*, 89(1), 66–71. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2022_89-107 IF: 1.115.

7. Vollbrecht, C., Hoffmann, I., Lehmann, A., Merkelbach-Bruse, S., Fassunke, J., Wagener-Ryczek, S., Ball, M., Dimitrova, L., Hartmann, A., Stöhr, R., Erber, R., Weichert, W., Pfarr, N., Bohlmann, L., Jung, A., Dietmaier, W., Dietel, M., Horst, D., & Hummel, M. (2022). Proficiency testing of PIK3CA mutations in HR+/HER2-breast cancer on liquid biopsy and tissue. In *Virchows Archiv* (Vol. 482, Issue 4, pp. 697–706). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03445-x> IF: 4.548.
8. Pascual, J., Attard, G., Bidard, F.-C., Curigliano, G., De Mattos-Arruda, L., Diehn, M., Italiano, A., Lindberg, J., Merker, J. D., Montagut, C., Normanno, N., Pantel, K., Pentheroudakis, G., Papat, S., Reis-Filho, J. S., Tie, J., Seoane, J., Tarazona, N., Yoshino, T., & Turner, N. C. (2022). ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. In *Annals of Oncology* (Vol. 33, Issue 8, pp. 750–768). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.520> IF: 50.5.
9. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой.
10. Саликова С.И., Карицкая Ю.О., Шамшева Е.В. Первичная инвалидность у женщин вследствие злокачественных новообразований молочной железы и некоторые аспекты реабилитации. Сборник материалов научно-практической конференции по актуальным проблемам медико-социальной экспертизы - Москва: Минтруд России, 2020. - 234 с.
11. Клинические рекомендации Минздрава для РМЖ. Электронный ресурс, дата обращения 30.12.2023 https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4.
12. Омс в москве. (б. д.). Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. Дата обращения: 26 январь 2024 г., <https://www.mgfoms.ru/>.
13. Curtis, C., Shah, S., Chin, SF. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 486, 346–352 (2012). doi:10.1038/nature10983. IF: 69.5.
14. Pereira, B., Chin, SF., Rueda, O. et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refine their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun* 7, 11479 (2016). doi:10.1038/ncomms11479. IF: 17.69.
15. Lambert, A., Salleron, J., Lion, M. et al. Comparison of Three Real-Time PCR Assays for the Detection of PIK3CA Somatic Mutations in Formalin-Fixed Paraffin Embedded Tissues of Patients with Breast Carcinomas. *Pathol. Oncol. Res.* 25, 1117–1123 (2019). doi:10.1007/s12253-018-0538-x. IF: 3.201.
16. Lipinski, K. A., Barber, L. J., Davies, M. N., Ashenden, M., Sottoriva, A., & Gerlinger, M. Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine. *Trends in cancer*, 2(1), 49–63. (2016). doi: 10.1016/j.trecan.2015.11.003. IF: 9.058.
17. Yates, L. R., Gerstung, M., Knappskog, S., Desmedt, C., Gundem, G., Van Loo, P., Aas, T., Alexandrov, L. B., Larsimont, D., Davies, H., Li, Y., Ju, Y. S., Ramakrishna, M., Haugland, H. K., Lilleng, P. K., Nik-Zainal, S., McLaren, S., Butler, A., Martin, S., Glodzik, D., ... Campbell, P. J. Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nature medicine*, 21(7), 751–759 (2015). doi:10.1038/nm.3886. IF: 87.24.
18. Rasti, A. R., Guimaraes-Young, A., Datko, F., Borges, V. F., Aisner, D. L., & Shagisultanova, E. PIK3CA Mutations Drive Therapeutic Resistance in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *JCO precision oncology*, 6, e2100370 (2022). doi:10.1200/PO.21.00370. IF: 5.479.
19. Bidard, F.-C., Kaklamani, V. G., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., Mouret-Reynier, M.-A., Sohn, J. H., Taylor, D., Harnden, K. K., Khong, H., Kocsis, J., Dalenc, F., Dillon, P. M., Babu, S., Waters, S., Deleu, I., García Sáenz, J. A., Bria, E., ... Bardia, A. (2022). Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD

- Trial. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 40, Issue 28, pp. 3246–3256). American Society of Clinical Oncology (ASCO). <https://doi.org/10.1200/jco.22.00338> IF: 50.739.
20. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J et al., Breast Cancer, Version 1.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Accessed 20 Jan 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
 21. Suppan, C., Graf, R., Jahn, S., Zhou, Q., Klocker, E. V., Bartsch, R., Terbuch, A., Kashofer, K., Regitnig, P., Lindenmann, J., Posch, F., Gerritsmann, H., Jost, P. J., Heitzer, E., Dandachi, N., & Balic, M. (2021). Sensitive and robust liquid biopsy-based detection of PIK3CA mutations in hormone-receptor-positive metastatic breast cancer patients. In *British Journal of Cancer* (Vol. 126, Issue 3, pp. 456–463). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01601-9> IF: 9.
 22. Venetis, K., Cursano, G., Pescia, C., D'Ercole, M., Porta, F. M., Blanco, M. C., Frascarelli, C., Ivanova, M., Guerini Rocco, E., & Fusco, N. (2023). Liquid biopsy: Cell-free DNA based analysis in breast cancer. In *The Journal of Liquid Biopsy* (Vol. 1, p. 100002). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jlb.2023.100002>.
 23. Suppan, C., Zhou, Q., Jahn, S., Graf, R., Klocker, E. V., Terbuch, A., Kashofer, K., Posch, F., Gerritsmann, H., Dandachi, N., Heitzer, E., & Balic, M. (2021). Abstract PS4-06: Comparison of liquid biopsy and tissue based detection of PIK3CA mutations in HR positive metastatic breast cancer patients. In *Cancer Research* (Vol. 81, Issue 4 Supplement, pp. PS4-06-PS4-06). American Association for Cancer Research (AACR). <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-ps4-06> IF: 12.701.
 24. Xu, B., Shan, G., Wu, Q., Li, W., Wang, H., Li, H., Yang, Y., Long, Q., & Zhao, P. (2020). Concordance of Genomic Alterations between Circulating Tumor DNA and Matched Tumor Tissue in Chinese Patients with Breast Cancer. In *Journal of Oncology* (Vol. 2020, pp. 1–8). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2020/4259293> IF: 4.5
 25. Winn, J. S., Hasse, Z., Slifker, M., Pei, J., Arisi-Fernandez, S. M., Talarchek, J. N., Obeid, E., Baldwin, D. A., Gong, Y., Ross, E., Cristofanilli, M., Alpaugh, R. K., & Fernandez, S. V. (2020). Genetic Variants Detected Using Cell-Free DNA from Blood and Tumor Samples in Patients with Inflammatory Breast Cancer. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 4, p. 1290). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21041290> IF: 6.208.

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 метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) свободной циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) для подтверждения доказательств его эффективности для анализа мутаций в гене PIK3CA.

Задачи:

1. Сравнить безопасность применения метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) и метода сравнения ПЦР в реальном времени.
2. Сравнить клиническую эффективность применения метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) и метода сравнения ПЦР в реальном времени.
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность применения метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) и метода сравнения ПЦР в реальном времени.

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. Исследование циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови является низкоинвазивным методом исследования генотипа опухоли. Такое исследование целесообразно в случае невозможности получения опухолевого материала, ограниченности его количества вследствие различных причин, недостаточном качестве материала для проведения молекулярно-генетического исследования (неправильная фиксация, хранение). Метод основан на исследовании биологических образцов (парафиновые блоки и кровь) и является безопасным для пациентов. Метод характеризуется высокими показателями специфичности и чувствительности и апробирован в клинических условиях и является безопасным при использовании.

Таким образом, анализ цоДНК для выявления опухолевых мутаций является признанной профессиональными сообществом подходом.

Возможность выявления мутаций в гене PIK3CA и высокая конкордантность метода подтверждается рядом работ последних лет [21-25].

12. Описание дизайна клинической апробации:

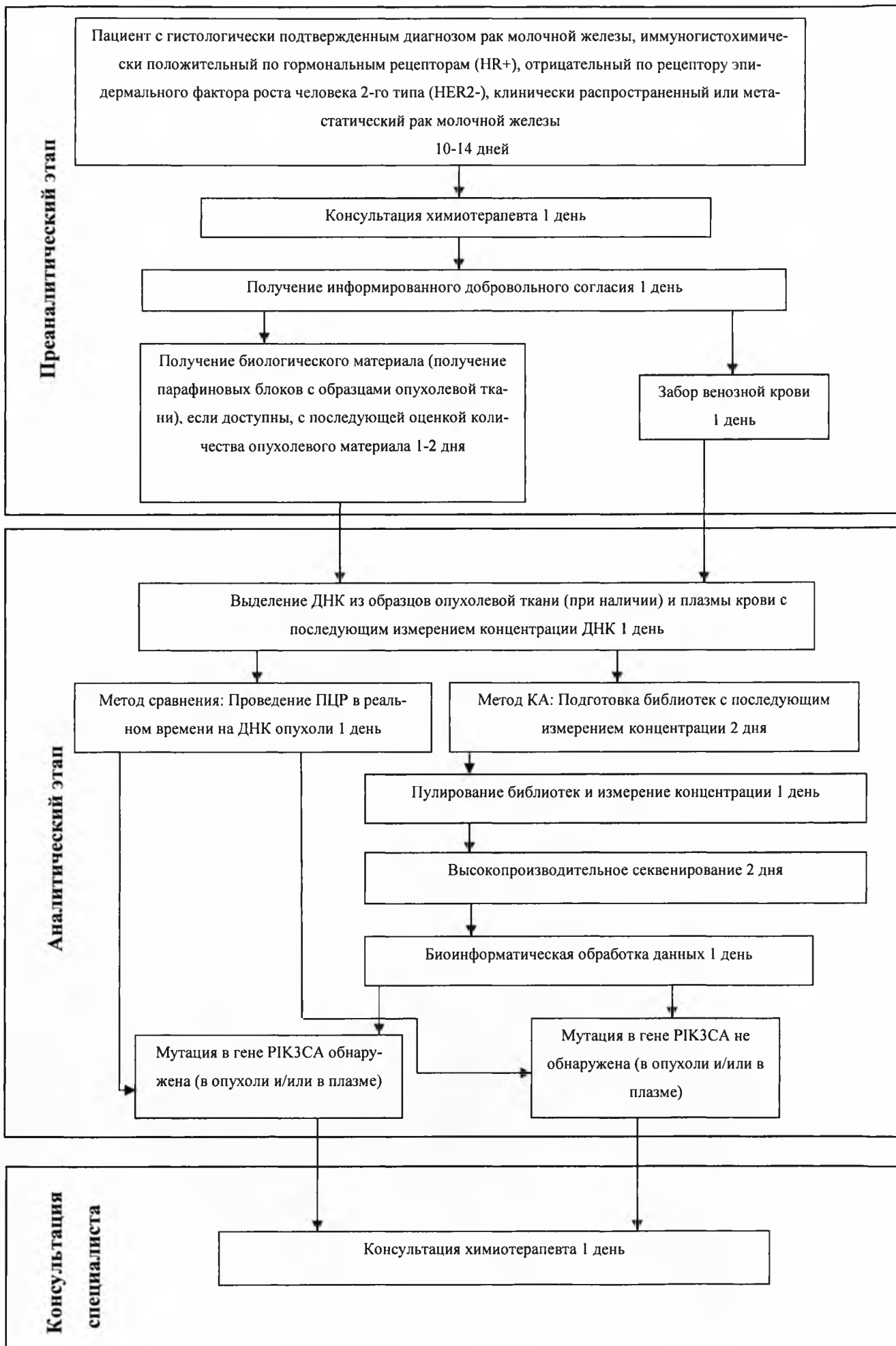
12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации

№	Параметр
1	Статус наличия мутации PIK3CA p.E542K
2	Статус наличия мутации PIK3CA p.E545K
3	Статус наличия мутации PIK3CA p.E545Q
4	Статус наличия мутации PIK3CA p.H1047L
5	Статус наличия мутации PIK3CA p. H1047R
6	Статус наличия достоверно онкогенной мутации PIK3CA, отличной от выше указанных

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, морфологическое исследование препарата опухолевой ткани, иммуногистохимическое исследование для определения рецепторного статуса (ER, PR) и экспрессии белка HER2/NEU, молекулярно-генетическую диагностику (включая этапы пробоподготовки, высокопроизводительное секвенирование, биоинформатической обработки результатов). Срок проведения исследования – 21-26 дней.



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Метод включает следующие этапы:

- Проведение консультации химиотерапевта пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рак молочной железы, иммуногистохимически положительный по гормональным рецепторам (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), клинически распространенный или метастатический рак молочной железы
- Патоморфологическое исследование гистологических препаратов для оценки количества опухолевого материала;
- Выделение ДНК из образцов биологического материала (при их наличии) и плазмы крови с последующим измерением концентрации выделенной ДНК;
- Проведение высокопроизводительного секвенирования: подготовка библиотек с последующим измерением концентрации, пулирование библиотек с последующим измерением концентрации полученного пула, постановка NGS, биоинформатическая обработка данных – метод КА
- Проведение ПЦР в реальном времени на ДНК опухолевой ткани – метод сравнения;
- Консультация химиотерапевта;
- 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 рак молочной железы, иммуногистохимически положительный по гормональным рецепторам (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), клинически распространенный или метастатический рак молочной железы, получение информированного согласия пациента, патоморфологическая оценка образцов биологического материала, забор крови, консультация химиотерапевта – 13-18 дней
2. Аналитический этап – выделение ДНК из биологического материала, исследование статуса гена PIK3CA и анализ результатов исследования – 7 дней;
3. Консультация специалиста - консультация врача-химиотерапевта по результатам диагностики – 1 день.

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 (наличие/отсутствие мутации в гене PIK3CA, клинические данные пациента, патоморфологические и иммуногистохимические характеристики опухоли, схема назначенной химиотерапии.

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

15. Критерии включения пациентов

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Пациенты со злокачественным новообразованием молочной железы
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C50
Пол пациентов	Пациенты женского и мужского 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
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту
3	Лица, страдающих психическими расстройствами
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста

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 (образцы с деградированной ДНК, концентрацией библиотек ниже 0,68 нг/мкл, покрытие ниже 500 прочтений, контаминация цоДНК геномной 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.

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 ве-	1	Получение мате-

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
		ны		риала для исследования
1.2	A08.30.046.	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (1 кусочек)	1	Оценка количества опухолевого материала
2. Аналитический этап				
2.1	A27.30.130	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном материале) методом секвенирования следующего поколения (NGS)	1	Определение статуса гена PIK3CA методом NGS (в плазме)
2.2	A27.30.130	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном материале) методом секвенирования следующего поколения (NGS)	0,4	Определение статуса гена PIK3CA методом NGS (в блоках)
3. Консультация специалистов				
3.1	B01.027.001.011	Прием (осмотр, консультация) врача специалиста первичный	1	Направление на исследование
3.2	B01.027.001.012	Прием (осмотр, консультация) врача специалиста повторный	1	Назначение терапии

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 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
1. Аналитический этап			
1.1	Набор реагентов для выделения ДНК человека из срезов с FFPE-блоков для диагностики in vitro (набор на 50 выделений) шт.	0,008	160
1.2	Набор реагентов для выделения свободно циркулирующей ДНК из плазмы крови (набор на 50 выделений), шт.	0,02	160
1.3	Набор реагентов и других связанных с ними материалов, предназначенный для использования в секвенаторе нуклеиновых кислот для генетического анализа клинического образца	1,4	160
1.4	Набор для количественного определения ДНК (0,2-100 нг) на 500 реакций	0,006	160
1.5	Реактив Орто-ксилол "чда", мл	1	160

1.6	Бинт марлевый	1	160
1.7	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 10 мкл, шт.	30	160
1.8	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 20 мкл, шт.	20	160
1.9	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 100 мкл, шт.	20	160
1.10	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 200 мкл, шт.	20	160
1.11	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 1000 мкл, шт.	25	160
1.12	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 0,6 мл, шт.	5	160
1.13	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 1,5 мл, шт.	5	160
1.14	Пробирки для сбора и хранения сцДНК	2	160
1.15	Перчатки смотровые (диагностические) одноразовые, нитриловые, неопудренные, нестерильные, текстурированные, размер M, шт.	6	160
1.16	Перчатки смотровые (диагностические) одноразовые, нитриловые, неопудренные, нестерильные, текстурированные, размер S, шт.	6	160
1.17	Изделия медицинские полимерные для лабораторных исследований in vitro, пробирки объемом 0,2 мл в стрипах по 8 штук с отдельно прикрепленными плоскими крышками, шт.	8	160
1.18	Пробирка полимерная коническая мерная с крышкой вместимостью 15 мл	1	160
1.19	Пробирки 50 мл, конические, 30×115 мм, с закручивающейся крышкой, стерильные, с юбкой	0,03	160
1.20	Планшет 96-луночный для ПЦР, шт.	0,03	160

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Наименование первичного критерия эффективности
Обнаружение мутаций PIK3CA с применением метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) (метод КА)

20. Перечень критериев дополнительной ценности

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Конкордантность результатов NGS исследования цОДНК плазмы с ДНК опухоли
2.	Оценка чувствительности и специфичности «жидкостной биопсии» (относительно NGS опухоли)

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

№	Показатель эффектив-	Методы оценки	Сроки оценки
---	----------------------	---------------	--------------

	ности		
1.	Частота встречаемости мутаций в гене PIK3CA в «жидкостной биопсии» более 20% от общего количества проанализированных образцов	Высокопроизводительное секвенирование	По мере накопления материала
2.	Конкордантность результатов NGS исследования цоДНК плазмы с ДНК опухоли.	Высокопроизводительное секвенирование	По мере накопления материала
3.	Оценка чувствительности и специфичности «жидкостной биопсии» (относительно NGS опухоли)	Высокопроизводительное секвенирование	По мере накопления материала

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

Сравнение диагностических тестов “NGS по FFPE-блоку” против “ПЦР по FFPE-блоку” проводится с помощью теста на эквивалентность для бинарного признака.

Конкордантность результатов диагностических тестов “NGS по FFPE-блоку” против “NGS по сцДНК плазмы крови” оценивается с помощью каппа статистики (каппа Козна).

Дополнительно оценивается чувствительность, специфичность и точность методик с использованием результатов NGS исследования FFPE-блока в качестве «золотого стандарта».

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

Для расчета размера выборки для оценки эквивалентности диагностических тестов “NGS по FFPE-блоку” против “ПЦР по FFPE-блоку” применены следующие критерии:

При ожидаемой частоте встречаемости мутаций PIK3CA 42% (для HR+/HER2-PMЖ) [Martínez-Sáez, O., Chic, N., Pascual, T., Adamo, B., Vidal, M., González-Farré, B., Sanfeliu, E., Schettini, F., Conte, B., Brasó-Maristany, F., Rodríguez, A., Martínez, D., Galván, P., Rodríguez, A. B., Martínez, A., Muñoz, M., & Prat, A. (2020). Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 22(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>], уровне значимости (альфа) - 0.05, уровне статистической мощности - 0.9, лимите эквивалентности 19%, необходимое число пациентов для установления эквивалентности диагностических тестов для бинарного признака (наличие или отсутствие мутации(й) PIK3CA), необходимо включить 147 пациентов [<https://www.sealedenvelope.com/power/binary-equivalence/>]. С учетом вероятного выбывания 8% пациентов (значение рассчитано на основании архивных данных), общее число составляет 160 пациентов.

Для расчета размера выборки для оценки конкордантности диагностических тестов “NGS по FFPE-блоку” против “NGS по цоДНК плазмы крови” применены следующие критерии:

С учетом ожидаемого значения каппа 0,9 и минимального допустимого уровня каппа 0,5 [Vollbrecht C, Hoffmann I, Lehmann A, et al. *Virchows Arch*. 2023;482(4):697-706], часто-

ты встречаемости анализируемого признака более 0,2, частоты выбывания пациентов 10%, уровня значимости (альфа) - 0.05, уровня статистической мощности - 0.8, необходимое количество пациентов для подтверждения конкордантности методов составит 63 человека [APA: Arifin, W. N. (2024). Sample size calculator (web). Retrieved from <http://wnarifin.github.io>].

С учетом размеров выборки и частоты выбывания пациентов, общее количество пациентов, включенных в протокол клинической апробации метода в 2024 - 2026 гг., составит 160 человек.

В 2024 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 30 человек, в 2025 г. - 65 человек, в 2026 г. - 65 человек.

IX. Объем финансовых затрат

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

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации осуществлен в соответствии с Методическими рекомендациями по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, утвержденными приказом Минздрава России от 13.08.2015 № 556.

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения)

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ, руб.	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.Преаналитический этап					
1.1	Взятие крови из периферической вены	600,00	1	600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
1.2	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (1 кусочек)	800,00	1	800,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
2.Аналитический этап					
2.1	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном материале) методом секвенирования следующего поколения (NGS)	35 000,00	1	35 000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
2.2	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном материале) методом секвенирования следующего поколения (NGS)	35 000,00	0,4	14 000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
3.Консультация специалистов					
3.1	Прием (осмотр, консультация) врача специалиста первичный (врач-химиотерапевт)	3 900,00	1	3 900,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
3.2	Прием (осмотр, консультация) врача специалиста повторный (врач-химиотерапевт)	2 200,00	1	2 200,00	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 FFPE-блоков для диагностики in vitro (набор на 50 выделений) шт.	21 650,00	0,008	173,20	Росздравнадзор
2	Набор реагентов для выделения свободно циркулирующей ДНК из плазмы крови (набор на 50 выделений), шт.	198 737,95	0,02	3 974,76	Росздравнадзор
3	Набор реагентов и других связанных с ними материалов, предназначенный для использования в секвенаторе нуклеиновых кислот для генетического анализа клинического образца	765,00	1,4	1 071,00	Росздравнадзор
4	Набор для количественного определения ДНК (0,2-100 нг) на 500 реакций	4 750,00	0,006	28,50	Росздравнадзор
5	Реактив Орто-ксилол "чда", мл	330,00	1	330,00	Росздравнадзор
6	Бинт марлевый	41,20	1	41,20	Росздравнадзор
7	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 10 мкл, шт.	17,77	30	532,98	Росздравнадзор
8	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 20 мкл, шт.	16,84	20	336,82	Росздравнадзор
9	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 100 мкл, шт.	17,49	20	349,82	Росздравнадзор
10	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 200 мкл, шт.	3,63	20	72,63	Росздравнадзор
11	Наконечники универсальные пластиковые в штативах с фильтром объемом до 1000 мкл, шт.	14,06	25	351,56	Росздравнадзор
12	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 0,6 мл, шт.	6,05	5	30,25	Росздравнадзор
13	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 1,5 мл, шт.	7,06	5	35,31	Росздравнадзор
14	Пробирки для сбора и хранения сцДНК	21,93	2	43,86	Росздравнадзор
15	Перчатки смотровые (диагностические) одноразовые, нитриловые, неопудренные, нестерильные, текстурированные, размер M, шт.	9,60	6	57,60	Росздравнадзор
16	Перчатки смотровые (диагностические) одноразовые, нитриловые, неопудренные, нестерильные, текстурированные, размер S, шт.	9,60	6	57,60	Росздравнадзор
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.	104,50	8	836,00	Росздравнадзор
18	Пробирка полимерная коническая мерная с крышкой вместимостью 15 мл	10,98	1	10,98	Росздравнадзор
19	Пробирки 50 мл, конические, 30×115 мм, с закручивающейся крышкой, стерильные, с юбкой	31,82	3	95,46	Росздравнадзор
20	Планшет 96-луночный для ПЦР, шт.	46 999,70	0,03	1 409,99	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	64,19
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	15,49
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)	43,59
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	21,80
Итого:	123,27

Год реализации протокола КА	Кол-во пациентов	Сумма, тыс. руб.
2024	30	3 698,10
2025	65	8 012,55
2026	65	8 012,55
Итого:	160	19 723,20

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



(Handwritten signature)
И.С. Стилиди

«28» февраля 2024 года

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	Иммуногистохимические характеристики опухоли (ER, PR, Her2/neu)	
10.1	статус наличия мутации PIK3CA p.E542K в плазме	Наличие Отсутствие
10.2	статус наличия мутации PIK3CA p.E545K в плазме	Наличие Отсутствие
10.3	статус наличия мутации PIK3CA p.E545Q в плазме	Наличие Отсутствие
10.4	статус наличия мутации PIK3CA p.H1047L в плазме	Наличие Отсутствие
10.5	статус наличия мутации PIK3CA p. H1047R в плазме	Наличие Отсутствие
10.6	статус наличия достоверно онкогенной мутации PIK3CA, отличной от вышеуказанных в плазме	Наличие Отсутствие
11.1	статус наличия мутации PIK3CA p.E542K в опухолевой ткани (если выполнялось исследование)	Наличие Отсутствие
11.2	статус наличия мутации PIK3CA p.E545K в опухолевой ткани (если выполнялось исследование)	Наличие Отсутствие

11.3	статус наличия мутации Р1К3СА р.Е545Q в опухолевой ткани (если выполнялось исследование)	Наличие Отсутствие
11.4	статус наличия мутации Р1К3СА р.Н1047L в опухолевой ткани (если выполнялось исследование)	Наличие Отсутствие
11.5	статус наличия мутации Р1К3СА р. Н1047R в опухолевой ткани (если выполнялось исследование)	Наличие Отсутствие
11.6	статус наличия достоверно онкогенной мутации Р1К3СА, отличной от выше указанных в опухолевой ткани (если выполнялось исследование)	Наличие Отсутствие
12	Мутационный статус Р1К3СА (плазма) (метод КА):	Дикий тип Мутантный
13	Мутационный статус Р1К3СА (FFPE-блок) (метод КА):	Дикий тип Мутантный
14	Мутационный статус Р1К3СА (FFPE-блок) (метод сравнения):	Дикий тип Мутантный
14	Схема лекарственной терапии	

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 «Высокопроизводительное секвенирование (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК)» 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



[Handwritten signature]
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 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)