

2016-12-9
Одобрено Эл
04.04.2016

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

Урюкович
Александр
Насен

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 радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mail@nmirc.ru 23-07
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Адьювантная внутривезикулярная химиотерапия с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	2016 – 50, 2017 – 50 Всего: 100

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 21 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 4 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Д. Каприн
(должность Ф.И.О., подпись)



"29" 02 2016 г.

Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № 9

Дата 29.02.2016

I. Паспортная часть

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

«Адьювантная внутривезикулярная химиотерапия с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря».

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

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284 Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3

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

Каприн Андрей Дмитриевич – член корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Костин Андрей Александрович – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Николай Владимирович Воробьев – к.м.н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена

Головащенко Максим Петрович – к.м.н., научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП) ассоциирован с высокой частотой возникновения рецидива и прогрессирования. Таким образом, поиск новых вариантов лечения является актуальным.

Предлагаемый метод повышает эффективность стандартного лечения больных НМИ РМП при сочетанном использовании низко-интенсивного лазерного излучения (НИЛИ) и внутривезикулярной химиотерапии (ВПХТ).

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

НМИ РМП характеризуется непрерывно прогрессирующим течением, частым рецидивированием. Так, рецидив наблюдается в 30 % случаев при наличии одиночной опухоли и достигает 90 % при мультифокальном поражении мочевого пузыря, причем множественные опухоли выявляют у 30 % больных. Прогрессирование опухоли и развитие мышечно-инвазивного РМП наблюдается в 15 % случаев при T_a и в 33 % - при T₁. В зависимости от размера опухоли, прогрессирование наблюдается в 10 % случаев при опухолях < 3 см и в 35 % при размере опухоли ≥ 3 см.

При лечении НМИ РМП успешно используется трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря. Однако вероятность возникновения рецидива после выполнения только ТУР достаточно высока и составляет более 50%, при этом примерно 60% рецидивов возникает в течение 1-го года наблюдения. Основными методами адъювантного лечения (профилактики) НМИ РМП являются ВПХТ и иммунотерапия вакциной БЦЖ, а также

физические факторы воздействия (ФДТ, электродиффузия, гипертермия, НИЛИ) позволяющие уменьшить частоту рецидивов в среднем на 20%. При такой комбинации, по мнению ряда авторов, может быть увеличена биодоступность опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим агентам. Так, например, в клинических исследованиях по оценке эффективности комбинированной терапии с применением физических факторов воздействия и митомицина у больных НМИ РМП после проведенного лечения (ТУР, внутривузырная химио- или иммунотерапия) за 2 года последующего наблюдения рецидивы заболевания отмечены только у 35% больных. Сочетание ВПХТ с гипертермией/электродиффузией также достоверно увеличивает эффективность терапии цитостатиками, снижая частоту рецидивов на 20-25%, по сравнению со стандартной химиотерапией.

Таким образом, внедрение данного протокола в клиническую практику является актуальным и перспективным направлением. Сочетанное применение ВПХТ и НИЛИ в адьювантном режиме 1 раз в неделю, в течение 6 недель, позволит снизить количество вероятных рецидивов, что существенным образом отразится на финансовых затратах при лечении больных рецидивным НМИ РМП.

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

На основе анализа экспериментальной работы, проведенной на модели животных, продемонстрирована эффективность и безопасность нового метода сочетанного использования ВПХТ и НИЛИ.

Впервые в Российской Федерации разработана и внедрена в клиническую практику методика ВПХТ с применением НИЛИ. Применение данного метода у больных НМИ РМП способствует более адекватному перераспределению химиопрепарата, при котором накопление больших количеств цитостатика происходит в опухолевой ткани.

При сравнении эффективности ВПХТ в стандартном режиме, а также в комбинации с НИЛИ отмечено увеличение безрецидивной выживаемости

более чем в два раза в группе сочетанного лечения.

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

Исследуемый метод предполагает следующие риски для пациентов, включенных в исследование:

1. Химический цистит – 10%
2. Простатит – 4%
3. Уретрит – 2%

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

1. М.П. Головащенко, И.Г. Русаков, В.И. Чиссов, Р.В. Ульянов, А.А. Теплов, Е.В. Филоненко, Г.Н. Ворожцов. Клинический опыт адьювантной фотодинамической терапии в лечение поверхностного рака мочевого пузыря. Сборник тезисов на международном конгрессе по фотодинамической терапии. Хорватия 2008, стр.89
2. А.А. Teplov, I.G. Rusakov, E.V. Filonenko, M.P. Golovashchenko, A.V. Pirogov, E.V. Pashkova, Y.Y. Andreeva. Adjuvant photodynamic therapy with Alasens in combination with intravesical chemotherapy with Mitomycin C in patients with superficial bladder cancer. A Materials of Deutsch-Russisches Onkologie-Symposium. Munchen 2010; p 43.
3. М.П. Головащенко, А.А. Теплов, Е.В. Филоненко, А.А. Понкратов. Фотохимиотерапия в лечении больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Материалы международного научно-образовательного форума «Онкохирургия 2010», ФМБА, Москва 2010г., стр.17
4. А.А. Teplov, I.G. Rusakov, E.V. Filonenko, M.P. Golovashchenko, A.V. Pirogov, E.V. Pashkova, Y.Y. Andreeva. Adjuvant photodynamic therapy with

Alasens in combination with intravesical chemotherapy with Mitomicin C in patients with superficial bladder cancer. Materials of 8th International Symposium Photodynamic Therapy and Photodiagnosis in Clinical Practice. Italy 2010; p 103.

5. И.Г. Русаков, Е.В. Филоненко, В.В. Соколов, А.А. Теплов, М.П. Головащенко. Способ лечения злокачественных опухолей мочевого пузыря. Патент на изобретение № 2405601 от 10 декабря 2010г., г. Москва

6. И.Г. Русаков, М.П. Головащенко. Риск-ассоциированная терапия мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Фарматека № 7(220), 2011, стр. 28-33. (ИФ – 0,921)

7. Alekseev B., Andreeva Y., Teplov A., Filonenko E., Golovashchenko M. Low level laser therapy and photo-dynamic therapy in combination with standard treatment can enhance survival in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Eur Urol Suppl 2012;11;e961. (ИФ – 13,938)

8. Б.Я. Алексеев, М.П. Головащенко, А.А. Теплов, Е.В. Филоненко, А.С. Калпинский. Ю.Ю. Андреева, А.А. Панкратов. Новый вариант комбинированного адьювантного лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Уральский медицинский журнал, № 03 (95) январь 2012, стр. 29-35 (ИФ – 0,316)

9. Б.Я. Алексеев, А.А. Теплов, Е.В. Филоненко, Ю.Ю. Андреева, А.В. Пирогов. Интенсификация внутривезикулярной химиотерапии с использованием физических факторов воздействия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Материалы конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения местно-распространенного и метастатического рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы». 6-7 апреля 2012 года. Клиническая онкоурология, №1, 2012, стр. 32

10. Alekseev B., Filonenko E., Chissov V., Golovashchenko M. Methods that lead to increasing mitomicyn C concentration in tumor tissue can enhance recurrence-free survival in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Urology 80 (supplement 3A), September 2012, p. 224. (ИФ – 13,938)

11. Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, Ю.Ю. Андреева, А.А. Панкратов. Комбинированное адъювантное лечение больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2013

12. Alekseev B., Vorobyev N., Kaprin A., Golovashchenko M. Low level laser therapy in combination with MMC in patients with non-muscle invasive bladder cancer: results of 3 years' follow up. Urology, Volume 82, 3 Supplement 1, September 2013: 50

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

По теме предлагаемого метода получен патент на изобретение – «Способ лечения злокачественных опухолей мочевого пузыря», № 2405601 от 10 декабря 2010г., г. Москва

В 2011 году защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Комбинированное адъювантное лечение больных немышечно – инвазивным раком мочевого пузыря». Автор – М.П. Головащенко.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель настоящего протокола: повысить эффективность лечения больных НМИ РМП при использовании современного и перспективного метода адъювантного лечения сочетающего НИЛИ и ВПХТ с митомицином.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Оценить эффективность предлагаемого метода комбинированного адъювантного лечения при использовании НИЛИ+ВПХТ у больных НМИ РМП на основании полученных данных безрецидивной выживаемости;

2. Оценить характер и частоту осложнений, общих и местных токсических реакций у больных НМИ РМП после проведенного

комбинированного адьювантного лечения на определенной выборке пациентов.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Полученные данные обладают достаточно высоким уровнем доказательности и степенью достоверности (2a и B соответственно).

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные параметры:

1. оценить эффективность разработанных методов комбинированного адьювантного лечения;
2. оценить характер и частоту осложнений, общих и местных токсических реакций у больных НМИ РМП после проведенного комбинированного адьювантного лечения.

Дополнительные параметры:

1. Количество антибиотиков и анальгетиков, применяемых после сеанса;
2. Сравнение эффективности стандартной химиотерапии и НИЛИ+ВПХТ.

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

Дизайн клинической апробации: рандомизированное проспективное клиническое исследование.

Группа I: больные НМИ РМП которым в адьювантном режиме планируется стандартная внутрипузырная химиотерапия.

Группа II: больные НМИ РМП которым в адьювантном режиме планируется стандартная внутрипузырная химиотерапия в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением.

Первый этап: обследование пациентов в амбулаторных условиях (УЗИ малого таза, ТРУЗИ, биопсия опухоли мочевого пузыря с гистологическим исследованием, рентгенография органов грудной клетки).

Второй этап: отбор больных после трансуретральной резекции с гистологически верифицированным первичным НМИ РМП умеренного риска рецидивирования и прогрессирования, которым показано в качестве профилактики проведение внутрипузырных инстилляций.

Третий этап: больные, которым показано адъювантное лечение, госпитализируются в отделение онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена, где проходят сбор анамнеза, физикальное обследование. Далее больным проводится сеанс НИЛИ с инстилляцией ВПХТ. Такие сеансы проводят 1 раз в 7 дней в течение 6 недель.

Четвертый этап: Динамическое наблюдение за пациентами после лечения по стандартной программе (цистоскопия и ТРУЗИ каждые 3 месяца).

Схема лечения:

Отбор больных НМИ РМП на основании данных: УЗИ, ТРУЗИ, цистоскопии

ТУР МП + немедленная однократная ВПХТ гистологической верификации послеоперационного

Низкий риск

Не включение

Промежуточный риск

6 еженедельных курсов адьювантной ВПХТ/НИЛИ+ВПХТ

Высокий риск

Не включение

НИЛИ (диффузно)
плотность энергии 1,6 Дж/см²,
длина волны 630 Нм,
мощность лазера 100 мВт,
время воздействия 11 мин

Обработка результатов лечения, анализ побочных эффектов и разработка методов профилактики

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению.

Всем больным на первом этапе лечения будет выполнена ТУР мочевого пузыря, с удалением всех опухолево-измененных участков слизистой. Далее, в ближайшие 6 часов после операции, будет выполнена немедленная однократная внутрипузырная инстилляционная митомицина. Последующие внутрипузырные инстилляционные будут выполнены согласно общепринятой методике через 7 дней после ТУР с интервалом 1 раз в неделю, общим количеством 6 курсов.

Сеанс НИЛИ начинается с введения в уретру анестетика с 2% лидокаином. Экспозиция составит 5-7 мин. Затем в полость мочевого пузыря введут цистоуретрофиброскоп. Емкость мочевого пузыря составляла 100мл (0,9% NaCl). Режимы НИЛИ: мощность лазера – 100мВт, плотность энергии – 1,6 Дж/см², время – 11 мин, общая энергия – 176 Дж.

По окончании облучения оптическое волокно будет удалено и мочевой пузырь опорожнен, фиброскоп оставлен в уретре. Через аспирационный канал будет введено 50мл раствора митомицина. Внутрипузырная экспозиция митомицина составит 1 час. Комбинированные сеансы НИЛИ+ВПХТ будут проходить один раз в неделю, в течение 6 недель.

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

У пациента на догоспитальном этапе подписывается согласие на проведение внутрипузырных инстилляций с использованием внутриполостного облучения низкоинтенсивным лазером, использование гистологического материала в научных целях (по необходимости). В условиях стационара выполняется сеанс адьювантной терапии с использованием НИЛИ и ВПХТ. Пребывание в стационаре 1 день:

обследование, осмотр анестезиологом (при необходимости). Проведение сеанса НИЛИ+ВПХТ в течение 15мин. Наблюдение за больным в течение 1 часа после инстилляции химиопрепарата. Далее наблюдение за больными по завершении всех 6 сеансов НИЛИ+ВПХТ: раз в три месяца цистоскопия и трансректальное УЗИ в течение первого года, затем каждые 6 месяцев до пяти лет.

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

- 1) *Ф.И.О. больного;*
- 2) *Данные исследования концентрации химиопрепарата в опухолевой ткани и неизменной слизистой;*
- 3) *Анамнестические данные;*
- 4) *Сопутствующие заболевания;*
- 5) *Данные обследования: цистоскопия, УЗИ, МРТ;*
- 6) *Данные биопсии и характеристика опухоли;*
- 7) *Данные гистологического исследования операционного материала.*
- 8) *Последующее наблюдение за больными: в течение первого года 1р x 3мес, далее 1р x 6 мес.*

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

13. Критерии включения больных:

1. Больные немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.
2. Ожидаемая продолжительность жизни более 5 лет.
3. Больные, которым запланировано проведение хирургического лечения.

Наименование лекарственного средства	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения
Левифлоксацин	500	3500	мг
Нолицин	400	4000	мг
Амоксициллин + Клавулоновая кислота	1250	8750	мг
Натрия хлорид 0,9% раствор	50	50	мл
Трамадол	50	50	мг
Кеторолак	30	120	мг
Митомицин	40	240	мг

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

перечень используемых биологических материалов – не применимо;

наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека – не применимо.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

1. Длительный период безрецидивной и опухолево-специфической выживаемости.
2. Частота побочных эффектов и осложнений

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Стоимость методики.
2. Исполнимость (возможность применения данной методики в различных медицинских учреждениях).
3. Быстрота выполнения.

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

Оценка эффективности предлагаемого метода проводится уже через 3 мес от момента окончания лечения. Ведение базы данных, включающей основную информацию о больных, проведенных манипуляциях и т.п. Сравнение эффективности стандартной ВПХТ и НИЛИ+ВПХТ в сопоставимых по параметрам группах больных.

Показатель эффективности	Метод оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Длительность сеанса НИЛИ+ВПХТ	минуты	15 мин	В течение сеанса
Ранние осложнения	наличие	отсутствие	В течение всего периода после сеанса
Частота развития химических циститов и уретритов	Клинические и лабораторные данные	отсутствие	В течение всего периода адъювантной терапии

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.

Данные в исследовании представлены как категориальными, так и числовыми величинами. Для изучения связей между категориальными показателями используются таблицы сопряженности признаков с критерием согласия хи-квадрат. Будут построены таблицы сопряженности для всех факторов с вероятностью выявления метастазов в лимфатических узлах. Затем среди них будут выбраны таблицы с уровнем доверия $p < 0.05$. Для анализа связи между парами показателей, представленных только числовыми величинами, будут использованы методы корреляционного анализа:

Наименование лекарственного средства	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения
Левифлоксацин	500	3500	мг
Нолицин	400	4000	мг
Амоксициллин + Клавулоновая кислота	1250	8750	мг
Натрия хлорид 0,9% раствор	50	50	мл
Трамадол	50	50	мг
Кеторолак	30	120	мг
Митомицин	40	240	мг

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

перечень используемых биологических материалов – не применимо;

наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека – не применимо.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

1. Длительный период безрецидивной и опухолево-специфической выживаемости.
2. Частота побочных эффектов и осложнений

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Стоимость методики.
2. Исполнимость (возможность применения данной методики в различных медицинских учреждениях).
3. Быстрота выполнения.

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

Оценка эффективности предлагаемого метода проводится уже через 3 мес от момента окончания лечения. Ведение базы данных, включающей основную информацию о больных, проведенных манипуляциях и т.п. Сравнение эффективности стандартной ВПХТ и НИЛИ+ВПХТ в сопоставимых по параметрам группах больных.

Показатель эффективности	Метод оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Длительность сеанса НИЛИ+ВПХТ	минуты	15 мин	В течение сеанса
Ранние осложнения	наличие	отсутствие	В течение всего периода после сеанса
Частота развития химических циститов и уретритов	Клинические и лабораторные данные	отсутствие	В течение всего периода адъювантной терапии

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.

Данные в исследовании представлены как категориальными, так и числовыми величинами. Для изучения связей между категориальными показателями используются таблицы сопряженности признаков с критерием согласия хи-квадрат. Будут построены таблицы сопряженности для всех факторов с вероятностью выявления метастазов в лимфатических узлах. Затем среди них будут выбраны таблицы с уровнем доверия $p < 0.05$. Для анализа связи между парами показателей, представленных только числовыми величинами, будут использованы методы корреляционного анализа:

линейная корреляция Пирсона, нелинейный коэффициент корреляции Спирмена и критерий Стьюдента.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода.

Планируется лечение и исследование гистологического материала 50 больных РМП в течение одного года, 3-5 больных за календарный месяц.

За 2016 год – 50 больных;

За 2017 год – 50 больных;

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для расчета устанавливаются следующие группы затрат:

1. Прямые затраты – нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы);

2. Общехозяйственные расходы – нормативные затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к нормативным затратам, непосредственно связанным с оказанием государственной услуги (выполнением работы).

1.1. В составе прямых затрат, непосредственно связанных с оказанием государственной услуги (выполнением работы), учитываются следующие группы затрат:

- нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда персонала, принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги (выполнении работы);

- нормативные затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания государственной услуги (выполнения работы);

- иные нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы).

1.2. Нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда определяются исходя из потребности в количестве персонала по категориям с учетом норм труда в человеко-часах в соответствии с действующей системой оплаты труда.

1.3. Нормативные затраты на пополнение материальных запасов включают в себя затраты на приобретение материальных запасов, непосредственно используемых для оказания государственной услуги (выполнения работы).

1.4. Иные нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы), определяются исходя из фактических объемов потребления услуг (работ) за прошлые годы.

2.1. В составе затрат на общехозяйственные нужды учитываются следующие подгруппы затрат:

- нормативные затраты на коммунальные услуги (за исключением нормативных затрат, отнесенных к нормативным затратам на содержание имущества;

- нормативные затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за учреждением на праве оперативного управления или приобретенным учреждением за счет средств, выделенных ему учредителем на приобретение такого имущества, а также недвижимого имущества, находящегося у учреждения на основании договора аренды, эксплуатируемого в процессе оказания государственных услуг (выполнения работ;

- нормативные затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за учреждением или приобретенным учреждением за счет средств, выделенных ему учредителем на приобретение такого имущества, непосредственно используемых для оказания государственной услуги (выполнения работы);

- нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы) (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги (выполнении работы);

- затраты на общехозяйственные нужды.

2.2. Нормативные затраты на коммунальные услуги определяются обособленно по видам энергетических ресурсов, исходя из фактических объемов потребления коммунальных услуг за прошлые годы с учетом изменений в составе используемого при оказании государственных услуг (выполнении работ) особо ценного движимого и недвижимого имущества:

- нормативные затраты на холодное водоснабжение и водоотведение;

- нормативные затраты на горячее водоснабжение;

- нормативные затраты на теплоснабжение - в размере 50 процентов общего объема затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей;

- нормативные затраты на электроснабжение - в размере 90 процентов общего объема затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей.

2.3. Нормативные затраты на содержание недвижимого имущества включают в себя следующие группы затрат:

- нормативные затраты на эксплуатацию системы охранной сигнализации и противопожарной безопасности;

- нормативные затраты на содержание прилегающих территорий в соответствии с утвержденными санитарными правилами и нормами;

- прочие нормативные затраты на содержание недвижимого имущества.

2.4. Нормативные затраты на содержание особо ценного движимого имущества включают в себя следующие группы затрат:

- нормативные затраты на техническое обслуживание и текущий ремонт объектов особо ценного движимого имущества;

- нормативные затраты на материальные запасы, потребляемые в рамках содержания особо ценного движимого имущества, не отнесенные к нормативным затратам, непосредственно связанным с оказанием государственной услуги;

- нормативные затраты на обязательное страхование гражданской ответственности владельцев транспортных средств;

- прочие нормативные затраты на содержание особо ценного движимого имущества.

2.5. Нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы) (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного медицинского и немедицинского персонала, не принимающего непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы), определяются, исходя из потребности в соответствующих подразделениях и работниках, с учетом норм труда, в соответствии с действующей системой оплаты труда.

При оказании нескольких государственных услуг (выполнении работ) распределение затрат на общехозяйственные нужды осуществляется пропорционально фонду оплаты труда персонала, непосредственно участвующего в оказании государственной услуги (выполнении работы).

25. Согласно предварительному расчету, норматив финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации в амбулаторных условиях составляет 150 604 рублей, который включает:

Наименование услуги	Кратность выполнения услуги
Перечень медицинских услуг:	
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
Консультация врача, научного сотрудника	1
Консультация анестезиолога-реаниматолога	1
Консилиум	1
Консультация руководителя отделения	1
Забор крови из периферической вены для исследований	2
Прием (осмотр, консультация) врача приемного	1

отделения	
Общий (клинический) анализ крови	2
Гемостазиограмма (развернутая), 5 показателей (АЧТВ, ПВ+МНО, ТВ, ФГ, РФМК)	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический (билирубин общий, общий белок, АЛТ, АСТ, глюкоза, мочеви́на, креатинин, щелочная фосфатаза, калий, натрий)	1
Исследование уровня альбумина в крови	1
Исследование уровня амилазы в крови	1
Суточный гликемический профиль	1
Анализ мочи общий	1
Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 1 и virus HIV 2	1
Определение антигена HBsAgHepatitis B virus	1
Определение антител класса G (IgG) к Hepatitis C virus	1
Определение антител к Treponemapallidumсуммарная	1
Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус-принадлежности на плоскости	1
Дуплексноеангиосканирование сосудов нижних конечностей (две конечности)	1
Койко-день (с размещением в 3,4х-местной палате стационара) с питанием	4
ЭКГ стандартная	1
Расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ данных	1
Внутримышечное введение	4
Внутривенное введение	4
Капельное внутривенное введение	1
Трансуретральная резекция мочевого пузыря (15 445 руб)	1
Интраоперационное использование низкоинтенсивных физических факторов	1
Полное изготовление препаратов и исследование операционного материала (от 10 до 20 кусочков)	1
Лечение с использованием низкоинтенсивных физических факторов (1 сеанс)	6
Койко-день в дневном стационаре	6
Инстиляция мочевого пузыря	7
Анализ материала, статистическая обработка материала, написание отчета (2 сотрудника)	1

Перечень используемых лекарственных препаратов:	
Левифлоксацин 3500 мг	1
Нолицин 4000 мг	1
Амоксициллин + Клавулоновая кислота 8750 мг	1
Натрия хлорид 0,9% раствор 50мг	1
Трамадол 50мг	1
Кеторолак 120мг	1
Митомидин 240мг (44 881 руб)	1

**Расчет стоимости 1 пациента по протоколу
клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и
реабилитации**

Наименование расходов	Сумма (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	42 201,00
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	77 538,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	30 865,00

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	8440,00
Итого:	150 604,00

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

Год	Количество пациентов	Итоговая сумма (руб.)
2016	50	7 530 200,00
2017	50	7 530 200,00
Всего	100	15 060 400,00

Генеральный директор
ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Член-корр. РАН, профессор



А.Д. Каприн

Индивидуальная регистрационная карта пациента:

Пациент соответствует критериям включения/исключения

Да Нет

Дата подписания информированного согласия:

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

день месяц год

ВИЗИТ ВКЛЮЧЕНИЯ

Дата визита:

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

день месяц год

Демографические данные:

Дата рождения: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

день месяц год

Пол: Муж Жен Раса: Европейская Монголоидная Другая _____

Вес: |_|_|_|_| кг Рост: |_|_|_|_| см

Функциональный статус по ECOG _____

Онкологический статус:

Имеется морфологическое подтверждение диагноза:

Нет Да

Симптомы, связанные с заболеванием

Боль

Лихорадка

Нарушение

Общая слабость

мочеиспускания

Снижение массы

Другое

тела

Стадирование по TNM T ___ N ___ M ___

Наибольший диаметр первичной опухоли |_|_|_|_| мм

Дифференцировка опухоли (по Глиссону): _____

Локализация метастазов: _____

Перенесенные и сопутствующие заболевания, операции:

Клинически значимые хронические заболевания, присутствующие на момент включения в наблюдение

- Артериальная гипертензия Сахарный диабет Сердечная недостаточность Стенокардия
- Другое _____

Клинически значимые перенесенные состояния и вмешательства

- Инфаркт миокарда ОНМК Другое _____

Лабораторные показатели

	Показатель	Единицы измерения	Норма/отклонение
ПСА крови		нг/мл	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Гемоглобин		<input type="radio"/> г/дл <input type="radio"/> г/л <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Нейтрофилы		<input type="radio"/> 1000/мм ³ <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Тромбоциты		<input type="radio"/> 1000/мм ³ <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Креатинин плазмы		<input type="radio"/> мг/дл <input type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> другие _____	
Общий билирубин		<input type="radio"/> мг/дл <input type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> другие _____	
АЛТ		<input type="radio"/> МЕ/л <input type="radio"/> другие _____	
АСТ		<input type="radio"/> МЕ/л <input type="radio"/> другие _____	

____ / ____ / ____

Дата

Подпись Исследователя

ФИО Исследователя

ВИЗИТ НАБЛЮДЕНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ N ____

Дата визита: | | | | | | | | | |

 день месяц год

Онкологический статус:

Стадирование по TNM T ____ N ____ M ____

Намерения врача:

Изменение намерений врача

Нет

Да

→ Операбельность пациента

Неоперабельный

Операбельный

 → Планируемый оперативный доступ _____

 → Планируемый объем операции _____

→ Причина изменений намерений: _____

____ / ____ / _____

Дата

Подпись Исследователя

ФИО Исследователя

ВИЗИТЫ ОЦЕНКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Дата визита: / /

Функциональный статус по ECOG _____

Лабораторные показатели

(Осмотр и обследование пациента должны проводиться в соответствии с обычной практикой, дополнительных процедур не предусмотрено.)

	Показатель	Единицы измерения	Норма/отклонение
ПСА общ. крови		нг/мл	
Гемоглобин		<input type="radio"/> г/дл <input type="radio"/> г/л <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Нейтрофилы		<input type="radio"/> 1000/мм ³ <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Тромбоциты		<input type="radio"/> 1000/мм ³ <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Креатинин плазмы		<input type="radio"/> мг/дл <input type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> другие _____	
Общий билирубин		<input type="radio"/> мг/дл <input type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> другие _____	
АЛТ		<input type="radio"/> МЕ/л <input type="radio"/> другие _____	
АСТ		<input type="radio"/> МЕ/л <input type="radio"/> другие _____	

ТРУЗИ: _____

____ / ____ / _____

Дата

Подпись Исследователя

ФИО Исследователя

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической апробации № 9 «Адьювантная внутривпузырная химиотерапия с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Генеральный директор
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России



А.Д. Каприн

линейная корреляция Пирсона, нелинейный коэффициент корреляции Спирмена и критерий Стьюдента.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода.

Планируется лечение и исследование гистологического материала 50 больных РМШ в течение одного года, 3-5 больных за календарный месяц.

За 2016 год – 50 больных;

За 2017 год – 50 больных;