

2016-30-51

**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 «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	115478, г. Москва, Каширское шоссе д.23
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8-499-324-16-44 clingen@mail.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом раке молочной железы и раке яичников
5	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	Необходимое количество пациентов 1000: 330 пациентов в 2016 году 340 пациентов в 2017 году 330 пациентов в 2018 году

Приложение:

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

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
академик РАН, проф., д.м.н.



Давыдов М.И.

(подпись)

М.И. Давыдов

2016 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный номер _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом раке молочной железы и раке яичников.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115478 г., Москва, Каширское шоссе д. 23.

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

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России», академик М.И. Давыдов, заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» д.м.н. Любченко Людмила Николаевна.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация:

Предлагаемый метод включает диагностику герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* в образцах ДНК, полученной из лимфоцитов периферической крови и опухолевой ткани под контролем патоморфолога с целью расчета риска развития злокачественных новообразований, в т.ч. вторых первичных опухолей, ранней диагностики, оптимизации лечения, профилактики, планирования семьи и прогноза здоровья потомства. Организационная модель медико-генетического консультирования для выявления наследственных форм рака молочной железы и/или рака яичников с использованием высокотехнологичных диагностических методов является необходимым этапом онкологической помощи, определяющим стратегию и тактику ведения пациентов с патологическим генотипом, включая выполнение профилактических овариэктоми и мастэктомий.

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

РМЖ на сегодняшний день – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, ежегодно выявляется около 1,7 млн случаев (GloboCAN, 2014). Среди женского населения в структуре онкологической заболеваемости РМЖ занимает первое место в большинстве экономически развитых стран. В РФ в 2014 г. зарегистрированы 65678 новых больных РМЖ, эта онкологическая патология занимает лидирующее положение как в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения (21,2%).

РЯ занимает девятое место среди всех злокачественных новообразований у женского населения РФ (4,6%), в 2014 г. зарегистрированы 13634 новых больных.

За последние десятилетия во всем мире и в РФ отмечена отчетливая тенденция к росту заболеваемости РМЖ и РЯ. С целью снижения этих показателей необходимо внедрение в клиническую практику инновационных высокотехнологичных методов ранней, в том числе доклинической, диагностики, разработка индивидуальных лечебных и профилактических подходов с учётом генетических факторов риска. На сегодняшний день исходная стадия РМЖ или РЯ является определяющей для прогноза течения заболевания: чем позже ставится диагноз, тем выше стоимость лечения и ниже его эффективность. Согласно данным ВОЗ по РМЖ, при I стадии 5-летний срок переживают 90–95% больных; при IV – менее 10%. При РЯ 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 70–80% и только 15% – при IV.

Генетическая предрасположенность является одним из основных факторов риска развития РМЖ и РЯ. Наследственные формы этих онкологических заболеваний характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью, более ранним (по сравнению со спорадическими формами) возрастом манифестации, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью.

Критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ и РЯ являются наличие в семье двух и более родственников I–II степени родства, больных РМЖ и/или РЯ, ранний (до 50 лет) возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение, первично-множественные опухоли у пациента или его родственников, синдромальная патология (синдром Ли-Фраумени, синдром Линча и другие).

Роль мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в развитии наследственных форм РМЖ и РЯ является основной: по данным многочисленных исследований ими обусловлены 20–50% наследственных форм РМЖ и 90–95% РЯ у женщин, 4–40% РМЖ у мужчин. Наследственные формы РМЖ и РЯ могут быть связаны также с мутациями в генах *MLH1*, *MSH2*, *TP53*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *NBN*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD50*, *BLM*, *FGFR2*, носительство которых определяется при проведении молекулярно-генетического дифференциального поиска.

В большинстве национальных руководств ранний (до 35–45 лет) индивидуальный возраст манифестации РМЖ, двусторонний РМЖ или РЯ в любом возрасте считаются достаточными показаниями для генетического тестирования.

В группах высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ в первую очередь проводится скрининг с целью выявления частых (повторяющихся) мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, если таковые присутствуют в исследуемой популяции. Эта процедура крайне важна, обоснована с медицинской и экономической точек зрения.

Учитывая распространенность мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в РФ, генетическое тестирование на наличие единственной мутации (5382insC в гене *BRCA1*) позволит выявить около 70% носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* среди больных РМЖ и около 60% – среди больных РЯ. Использование диагностической панели, включающей восемь мутаций (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (C61G), 2080delA в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*), позволит обнаружить около 80% носителей мутаций в этих генах. Проведение тестирования в данном объеме является целесообразным, учитывая его невысокую стоимость и доступность во многих специализированных клинико-диагностических лабораториях, использующих стандартное, зарегистрированное в МЗ РФ оборудование и реагенты как зарубежного, так и отечественного производства.

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

Исследования, посвящённые изучению частот встречаемости мутаций в различных генах предрасположенности и оценке ассоциированных рисков, проводятся, как правило, на преднамеренных выборках больных РМЖ/РЯ. В то время как именно широкомасштабный скрининг неотобранных групп больных позволяет выявить

большинство носителей мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*, оптимизировать программу лечения, профилактики и наблюдения этих больных. Разработанная диагностическая панель, включающая распространённые в российской популяции мутации в генах предрасположенности, ассоциированные с высоким риском развития РМЖ и/или РЯ, должна быть апробирована для последующего внедрения и широкого использования в научно-практических учреждениях онкологического и общетерапевтического профиля.

Секвенирование кодирующей последовательности генов, вовлеченных в канцерогенез РМЖ и/или РЯ, являющееся «золотым стандартом» ДНК-диагностики, позволяет повысить эффективность молекулярно-генетического скрининга в высокогетерогенных популяциях, в том числе в Российской Федерации.

Современные тенденции персонализированной медицины диктуют необходимость молекулярного профилирования образцов опухолевой ткани молочной железы и/или яичников с целью выявления соматических мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и оптимизации лечебной тактики.

Предлагаемая апробация представляет собой комплексное молекулярно-генетическое обследование пациентов страдающих РМЖ и/или РЯ для индивидуализации диагностики, лечения и профилактики с целью снижения заболеваемости и смертности.

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

Единственным противопоказанием к проведению медико-генетического консультирования и последующего генетического тестирования является отказ пациента.

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. Л.Н. Любченко Генетическое тестирование при наследственном раке молочной железы. Практическая онкология Т.15, №3, 2014, 107-117.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2015.

3. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С., Крохина О.В., Семьянихина А.В., Петровский А.В., Жукова Л.Г., Мещеряков А.А., Жордания К.И., Соболевский В.А., Воронников И.К., Трофимов Д.Ю., Любченко Л.Н. Результаты генетического скрининга герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных раком молочной железы и больных раком яичников в российской популяции. Онкогинекология. 2015, №3, стр.34-40.

4. Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю., Л.Н. Любченко. Обоснование состава диагностической панели для генетического скрининга больных раком молочной железы и/или раком яичников: спектр частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в российской популяции. Медицинская генетика, 2013, т.12, №7, с.26-31.

5. Любченко Л.Н., Батенева Е.И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников // Пособие для врачей. - М. - 2014.

6. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая Онкология 2010; 11(4): 258-66.

7. van der Groep P., van der Wall E., van Diest P.J. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol (Dordr). 2011 Apr;34(2):71-88.

8. Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L., et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. Mol Oncol. 2009 Apr;3(2):97-137.

9. Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 6): 93-8.

10. Narod S.A., Foulkes W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – V. 4. – P. 665–676.

11. Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jun;17(6):722-31.

12. Prat J., Ribe A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer// *Hum. Pathol.* - 2005. - V.36. - P. 861– 870.

13. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-33.

14. Breast Cancer Information Core (BIC), web: <http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/>.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Целью клинической апробации является внедрение в клиническую практику высокотехнологичных методов молекулярно-генетической диагностики, повышение эффективности медико-генетического консультирования, оптимизация диагностической, лечебной и профилактической помощи пациентам, страдающим раком молочной железы и/или раком яичников.

Для реализации поставленной цели необходимо выполнение следующих задач:

1. Проведение медико-генетического консультирования пациентов, страдающих РМЖ и/или РЯ и их родственников;
2. Создание банка образцов биологического материала больных РМЖ и/или РЯ (кровь, парафиновые блоки, ДНК);
3. Создание клиничко-генетического регистра больных РМЖ и/или РЯ;
4. Генотипирование образцов крови больных РМЖ и/или РЯ;
5. Генотипирование образцов опухолевой ткани больных РМЖ и/или РЯ;
6. Биоинформатический, статистический анализ результатов генотипирования;
7. Разработка алгоритма проведения молекулярно-генетической диагностики для выявления наследственной предрасположенности к развитию РМЖ и/или РЯ и определения *BRCA*-статуса;
8. Оценка эффективности молекулярно-генетического скрининга у больных РМЖ и/или РЯ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В клинической апробации будут использованы молекулярно-генетические тесты и методы, применяемые в клиничко-диагностической практике для определения герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2*. Все применяемые методы характеризуются высокими показателями специфичности и чувствительности и апробированы в клинических условиях и являются безопасными при использовании. Молекулярные характеристики РМЖ и/или РЯ (наличие/отсутствие герминальных и

соматических мутаций) имеют статистически доказанное прогностическое значение на основании международных баз данных: OMIM, GWAS, BIC, COSMIC и др.

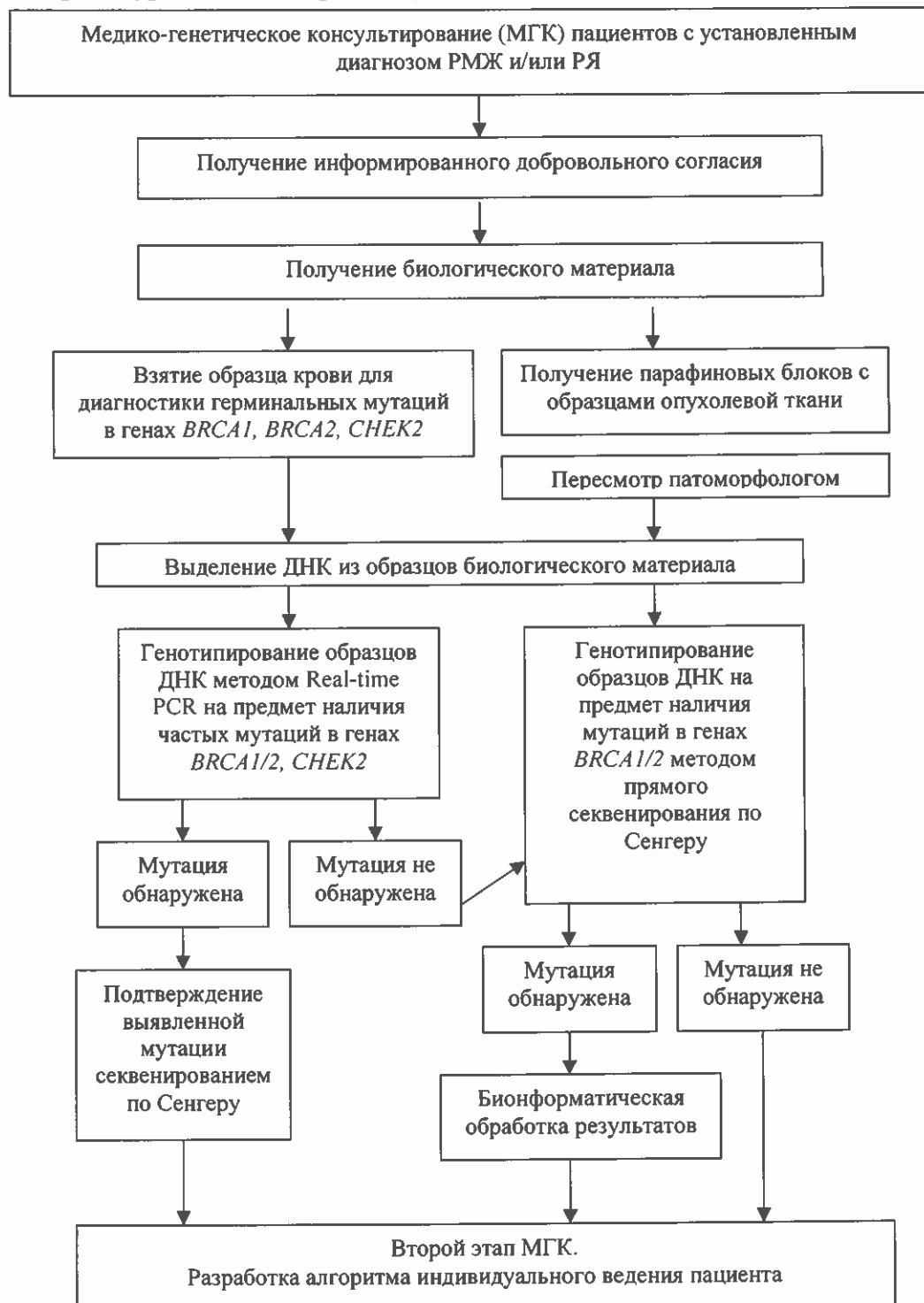
12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:

- наличие/отсутствие герминальных мутаций в генах , *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK 2*;
- наличие/отсутствие соматических мутаций в генах , *BRCA1*, *BRCA2*.

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



12.3 Описание апробируемого метода.

Метод включает следующие этапы:

- Медико-генетическое консультирование;
- Получение биологического материала (забор крови, анализ и маркировка парафиновых блоков);
- Выделение ДНК из образцов биологического материала;
- Генотипирование образцов ДНК методом Real-time PCR на предмет наличия частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*;
- Генотипирование образцов ДНК методом прямого секвенирования на предмет наличия герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2*;
- Биоинформатический, статистический и аналитический анализ результатов генотипирования;
- Второй этап медико-генетического консультирования, разработка алгоритма индивидуального ведения пациента.

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

Амбулаторный этап:

1. Медико-генетическое консультирование и сдача образца периферической крови;
2. Патоморфологический анализ образцов биологического материала (опухолевый материал);
3. Молекулярно-генетическая диагностика и анализ результатов;
4. Консультация врача-генетика по результатам генотипирования.

Дальнейшее наблюдение осуществляется согласно разработанному индивидуальному алгоритму с проведением клинического осмотра пациентов, использованием клиничко-лабораторных диагностических методов исследования.

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.

В индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода будут учтены: семейный анамнез, результаты генотипирования пациента (наличие/отсутствие герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*), патоморфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики опухоли (наличие/отсутствие соматических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*).

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

13. Критерии включения пациентов.

В рамках рассматриваемого протокола медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика могут быть предложены всем пациентам, страдающим РМЖ и/или РЯ, удовлетворяющим одному или нескольким критериям:

1. Онкологически отягощенный семейный анамнез (два и более случаев РМЖ/РЯ в семье

у родственников I–II степени родства, РМЖ в возрасте < 50 лет, РЯ в любом возрасте, двусторонний РМЖ, первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН), РМЖ у мужчин);

2. Личный анамнез:

- 1) РМЖ в возрасте < 50 лет.
- 2) Двусторонний (синхронный, метахронный) РМЖ.
- 3) ПМЗН, в том числе – сочетание РМЖ и РЯ.
- 4) Морфологические особенности: трижды негативный и медулярный РМЖ.
- 5) РЯ, рак фаллопиевых труб, первичный перитонеальный рак в любом возрасте.
- 6) РМЖ у мужчин.

14. Критерии не включения пациентов.

Отказ от молекулярно-генетического тестирования.

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

Непригодные для молекулярно-генетической диагностики образцы ДНК (образцы с деградированной ДНК).

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации - амбулаторная.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Осуществление амбулаторной, плановой стационарной медицинской помощи в рамках клинической апробации по онкологии (перечень прилагается. Приложение 1).

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; названия медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; иное.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

Параметры эффективности:

- Ранняя (доклиническая) диагностика злокачественных новообразований (РМЖ, контралатеральный РМЖ, рак яичников и др. первичных опухолей)
- Оценка общей и безрецидивной выживаемости у пациентов носителей мутаций
- Оценка эффективности профилактической мастэктомии
- Оценка эффективности профилактической овариэктомии

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

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

Оценка эффективности комплексного молекулярно-генетического скрининга будет определяться частотой и спектром герминальных и соматических мутаций, являющихся прогностическими молекулярными маркерами для расчета риска развития вторых первичных опухолей (в т.ч. контрлатерального РМЖ), и прогнозирования течения болезни.

VIII. Статистика

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

Данные описательной статистики, представлены в виде $M \pm a$, где M - среднее арифметическое, a - стандартное отклонение. При этом количественные показатели проверяются на нормальность распределения визуально при помощи гистограмм. Для сравнения образцов при нормальном распределении данных используются критерий Стьюдента для парных выборок и U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона в качестве его непараметрического аналога. Для межгруппового сравнения в первом случае применяется критерий Стьюдента для независимых выборок, а во втором - U-критерий. Для сравнения качественных показателей используется χ^2 критерий Пирсона и тест Фишера. Уровень значимости различий принят равным 0,05 и менее. Во всех случаях используют двусторонние критерии. При корреляционном анализе используется ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для многофакторного анализа выполняется бинарная логистическая регрессия. Для оценки специфичности и чувствительности метода используется КОС-анализ.

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

Общее количество пациентов, включенных в протокол клинической апробации метода, в 2016 - 2018 гг. составит 1000 человек.

В 2016 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 330 человек, в 2017 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 340 человек, в 2018 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 330 человек.

IX Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту при выполнении государственного задания, и затрат на общехозяйственные нужды, которые

невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

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

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

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

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
- затраты на приобретение услуг связи;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

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

- **Нормативный** – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.
- **Структурный** – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда

персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

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

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

Наименование затрат		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	113 381,16
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	177 180,61
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
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)	40 411,41
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	27 996,23
Итого		330 973,18

Таблица 2. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2016, 2017, 2018гг.

Количество пациентов	Сумма (руб)
2016 год (330 пациентов)	109 221 149,4
2017 год (340 пациентов)	112 530 881,2
2018 год (330 пациентов)	109 221 149,4
Всего: 1000 пациентов	330 973 180,0

Медицинская помощь в рамках клинической апробации оказывается амбулаторно.

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, проф., д.м.н.



Давыдов М.И.

(подпись)

« 9 » 02 2016 г.

Приложение 1. Перечень медицинских услуг (вмешательств) в рамках клинической апробации метода «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и sporadическом раке молочной железы и раке яичников».

Код услуги	Наименование услуги	Усредненная кратность применения
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1
B01.006.001	Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	1
B01.006.002	Прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный	2
A.08.20.003	Морфологическое исследование препарата ткани молочной железы	3
A.08.20.005	Морфологическое исследование препарата ткани молочной яичника	3
A.08.20.006	Морфологическое исследование препарата ткани маточной трубы	3
A.08.20.008	Морфологическое исследование препарата ткани удаленного новообразования женских половых органов	3
B01.006.06	ДНК-диагностика герминальных мутаций при раке молочной железы: исследование мутаций в генах <i>BRCA1/BRCA2/CHEK2</i> , секвенирование	2
B01.006.07	ДНК-диагностика при раке молочной железы: исследование кодирующих экзонов гена <i>BRCA1</i> на наличие мутаций	2
B01.006.08	ДНК-диагностика при раке молочной железы: исследование кодирующих экзонов гена <i>BRCA2</i> на наличие мутаций	2
B01.006.10	ДНК-диагностика герминальных мутаций при раке яичников: исследование мутаций в генах <i>BRCA1/BRCA2/CHEK2</i> , секвенирование	2
B01.006.11	ДНК-диагностика при раке яичников: исследование кодирующих экзонов гена <i>BRCA1</i> на наличие мутаций	2
B01.006.12	ДНК-диагностика при раке яичников: исследование кодирующих экзонов гена <i>BRCA2</i> на наличие мутаций	2

Приложение 2. Перечень реактивов для молекулярно-генетических исследований в рамках клинической апробации метода «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом раке молочной железы и раке яичников».

№ п/п	Наименование расходного материала	Кол-во для 1 пациента (шт.)
1	Пробирки 0,2 мл в стрипах по 8 штук	100
2	Крышки к пробиркам в стрипах по 8 штук, плоская крышка	100
3	Набор реагентов для секвенирования ДНК – быстрый старт	0,1
4	Капиллярный блок для секвенатора	0,05
5	Гель для капиллярного электрофореза	0,5
6	Буфер для разделения	0,3
7	Микропланшеты для ПЦР 96 лунок	0,2
8	Плашки для буфера	0,2
9	Ni-Di формаamid для растворения образцов перед их нанесением для электрокинетической инъекции	0,02
10	Набор для детекции мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> методом Real-time PCR	0,06
11	Набор для детекции мутаций в гене <i>CHEK2</i> методом Real-time PCR	0,06
12	Набор реагентов для определения мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> , <i>CHEK2</i> методом гибридизации на биологическом микрочипе	0,04
13	Набор реагентов для автоматического выделения тотальной ДНК	2
14	Набор реагентов для автоматического выделения тотальной ДНК – большой объем	2
15	Набор для очистки ДНК из геля и реакционных смесей	0,5
16	Маркер длин ДНК	0,02
17	Агароза	0,05
18	Трис-ацетатный электродный (ТАЕ) буфер (50X)	0,05
19	Этидий бромид	0,05
20	Смесь солей dATP, dCTP, dGTP и dTTP	0,02
21	HotTaq полимераза, 5 ед./мкл, 1 мл буфера без Mg ²⁺ и 1 мл 25 mM MgCl ₂	0,02
22	Набор реагентов для выделения тотальной ДНК на колонках	0,05
23	Изопропиловый спирт, осч	0,04
24	Растворитель №2	0,2
25	Набор лабораторных реагентов для выделения ДНК из фиксированных тканей	0,04
26	Пробирки тонкостенные, на 0,5 мл	5

27	Набор для количественного определения ДНК	0,01
28	Набор для количественного определения ДНК, высокая чувствительность	0,01
29	Наконечники универсальные для дозаторов с фильтром объемом 0,1-10 мкл (длина 4,5 см)	1
30	Наконечники универсальные для дозаторов с фильтром объемом 100 мкл	2
31	Наконечники универсальные для дозаторов с фильтром объемом 200 мкл	2
32	Наконечники универсальные для дозаторов с фильтром объемом 1000 мкл	2
33	Тонкостенные пробирки для ПЦР с плоской крышкой объемом 0,2 мл	50
34	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 0,6 мл	20
35	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 1,5 мл	10
36	Библиотека олигонуклеотидных одноцепочных ДНК-зондов для направленного отбора нуклеотидных последовательностей из генома человека	0,002
37	Набор для гибридизации и промывания для ДНК-чипов	0,002
38	Небулизаторы для быстрого приготовления библиотеки	0,005
39	Набор с реагентами/адаптерами для быстрого приготовления библиотеки	0,005
40	Реагенты для эмПЦР лигированных библиотек	0,007
41	Реагенты и ферменты для секвенирования	0,005
42	Набор с пикотитровальной пластиной	0,005
43	Система для высокоточного ПЦР с горячим стартом с дНТФ	0,002
44	Краситель для плавления высокого разрешения	0,13
45	Плашки для ПЦР на 96-лунок (универсальные, с полуюбкой, слегка матовые, низкий профиль/белые)	1
46	Пробирки объемом 0,2 мл в стрипах по 8 штук (низкий профиль, слегка матовые, белые)	2
47	Крышки к пробиркам в стрипах по 8 штук (плоские, широкая оптическая область, бесцветные)	2
48	Пленки для ПЦР плашек полимерные (Real time PCR, ультрапрозрачные, термостойкие, клейкие)	1

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом раке молочной железы и раке яичников».

№ 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 опухолевого процесса	
8	Семейный анамнез	Не отягощен Отягощен: степень родства, локализация опухолевого процесса, возраст манифестации заболевания
9	Наличие ПМЗН	Да: Локализация Нет
10	Наличие родственников с установленными герминальными мутациями в генах <i>BRCA1/2</i> , <i>CHEK2</i>	Да: Номенклатура мутации Нет
11	Гистологический тип опухоли	
12	Степень дифференцировки опухоли	
13	Рецепторный статус опухоли	RE RP
14	HER2/neu	Отр. 1+ 2+ 3+
15	Ki 67	
16	Статус <i>BRCA1</i> (периферическая кровь)	Дикий тип Мутантный тип
17	Статус <i>BRCA2</i> (периферическая кровь)	Дикий тип Мутантный тип
18	Статус <i>CHEK2</i> (периферическая кровь)	Дикий тип Мутантный тип
19	Статус <i>BRCA1</i> (опухолевый материал)	Дикий тип Мутантный тип
20	Статус <i>BRCA2</i> (опухолевый материал)	Дикий тип Мутантный тип

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение « Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и sporadическом раке молочной железы и раке яичников» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационной телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ « РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, проф., д.м.н. Давыдов М.И.



Handwritten signature of M.I. Davydov

(подпись)

02

2016г.