

СК 2019-29-24

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола внедрения метода в клиническую практику.	Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(484) 399-30-25, 394-43-06, факс: +7(495) 956-14-40, (484) 399-30-52; mrrc@mrrc.obninsk.ru, +7(484)399-30-26; kaplan@mrrc.obninsk.ru
4.	Название предлагаемого для клинического внедрения метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с хлорином Е6 у больных лейкоплакией полового члена
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинического внедрения.	2019 г. - 3 пациента; 2020 г. - 10 пациентов; 2021г. – 17 пациентов; Итого: 30 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 14л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода на 4л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации метода на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на сайте:

**Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
академик РАН, профессор**



А.Д. Каприн

Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть**1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).**

Метод флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с хлорином Е6 у больных лейкоплакией полового члена

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

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 239031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол внедряемого в клиническую практику метода.

Каприн Андрей Дмитриевич, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Иванов Сергей Анатольевич, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

II. Обоснование клинического внедрения метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**4. Аннотация метода.**

Лейкоплакия представляет собой хронический дистрофический процесс слизистой оболочки, выражающийся пролиферацией и повышенным ороговением многослойного плоского эпителия и дальнейшим склерозированием тканей. Является достаточно редкой патологией, чаще всего встречаясь в возрастной группе мужчин 30 и более лет. Все клинические формы лейкоплакии полового члена представляют собой очаги избыточной пролиферации эпителия. Терапевтический подход в лечении начальных форм заболевания включает в себя, в первую очередь, устранение влияния этиологических факторов, вызывающих его развитие. Наиболее эффективным является радикальный подход, направленный на удаление патологических очагов. К неинвазивным методам принято относить диатермокоагуляцию, электроэксцизию, криодеструкцию, лазерную терапию и радиоволновое воздействие; к инвазивным - хирургическое иссечение очагов лейкоплакии с циркумцизией. Следует отметить тот факт, что все перечисленные методы лечения данной патологии направлены на механическое удаление очагов лейкоплакии без воздействия на механизмы ее развития, что может послужить причиной недостаточной эффективности лечения. В связи с этим, необходимым является поиск новых методов лечения. В последние 20 лет во всем мире происходит интенсивное развитие фотодинамической терапии - метода лечения не только онкологических, но и предраковых заболеваний. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, основанный на использовании лекарственного средства – фотосенсибилизатора (ФС), цитотоксичность которого проявляется после воздействия лазерного излучения определенной длины волны. Основную роль в развитии запрограммированной гибели клетки при ФДТ играют процессы фотоиницированного окисления. Фотохимические реакции включают прямое взаимодействие возбужденной

лазерным излучением молекулы ФС с субстратом и образование переходных радикалов, которые вступают в реакцию с кислородом. Сложный каскад взаимодействий инициирует образование свободных радикалов, таких как синглетный кислород ($1O_2$), гидроксилрадикал ($OH\cdot$), супероксид-анион (O_2^-) и пероксид водорода (H_2O_2), вызывающих развитие окислительного стресс-синдрома. Основопологающим моментом при развитии апоптоза является нарушение целостности мембран митохондрий, которое приводит к быстрому высвобождению митохондриального цитохрома С в цитозоль с последующей активацией апоптосома и прокаспазы-3. Вместе с тем, фотодинамическое повреждение эндотелиоцитов капилляров, питающих опухолевую ткань, приводит к развитию сосудистого стаза, тромбоза и выраженной гипоксии клеток, результатом чего является ишемический некроз. Таким образом, результатом облучения предварительно сенсibilизированной ткани является апоптоз, аутофагия и ишемический некроз зоны облученных патологических тканей. Стимуляция локального противоопухолевого иммунитета и антибактериальный эффект позволяют методу ФДТ эффективно бороться с предраковыми заболеваниями. Высокая избирательность поражения, возможность проведения повторных курсов, без риска осложнений, сочетание в одной процедуре диагностики и лечения качественно отличает ФДТ от других методов. Флюоресцентная диагностика перед проведением лазерного облучения не только позволит четко определить границы патологического процесса, но и осуществить контроль за лечебным процессом и подобрать индивидуальную световую дозу для каждого пациента. Преимущество данного метода заключается также в том, что, это неинвазивный метод, для его проведения не требуется в/в анестезии, отсутствуют выраженные побочные реакции. Кроме того косметический и функциональный выигрыш дает улучшение качества жизни пациентов.

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

Лечение предраковых заболеваний является актуальной задачей. Использование метода ФДТ, который в многочисленных ретроспективных исследованиях доказал свою эффективность, позволит предупредить развитие рака у данной категории пациентов. В отличие от других методов лечения, при проведении фотодинамической терапии будет проводиться флюоресцентная диагностика, которая позволит контролировать процесс лечения. Использование отечественного фотосенсибилизатора и отечественной аппаратуры, короткие сроки госпитализации обеспечат сравнительно низкую стоимость лечения. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба имеется опыт лечения 3 больных лейкоплакией полового члена, достигнута полная регрессия с хорошим косметическим результатом, наблюдаются без рецидива от 6 мес до 1 года.

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

В работе планируется использовать отечественный фотосенсибилизатор хлорин Е6. Впервые процесс ФДТ будет контролироваться флюоресцентными методами диагностики: флюоресцентной спектроскопией и флюоресцентной визуализацией на отечественной аппаратуре.

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

Применение фотодинамической терапии в предраковых заболеваниях в световых дозах меньших, чем для лечения злокачественных новообразований вызывает развитие незначительного болевого синдрома в процессе ФДТ и первые 3 суток после ФДТ. Для купирования болевого синдрома достаточно применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков в минимальных терапевтических дозах. После ФДТ возможно развитие локального отека слизистой полости и гиперемии, что требует применения наружных противовоспалительных средств. Для профилактики аллергических реакций на введение фотосенсибилизатора применяются антигистаминные препараты в течение 3-х дней.

7. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований внедряемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор).

1. Гамаюнов С.В., Корчагина К.С., Скребцова Р.Р., Каров В.А. Изучение возможности флюоресцентного мониторинга ФДТ в клинике // Сибирский онкологический журнал – 2015. – Приложение 1. – С. 24.

2. Каприн А.Д., Замятин О.А., Миленин К.Н., Костин А.А. КОМПЛЕКСНОЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПОЛОВОГО ЧЛЕНА / Онкоурология. 2006, № 4. С. 50-52. (импакт фактор 0,5).

3. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2013. Т. 22. № 3. С. 115-123. (импакт фактор 0,41).

4. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Ярославцева-Исаева Е.В. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ / Лазерная медицина. 2012. Т. 16. № 2. С. 31-34. (импакт фактор 0,3).

5. Капинус В.Н., Каплан М.А., Ярославцева-Исаева Е.В. ФС "ФОТОЛОН" В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С ЭКЗОФИТНЫМ И ВНУТРИТКАНЕВЫМ ТИПОМ РОСТА / Российский биотерапевтический журнал, 2013. Т. 12. № 2. С. 41. (импакт фактор 0,25).

6. Капинус В.Н. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (ФДТ) - ВАРИАНТ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ) / В книге: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2018" Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». 2018. С. 204.

7. Лощенов В.Б., Линьков К.Г., Савельева Т.А. и др. Аппаратурное и инструментальное обеспечение флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии / Фотодинамическая терапия и фотодиагностика – 2013. – №3 – С. 17-25.

8. Невирович Е.С., Ананий И.А. РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА / Урологические ведомости. 2014. Т. 4. № 1. С. 15-16. (импакт фактор 0,5).

9. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Урлова А.Н. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии больного с эритроплазией Кейра/ *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014; 3(2):28-30.

10. Церковский Д.А., Артемьева Т.П. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ ГОЛОВКИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ). *Biomedical Photonics*. 2018; 7(1):37-40.

11. Юсупов А.С. СПЕКТРАЛЬНО-ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕЙКОПЛАКИЙ / Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008. № 1. С. 49-52. (импакт фактор 0,258).

12. Ягудаев Д.М., Енгай В.А., Алферов А.С., Айвазян Д.Р., Пурцхванидзе В.А. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЛОВОГО ЧЛЕНА / Лазерная медицина. 2015. Т. 19. № 1. С. 37-39. (импакт фактор 0,3).

13. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н., Спиченкова И.С., Сокол Н.И.

Флюоресцентная диагностика злокачественных новообразований кожи с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда / Журнал *Biomedical Photonics* Том 7, №1(2018), стр.13-20.

14. Alkalay R, Alcalay J, Maly A, Ingber A, Fritsch C, Ruzicka T, Enk CD Fluorescence imaging for the demarcation of basal cell carcinoma tumor borders. // J Drugs Dermatol. – 2008. – Nov, 7(11) – P. 1033-7.

15. Chin WW, Thong PS, Bhuvaneswari R, Soo KC, Heng PW, Olivo M. In-vivo optical detection of cancer using chlorin e6--polyvinylpyrrolidone induced fluorescence imaging and spectroscopy. // BMC Med Imaging. – 2009 – Jan 8.-9. – P.1.

16. Schor N. Correlation between autofluorescence intensity and tumor area in mice bearing renal cell carcinoma. // J Fluoresc. – 2008. – No.18(6). – P. 1163-8.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Иных сведений нет.

III. Цели и задачи

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации метода.

Цель: оценить эффективность метода флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с хлорином Е 6 у больных лейкоплакией полового члена.

Задачи:

1. Улучшение диагностики лейкоплакии головки полового члена путем применения методики ФДТ с хлорином 6.
2. Улучшение качества жизни больного за счет применения органосохранного метода лечения лейкоплакии головки полового члена.
3. Подготовка клинических рекомендаций и протокола лечения для применения в медицинских учреждениях Российской Федерации.

IV. Дизайн клинической апробации

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

ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ более 20 лет используется метод ФДТ. В клинике Центра у больных с предраковыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями кожи, слизистых, раком полости рта широко применяется методика фотодинамической терапии в самостоятельном и комбинированных вариантах. Проанализирована частота возникновения и степень тяжести осложнений после применения ФДТ, разработаны методы профилактики. На основании достаточного клинического материала продемонстрирована высокая эффективность ФДТ. Таким образом, данная методика является безопасной, высокоэффективной. Полученные данные позволяют рекомендовать разработанные алгоритмы ФДТ как метод выбора.

12. Описание дизайна клинической апробации:

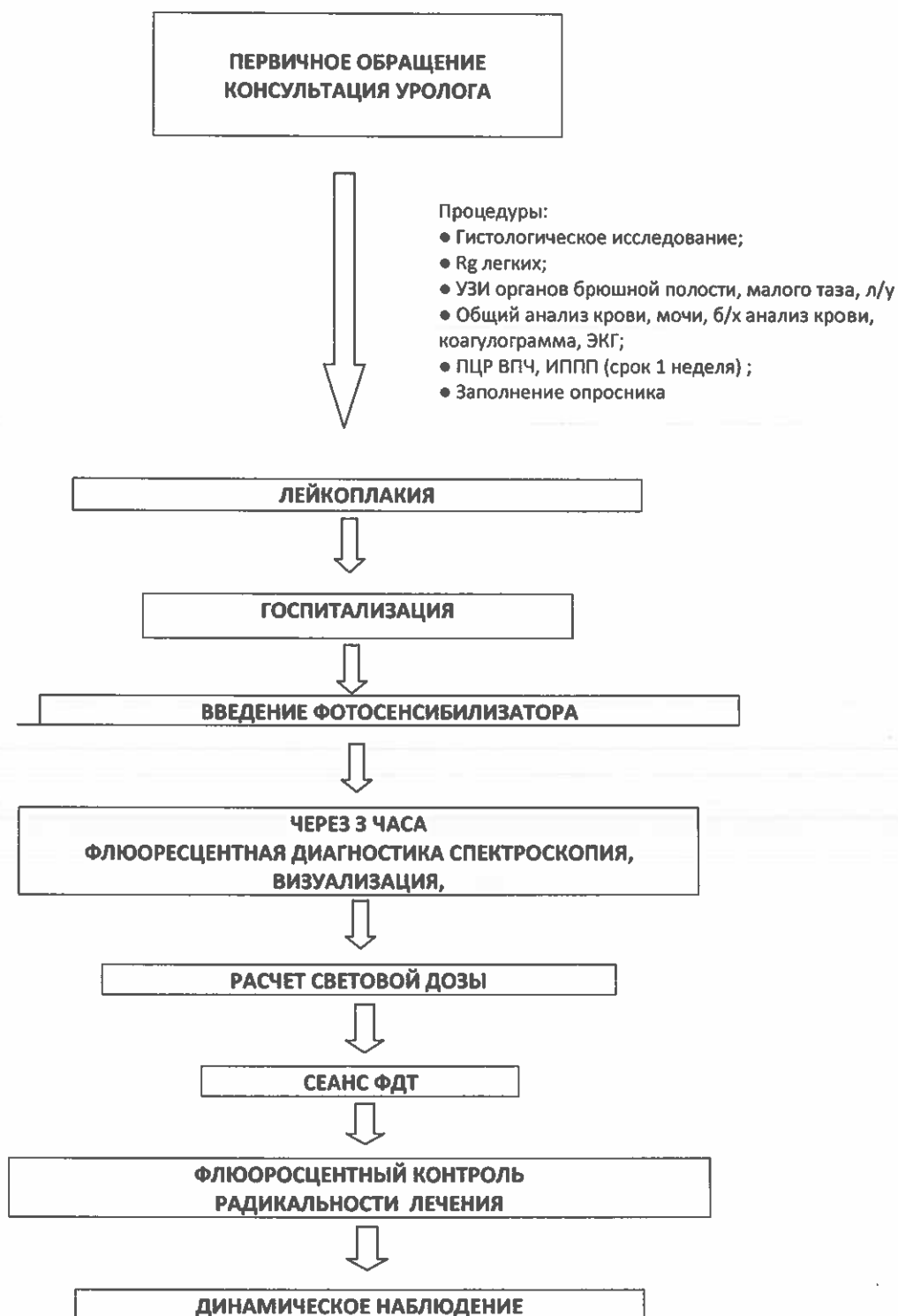
12.1 Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

В ходе клинической апробации будут оцениваться:

- степень распространенности: размеры патологического очага в см, клинические формы лейкоплакии: плоская; бородавчатая (веррукозная), эрозийная, волосатая;
- степень накопления ФС по данным флуоресцентной спектроскопии в патологическом очаге: средний индекс контрастности патологическая/здоровая ткань;
- частота и тяжесть побочных реакций в динамике с регистрацией всех изменений пораженной зоны и здоровых окружающих тканей;
- непосредственный эффект и общий ответ на лечение (сумма полных и частичных регрессий) очага лейкоплакии – дата рецидива/прогрессии патологического процесса.

12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой дизайна, процедур и этапов, с указанием сроков и условий их проведения. Описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

Графическая схема апробации метода флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с хлорином Е6 у больных лейкоплакией полового члена



12.3 Описание апробируемого метода, инструкции по его проведению.

Методику применяют для лечения лейкоплакии полового члена соответствующих международной классификации болезней шифру N 48.

Процедура начинается с введения раствора хлорина Е6. Препарат вводят в условиях полузатененного помещения внутривенно капельно (30-минутная инфузия) в дозе 0,8-1,6 мг/кг массы тела с предварительным разведением стерильным изотоническим раствором хлорида натрия 1:4 за 3-4 часа до лазерного облучения опухоли. Введение ФС осуществляют под наблюдением врача с последующим клиническим контролем состояния больного. Допускается нахождение пациента в помещении с искусственными источниками света.

Через 3-4 часа после введения ФС проводят флуоресцентную диагностику. Для визуализации распределения ФС в объеме опухоли и определения границ патологического процесса будет использовано устройство светодиодное видеофлуоресцентное для проведения диагностики и фотодинамической терапии опухолей и участков метастазирования УФФ-60/675-01. Количественная оценка степени накопления ФС (флуоресцентная спектроскопия) будет проводиться на отечественном оптоволоконном спектроанализаторе с гелий-неоновым диагностическим лазером путем точечных измерений, с последующим расчетом индекса контрастности по отношению к здоровым тканям. Используя полученные данные, будет индивидуально подобрана световая доза лазерного облучения.

Сеанс ФДТ будет проводиться лазерном полупроводниковом аппарате, максимум излучения на длине волны 662 нм. Время светового воздействия определяют по формуле:

$T = E/P$, где T – время светового воздействия (с);

E – требуемая плотность энергии (Дж/см²);

P – плотность мощности (Вт/см²).

Планируется использовать плотность мощности лазерного облучения в пределах 200–400 мВт/см², плотность энергии одного сеанса облучения – 50-100 Дж/см² в зависимости от накопления ФС и клинической формы патологического процесса.

Лазерное облучение будет проводиться дистанционно с помощью гибкого моноволоконного световода с микролинзой.

С целью защиты здоровой слизистой, окружающей опухоль при облучении, используют специальные защитные экраны из светонепроницаемых материалов. В качестве премедикации применяют анальгетики (ненаркотические) и седативные препараты.

После подведения рассчитанной световой дозы, будет проводиться флуоресцентный контроль радикальности лечения, определять степень «выгорания фотосенсибилизатора». После ФДТ пациенты соблюдают световой режим в течение 3-х суток.

Контрольные сроки наблюдение после окончания лечения: первый контроль через 1 мес, затем каждые 3 месяца в течение 1 года, затем через 6 месяцев до 3-х лет. Перечень процедур при контрольном обследовании – визуальный осмотр, цитологическое или гистологическое исследование, УЗИ, консультация уролога.

Работа с пациентом включает:

а) собеседование на догоспитальном этапе с целью сбора анамнеза и взятия информированного согласия для участия в протоколе;

б) госпитализация в отделение фотодинамической диагностики и терапии для проведения процедур в рамках протокола;

в) контрольные исследования в рамках протокола.

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

Ожидаемая продолжительность участия больных в клинической апробации определяется от момента подписания информированного согласия пациентов до 2-х лет. Периоды клинической апробации разделяются на собственно флуоресцентную диагностику и лечение патологического процесса, и динамическое наблюдение после завершения лечения.

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.

- размеры патологического очага;
- доза фотосенсибилизатора;
- параметры ФДТ: плотность мощности, доза лазерного облучения, количество полей;
- клинические формы лейкоплакии;
- степень накопления ФС - средний индекс контрастности патологическая/здоровая ткань;
- побочные реакции;
- степень регрессии: полная, частичная регрессия, дата рецидива/прогрессии патологического процесса.

см. «Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода».

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

13. Критерии включения пациентов.

1. морфологически верифицированный диагноз лейкоплакии полового члена;
2. отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, в стадии обострения;
3. возраст старше 18 лет.

14. Критерии не включения пациентов.

1. возраст моложе 18 лет;
2. декомпенсация сопутствующей соматической патологии;
3. повышенная чувствительность к компонентам лечения;
4. синхронные злокачественные новообразования;
5. психические заболевания в стадии обострения;
6. острые инфекционные заболевания.

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

1. отказ пациента от участия в протоколе;
2. добровольный выход пациента из протокола на любом этапе и по любой причине;
3. возникновение нежелательных реакций, делающее невозможным его дальнейшее участие в протоколе.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид: специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма оказания – плановая.

Условия оказания помощи – круглосуточный стационар.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Названия медицинских услуг (работ) согласно лицензии на медицинскую деятельность.

Шифр	Диагностика (виды исследований)	Усредненный показатель кратности применения	Усредненный показатель частоты представления
V05.058.003	койко-день	14	1
V01.027.003	Осмотр(консультация) врачом-радиологом первичный	1	1
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом урологом	4	1
V01.069.006	Осмотр (консультация) врачом радиологом повторный	13	1
V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	3	1
V03.016.004.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	3	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	3	1
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2	1
A05.10.001	ЭКГ	2	1
A04.10.002	ЭхоКГ	1	0,5
A 04.06.002	УЗИ регионарных л/у	1	0,5
A08.12.002	Гистологическое исследование	1	0,5
A06.09.005	КТ органов грудной полости с в/в контрастированием	1	0,2
A06.30.005.001	КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием	1	0,2
A06.09.007	Rg легких	1	0,5
A22.01.007.01	Фотодинамическая терапия I категории сложности	1	2

Расходные материалы

№ п/п	Наименование	Единица измерения	Норматив единиц измер. на услугу
1	Шприц 2мл одноразовый для инъекций	шт.	14,00
2	Шприц 5мл одноразовый для инъекций	шт.	1,00
3	Шприц 20мл одноразовый для инъекций	шт	1,00

4	Система для в/в введения препаратов	шт	1,00
5	Салфетка стерильная 16*14см	шт.	14
6	Салфетки дезинфицирующие №60	шт	14
7	Перчатки стерильные	пара	14
8	Лейкопластырь 3*500	м	10,5
9	Перчатки смотровые	пара	14
10	Салфетки марлевые мед.стер.45x29№5	шт	14
11	Пеленка одноразовая	шт	14

18. Лекарственные препараты, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; перечень используемых биологических материалов, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

В работе будет применяться отечественный фотосенсибилизатор-хлорин Е6-100мг, регистрационный номер ЛП-004885

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
	Фотосенсибилизатор	Хлорин Е6	1,0	мг	100	200
A02B C	Ингибиторы протонового насоса	Омепразол	1,0	мг	40,00	280,00
A03A A	Синтетические антихолинергические средства, эфиры третичной аминогруппы	Мебеверин	0,2	мг	400,00	2800
A07D A	Препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта	Лоперамид	0,1	мг	4,00	8,00
A07F A	Противодиарейные микроорганизмы	Бифидобактерии и бифидум	0,4	доз	15,00	615,00
B02B X	Другие системные гемостатики	Этамзилат	0,1	мг	375,00	1 875,00
B05X A	Растворы электролитов	Натрия хлорид	1,0	мл	200,00	1000

C01B B	Антиаритмические препараты, класс IB	Лидокаин	0,3	мг	600,00	1 200,00
D06B X	Другие противомикробные препараты	Метронидазол	0,1	мг	1 000,00	7 000,00
H02A B	Глюкокортикоиды	Дексаметазон	0,10	мг	16,00	90,00
J01C R	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]	0,2	мг	3000+600	30000+6000
J01D D	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтриаксон	0,2	мг	1000,00	14 000,00
J01F A	Макролиды	Азитромицин	0,2	мг	500,00	1500,00
J01M A	Фторхинолоны	Офлоксацин	0,1	мг	800,00	56 000,00
J02A C	Производные триазола	Флуконазол	0,1	мг	50,00	450,00
N02A A	Алкалоиды опия	Морфин	0,2	мг	10,00	50,00
N02A X	Анальгетики со смешанным механизмом действия	Трамадол 5%	0,5	мг	100,00	1 000,00
		Кеторолак 3%	1,0	мг	120	840
		Этанол	1,00	мл	10,00	300,00
		Хлорамфеникол +диоксометилте трагидропиримидин 30г	1,0	тюб	0,1	1
		раствор хлоргексидина 0,02% - 10мл	1,0	мл	10	70
		хлоропирамина 20 мг/мл	1,0	мл	1,0	7,0

Медицинское оборудование

№	Медицинское оборудование	КОЛ-ВО
1.	Установка лазерная электронно-спектральная для флюоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии ЛЭСА-01 «Биоспек»	1
2.	Волоконно-оптический зонд для измерения отражения и флюоресценции	1
3.	Аппарат лазерный полупроводниковый длина волны 660±5нм	1
4.	Блок измерительный для лазерного аппарата	1
5.	Световод с микролинзой	1
6.	Устройство светодиодное видеофлюоресцентное для проведения диагностики и фотодинамической терапии опухолей и участков метастазирования	1

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень параметров эффективности.

Непосредственный эффект и общий ответ на лечение (сумма полных и частичных регрессий) первичного очага согласно пересмотренным директивам «Критериев оценки ответа при солидных опухолях» (RECIST), версии 1.1 (2009); среднее время общего и безрецидивного дожития, рассчитанные методом Каплан-Мейера; частота и тяжесть побочных реакций в динамике с регистрацией всех изменений пораженных и здоровых окружающих тканей.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Оценка качества жизни, обусловленная здоровьем-опросник FACT-G (Version 4)

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

После завершения лечения пациенты находятся под динамическим наблюдением. Контрольные осмотры проводят через 1 мес, затем каждые 3 месяца в течение 1года, далее каждые 6 месяцев до 1года.

Во время осмотров:

- объективное обследование, включая осмотр, пальпацию л/у;
- УЗИ паховых л/у;
- цитологическое или гистологическое исследование.

При выявлении рецидива или прогрессирования заболевания данный график изменяют в каждой конкретной клинической ситуации.

Показатели эффективности:

- а) частота развития локальных рецидивов;
- б) выживаемость без локальных рецидивов;

Методы анализа показателей эффективности:

а) непосредственный результат оценивается по критерию Стьюдента – методика определения достоверности различий при альтернативном варьировании признака и методом сравнения долей – критерий z с поправкой Йетса на непрерывность;

б) отдаленные результаты на сроке 1 год оцениваются методом Каплан-Мейера.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинического внедрения и при его окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Статистическая оценка результатов проводится с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни и

двустороннего точного критерия Фишера при отличии распределения показателей от нормального. Проверку на нормальность распределения оценивается с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При $p < 0,05$ различия считаются статистически значимыми, при $0,1 > p > 0,05$ – тенденция к статистически значимым различиям, при $p > 0,1$ – различия статистически не значимы. Общая и безрецидивная выживаемость рассчитываются методом Каплан-Мейера.

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.

В рамках клинической апробации планируется оказание медицинской помощи 30 пациентам (3 пациента в 2019, 10 пациентов в 2020гг., 17 пациентов в 2021гг.).

Целью практического клинического исследования является рекомендация для практического применения вида лечения, дающего лучший результат. При этом особенность оценки сопоставляемых методов лечения заключается в том, что все критерии, как непосредственно связанные с течением болезни, так и имеющие практическое значение (осложнения лечения, сложности его проведения или высокая стоимость и др.), рассматриваются вместе.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема 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. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда	42,60

работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
2. Расходы 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 имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	49,02
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):	45,79
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	12,78
Итого:	137,41

Согласно предварительному расчету, норматив финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет 137,41 тыс. рублей.

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

Год	Количество пациентов	Итоговая сумма (тыс. руб.)
2019	3	412,23
2020	10	1 374,1
2021	17	2 335,97
ИТОГО:	30	4 122,3

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
академик РАН, профессор

« »

2019 г.



И. Каприн

**Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках
клинической апробации**

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА,

принимającego участие в клинической апробации

«Применение метода флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с хлорином Е6 у
больных лейкоплакией полового члена»

Индивидуальный идентификационный код пациента

В формате: порядковый номер (001,002,003 и т.д.) – Инициалы (первые буквы в порядке ФИО)

				-					
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

Дата обследования (дд\мм\гг)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Дата подписания информированного согласия (дд\мм\гг)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ФИЗИКАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Пол М Дата рождения (чч.мм.гггг.) _____ Полных лет ____ Рост _____ см Вес _____ кг

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА, РАЗМЕРЫ

--

ДАТА УСТАНОВКИ ДИАГНОЗА (чч.мм.гггг.) _____

Флуоресцентная диагностика (средний индекс контрастности)

Описание ФДТ: доза ФС, плотность мощности, доза лазерного облучения, количество полей

Оценка качества жизни (опросник FACT-G (Version 4)), количество баллов до лечения

FACT-G (Version 4)

Ниже приведён список утверждений, которые, по мнению людей, страдающих тем же заболеванием, что и Вы, являются существенными. Просьба обвести кружком или отметить одно число в каждой строке, чтобы указать Ваш ответ применительно к последним 7 дням.

ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

	совсем нет	немного	уме- ренно	сильно	очень сильно
001 Я испытываю недостаток энергии.....	0	1	2	3	4
002 Я испытываю тошноту.....	0	1	2	3	4
003 Моё физическое состояние затрудняет выполнение семейных дел.....	0	1	2	3	4
004 У меня бывают боли.....	0	1	2	3	4
005 Меня беспокоят побочные эффекты лечения.....	0	1	2	3	4
006 Я чувствую себя больным(-ой).....	0	1	2	3	4
007 Я вынужден(-а) проводить время в постели.....	0	1	2	3	4

**СОЦИАЛЬНЫЕ/СЕМЕЙНЫЕ
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ**

	совсем нет	немного	уме- ренно	сильно	очень сильно
001 У меня хорошие отношения с друзьями.....	0	1	2	3	4
002 Моя семья оказывает мне моральную поддержку.....	0	1	2	3	4
003 Меня поддерживают мои друзья.....	0	1	2	3	4
004 Моя семья воспринимает мою болезнь такой, какая она есть.....	0	1	2	3	4
005 Мы свободно говорим о моей болезни в кругу семьи....	0	1	2	3	4
006 Я чувствую близость с женой/мужем или человеком, который является для меня главной опорой.....	0	1	2	3	4
007 <i>Независимо от Вашего нынешнего уровня половой активности, пожалуйста, ответьте на следующий вопрос. Если Вы предпочитаете не отвечать на него, поставьте здесь крестик <input type="checkbox"/> и пропустите следующий вопрос.</i>					
008 Я удовлетворен(-а) моей половой жизнью.....	0	1	2	3	4

FACT-G (Version 4)

Просьба обвести кружком или отметить одно число в каждой строке, чтобы указать Ваш ответ применительно к последним 7 дням.

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ		совсем нет	немного	уме- ренно	сильно	очень сильно
GE1	Я чувствую грусть.....	0	1	2	3	4
GE2	Я удовлетворен(-а) тем, как я справляюсь со своей болезнью	0	1	2	3	4
GE3	Я теряю надежду, что смогу преодолеть мою болезнь	0	1	2	3	4
GE4	Я нервничаю	0	1	2	3	4
GE5	Меня беспокоит мысль о смерти	0	1	2	3	4
GE6	Я беспокоюсь, что моё состояние может ухудшиться ..	0	1	2	3	4

БЛАГОПОЛУЧИЕ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ		совсем нет	немного	уме- ренно	сильно	очень сильно
GF1	Я способен(-на) работать (включая работу дома).....	0	1	2	3	4
GF2	Моя работа (включая работу дома) приносит мне удовлетворение.....	0	1	2	3	4
GF3	Я способен(-на) радоваться жизни	0	1	2	3	4
GF4	Я отхоплю к моей болезни спокойно	0	1	2	3	4
GF5	Я хорошо сплю	0	1	2	3	4
GF6	Я получаю удовольствие от того, чем я занимаюсь в свободное время	0	1	2	3	4
GF7	Я удовлетворен(-а) качеством моей жизни в данный момент	0	1	2	3	4

ДАТА ВЫПИСКИ (чч.мм.гггг.) _____

СТЕПЕНЬ РЕГРЕССИИ ЧЕРЕЗ 1месяц	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессия
СТЕПЕНЬ РЕГРЕССИИ ЧЕРЕЗ 3месяца	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессия
СТЕПЕНЬ РЕГРЕССИИ ЧЕРЕЗ 6месяца	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессия
СТЕПЕНЬ РЕГРЕССИИ ЧЕРЕЗ 9месяцев	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессия
СТЕПЕНЬ РЕГРЕССИИ ЧЕРЕЗ 1год	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессия

Оценка качества жизни (опросник FACT-G (Version 4)), относительное изменение качества жизни в %

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической апробации № «Применение метода флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с хлорином Е6 у больных лейкоплакией полового члена» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
академик РАН, профессор**



Д. Каприн