

Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	123182, Москва, Щукинская улица, дом 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты исполнителей	Приемная директора: 8 (499) 196-18-03, infotranspl@rambler.ru Приемная заместителя директора: 8 (499) 190-38-77, transplant2009@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Клиническая апробация метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени по сравнению со стандартной интерфероновой терапией».
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	60 пациентов: в 2019 году – 10 пациентов, в 2020 – 25 пациентов, в 2021 – 25 пациентов.

Приложение: 1. Протокол клинической апробации 20 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Ио директора ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России

Б.Н. Морозов



Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Клиническая апробация метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени по сравнению со стандартной интерфероновой терапией.

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 «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 123182, г. Москва, Щукинская ул., д.1.

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

Заместитель директора по медицинской помощи, Б.Н. Морозов
Заведующая отделом координации и мониторинга научных программ,
Е.А. Стаханова

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Клиническая апробация метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени по сравнению со стандартной интерфероновой терапией.

Клиническая апробация метода оказания медицинской помощи у реципиентов печени взрослого возраста с HCV-ассоциированной дисфункцией трансплантата печени.

Цель клинической апробации: изучить клиническую эффективность и безопасность метода безинтерфероновой противовирусной терапии у реципиентов печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени.

Заболевание (в соответствии с МКБ-10) на лечение которого направлен Метод: наличие трансплантированной печени, дисфункция трансплантата.

Половозрастная характеристика пациентов: взрослые пациенты от 18 до 75 лет.

Хроническая HCV-инфекция является ведущей причиной, приводящей к трансплантации трупной печени у взрослых. Возврат HCV-инфекции в трансплантат наблюдается в 100% случаев, при сохраняющейся виремии на момент проведения трансплантации печени, при этом течение возвратной HCV-инфекции крайне агрессивно, цирротические изменения трансплантата формируются за 5-7 лет, что приводит к тяжелому нарушению функции трансплантата печени, а затем и утрате функции пересаженного органа. Классические схемы противовирусной терапии с использованием препаратов (ПЕГ) - интерферона и рибавирина сопряжены с множеством осложнений, а в посттрансплантационном периоде многократно увеличивают риск отторжения печеночного трансплантата, почечной дисфункции и других серьезных нежелательных явлений. В связи с этим проведение безинтерфероновой противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия особенно обосновано у данной категории пациентов. Внедрение метода в клиническую практику будет способствовать улучшению прогнозов трансплантации печени у пациентов с возвратной HCV-инфекцией.

Название метода, предложенного для сравнительного анализа – стандартная интерфероновая терапия.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно, в дневном стационаре и амбулаторно в зависимости от этапа клинической апробации.

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

Хроническая HCV-инфекция широко распространена во всем мире. Согласно данным ВОЗ, более 500 млн человек в мире имеют активную репликацию вируса, заболеваемость варьирует от 0,5 до 2,3% (в России – 1,3%). Статистики по распространенности, заболеваемости и смертности на 100 тыс. населения, первичной и общей инвалидности на 10 тыс. населения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени в России не проводятся.

Противовирусные протоколы на основе препаратов интерферона и рибавирина, широко применяемые ранее, имеют низкую эффективность, широкий спектр нежелательных явлений, а также большую продолжительность лечения, в связи с чем их применение нежелательно даже на стадии гепатита или компенсированного цирроза. После трансплантации печени к вышеперечисленным недостаткам стандартной терапии присоединяется повышенный риск отторжения трансплантата.

В течение последних лет для лечения рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени стали применяться безинтерфероновые схемы, включающие препараты прямого противовирусного действия.

Использование простого стандартного режима лечения для всех групп пациентов без учета предшествующих факторов риска и генотипа позволит рекомендовать метод в рутинную медицинскую практику трансплантационных центров без необходимости длительных и дорогостоящих исследований перед началом лечения, консультаций специалистов смежных специальностей, мониторинга иммуносупрессивной терапии.

Простота и универсальность метода позволит сократить количество госпитализаций для коррекции побочных эффектов, коррекции иммуносупрессивной терапии и функции трансплантата.

Своевременность противовирусной терапии в послеоперационном периоде предотвратит необходимость повторных трудоемких и крайне затратных трансплантаций, связанных с прогрессированием инфекции HCV.

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

Клиническая апробация метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени по сравнению со стандартной интерфероновой терапией.

Страна-разработчик метода: Ирландия.

Возможности проведения противовирусной терапии для лечения возвратной HCV-инфекции в посттрансплантационном периоде в настоящее

время ограничены. Новый режим рекомендован уже в раннем после представленных. Безинтерферон лечение и профилактику возврата риска даже при наличии с. Эффективность лечения в реальн Длительность противовирусной т лечения является простым, до дополнительных исследований (г нагрузки) и повторных консу стратегии и длительности лечения

Терапия обеспечивает вы переносимость и приверженности пегилированного интерферона.

Необходимый опыт в р рекомендовать метод в рутинную

7. Краткое описание и частот применения метода для па прогнозируемых осложнений

После выполнения тра регулярного наблюдения. После (до 1 месяца) при отсутствии осло проведении таргетной противовирус

Стандартные схемы проти интерферона и рибавирина, ши инфекции, имеют ряд ограниче связано с невысокой эффекти вирусологический ответ достига возвратной HCV-инфекцией. Кр спектр нежелательных явлений психические изменения); ее увеличением риска отторжения тр реципиентов печени с рециди появления клинико-лабораторных трансплантированной.

В течение последних 5 лет препараты с прямым противовирус эффективностью (УВО достигает профилем безопасности.

Указанные схемы применяю рецидива HCV-инфекции, что отдаленных результатов транспл

Эффективность безинтерфероновых противовирусных протоколов достигает 100%.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих

1. Viral hepatitis in liver transplantation / G. Crespo, Z. Marino, M. Navasa, X. Forns // *Gastroenterology*. – 2012. – №142. – P. 1373-1383 (ИФ=20.773).
2. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation / L. Castells, V. Vargas, H. Allende, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2005. – №43. – P. 53-59 (ИФ=14.911).
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 / J.M. Pawlotsky, F. Negro, A. Aghemo, et.al. // *Journal of Hepatology*. – 2018. – №69(2). – P. 461-511 (ИФ=14.911).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: изучить клиническую эффективность и безопасность метода безинтерфероновой противовирусной терапии у реципиентов печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени.

Задачи:

1. Оценить эффективность, безопасность и переносимость комбинированного лекарственного препарата (МНН-глекапревир/пибрентасвир) после трансплантации печени в условиях реальной клинической практики при использовании специфической иммуносупрессивной терапии.
2. Оценить целесообразность и возможности проведения специфического лечения на амбулаторном этапе у данной категории пациентов, сократив количество госпитализаций.
3. Провести клинико-экономическую оценку метода профилактики возвратной HCV-инфекции.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Проведенные в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России исследования продемонстрировали безопасность подходов, применяемых в настоящей клинической апробации.

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

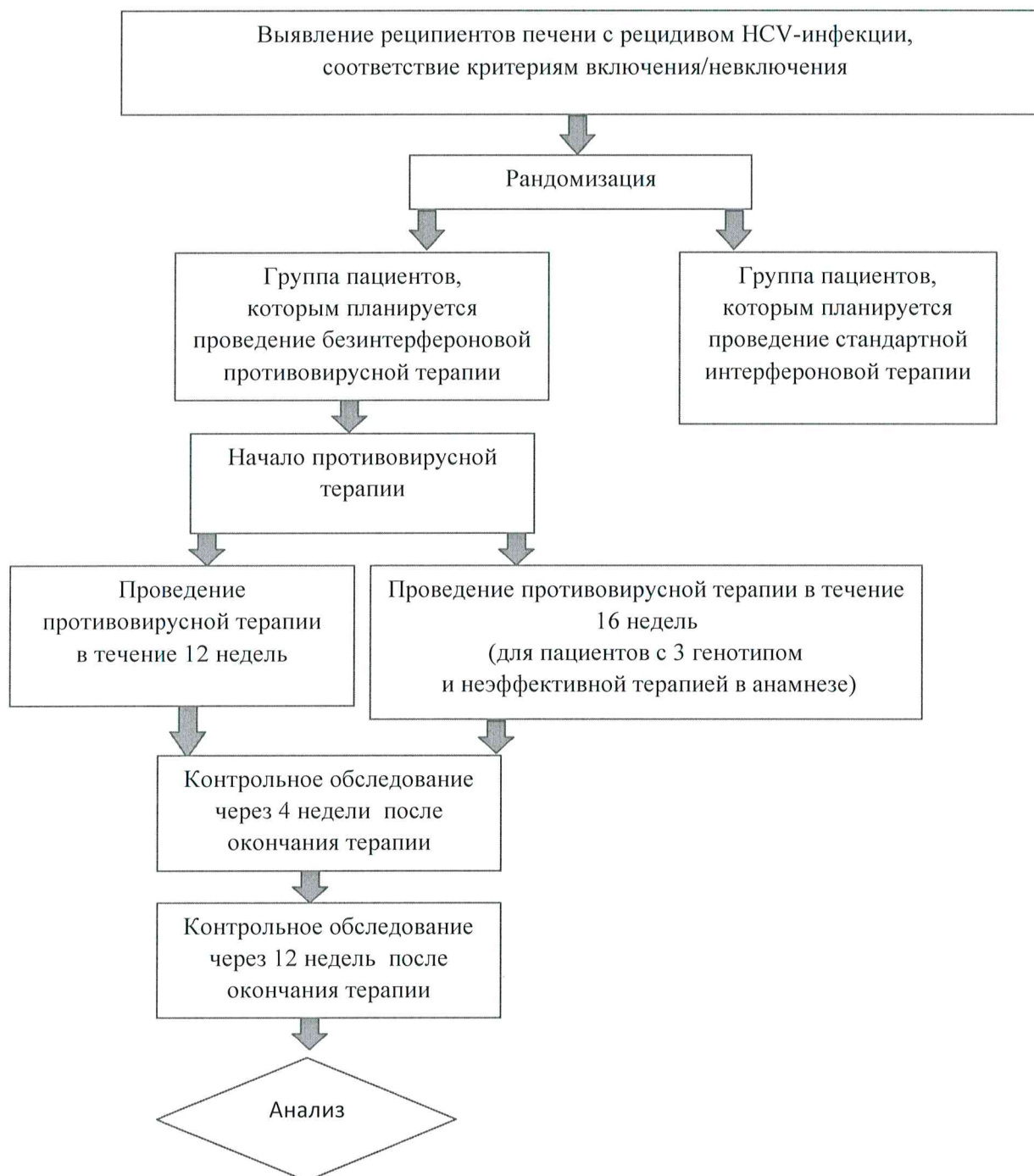
Клиническая эффективность:

- доля пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО12)
- доля пациентов, достигших быстрый вирусологический ответ (БВО) через 4 недели лечения;
- доля пациентов, достигших ранний вирусологический ответ (РВО) через 12 недель лечения;
- доля пациентов, достигших ответа при завершении лечения;
- доля пациентов, у которых развился вирусологический прорыв;
- доля пациентов, у которых развился рецидив.

Показатели безопасности:

- общее число зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ);
- число серьезных нежелательных явлений (СНЯ);
- число нежелательных явлений, приведших к отмене терапии;
- частота развития нежелательных явлений, связанных с назначенной противовирусной терапией;
- выживаемость пациентов;
- выживаемость трансплантатов.

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



Предполагается проведение контрольных обследований пациента с занесением результатов в индивидуальные регистрационные карты наблюдения.

Результаты скрининга и контрольных обследований пациентов вносятся в регистрационную карту согласно Таблицам 1,2.

Таблица 1. Перечень контрольных обследований

Контрольное обследование	Название этапа	Сроки выполнения	Оцениваемые параметры
КО 1	Госпитальный Первичное скрининговое обследование	от 30 дней после ОТП и далее	Соответствие критериям включения / невключения
КО 2	Амбулаторный/ Госпитальный (начало терапии)	первый день первой недели ПВТ	Мониторинг адекватности поддерживающей иммуносупрессивной терапии; частота и виды иммунологических осложнений; мониторинг функции пересаженного органа; частота ранних инфекционных осложнений.
КО 3	Амбулаторный/ Госпитальный	4 неделя ПВТ	Доля пациентов, достигших БВО по данным через 4 недели лечения; частота и виды иммунологических осложнений; мониторинг функции пересаженного органа; частота инфекционных осложнений.
КО 4	Амбулаторный/ Госпитальный	8 неделя ПВТ	Частота и виды иммунологических осложнений; мониторинг функции пересаженного органа; частота ранних инфекционных осложнений.
КО 5	Амбулаторный/ Госпитальный	12 неделя ПВТ	Для пациентов с продолжительностью курса 12 недель: Доля пациентов, достигших РВО на 12 неделе лечения; доля пациентов, у которых развился вирусологический прорыв; доля пациентов, у которых развился рецидив; выживаемость пациентов; выживаемость трансплантатов; мониторинг функции пересаженного органа; частота ранних инфекционных осложнений.

КО 6	Амбулаторный/ Госпитальный	16 неделя ПВТ	Для пациентов с продолжительностью лечения 16 недель: Доля пациентов, достигших РВО на 16 неделе лечения; доля пациентов, у которых развился вирусологический прорыв; доля пациентов, у которых развился рецидив; выживаемость пациентов; выживаемость трансплантатов; мониторинг функции пересаженного органа; частота ранних инфекционных осложнений
КО 7	Амбулаторный/ Госпитальный	4 неделя после завершения ПВТ	Доля пациентов, достигших РВО на 4 неделе по завершению лечения; доля пациентов, у которых развился вирусологический прорыв; доля пациентов, у которых развился рецидив; выживаемость пациентов; выживаемость трансплантатов; мониторинг функции пересаженного органа; частота ранних инфекционных осложнений.
КО 8	Амбулаторный/ Госпитальный	12 неделя после завершения ПВТ	Доля пациентов, достигших УВО; доля пациентов, у которых развился вирусологический прорыв; доля пациентов, у которых развился рецидив; выживаемость пациентов; выживаемость трансплантатов; мониторинг функции пересаженного органа; частота ранних инфекционных осложнений.

Таблица 2. План обследования больных

Исследование	КО 1	КО 2	КО 3	КО 4	КО 5	КО 6	КО 7	КО 8
Жалобы	+	+	+	+	+	+	+	+
Клинический осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+
ЧД	+	+	+	+	+	+	+	+
ЧСС	+	+	+	+	+	+	+	+
АД	+	+	+	+	+	+	+	+
Рост	+	+	+	+	+	+	+	+
Масса тела	+	+	+	-	+	+	+	+
Клинический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
Концентрация иммуносупрессанта в крови	+	+	+	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+	+	+	+
ЦМВ - ПЦР	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+	+	-	+	+	+	+
УЗИ трансплантата	+	+	+	+	+	+	+	+
НСV-РНК качество методом ПЦР	+	+	+	+	+	+	+	+
НСV-РНК количество методом ПЦР	+	+	+	+	+	+	+	+
НСV-РНК определение генотипа	+	-	-	-	-	-	-	-
ЭКГ	+	-	-	-	-	-	-	-
ЭХО-КГ	+	-	-	-	-	-	-	-
ЭГДС	+	-	-	-	-	-	-	-
МСКТ органов грудной клетки	+	-	-	-	-	-	-	-

МСКТ/МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием	+	-	-	-	-	-	-	+
Пункционная биопсия печени	+	-	-	-	-	-	-	-

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

НСV-РНК-позитивные реципиенты, перенесшие трансплантацию печени, могут быть рассмотрены как кандидаты на скрининговые мероприятия по данному протоколу. Скрининг пациентов может быть проведен на любом сроке после трансплантации печени, но не менее 30 дней после трансплантации печени.

При соответствии пациента критериям включения и отсутствии критериев невключения и исключения больной может быть включен в протокол клинической апробации с последующим началом таргетной противовирусной терапии.

Популяция исследования будет включать пациентов с хроническим гепатитом С 1-6-го генотипов, не получавших предшествующее противовирусное лечение или с неэффективностью предшествующего лечения ПэгИФН + РБВ ± СОФ (в том числе и после трансплантации печени), перенесших трансплантацию печени. К пациентам с неэффективностью предшествующего лечения будут отнесены пациенты с отсутствием ответа, пациенты с частичным ответом и пациенты с рецидивом:

- Пациент с отсутствием ответа: пациент с уменьшением уровня РНК НСV на $< 2 \log$ через 12 недель лечения;
- Пациент с частичным ответом: пациент с уменьшением уровня РНК НСV на $\geq 2 \log$ через 12 недель лечения, однако уровень РНК НСV не доходит до неопределяемого во время лечения;
- Пациент с рецидивом: пациент, который получил полный курс (24 недель) лечения, у которого уровень РНК НСV был неопределяемым в конце лечения и стал определяемым после окончания лечения. Для назначения лечения пациенты должны соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения.

Индукция иммуносупрессии, поддерживающая иммуносупрессивная терапия, а также обязательное сопутствующее медикаментозное лечение назначается и корректируется на основе Национальных клинических рекомендаций «Трансплантация печени».

Мониторинг адекватности иммуносупрессивной терапии проводится на основании Национальных клинических рекомендаций «Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом».

Противовирусная терапия HCV-инфекции в посттрансплантационном периоде инициируется в рамках второго контрольного обследования (КО2) реципиента.

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

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в настоящей клинической апробации – 24-28 недель, из которых 12-16 недель – непосредственно противовирусное лечение.

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

Все клинические данные, результаты лабораторных, инструментальных и гистологических исследований фиксируются в медицинской документации пациента (история болезни, амбулаторная карта), а также фиксируются в индивидуальной регистрационной карте (Приложение).

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

13. Критерии включения пациентов

Критерии включения пациентов

- Возраст ≥ 18 и ≤ 75 лет;
- Масса тела ≥ 40 кг и ≤ 125 кг;
- Документально подтвержденный вирусный гепатит С 1-6 генотипов;
- Пациенты, не получавшие предшествующее лечение или пациенты с неэффективностью предшествующего лечения до или после трансплантации;
- Минимальный уровень РНК HCV ≥ 100 МЕ на исходном уровне;

- Использование приемлемых методов контрацепции обоими партнерами с момента включения в исследование до 6 месяцев после окончания лечения;
- Подписанное письменное информированное согласие.

14. Критерии невключения пациентов

- Смешанные инфекции с другими вирусными гепатитами;
- Лечение гепатита С в течение 30 дней до включения в исследование;
- Тяжелые сопутствующие заболевания, требующие трансплантации другого органа, кроме печени (для потенциальных реципиентов почки);
- Значимые сердечно-сосудистые заболевания, в том числе хроническая сердечная недостаточность класса III или IV (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, ишемический или геморрагический инсульт;
- Подозрение на гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК);
- Тяжелая дисфункция трансплантированного органа, несвязанная с HCV;
- Положительный тест на ВИЧ;
- Гиперчувствительность к любому из исследуемых препаратов;
- Лекарственная или иная зависимость;
- Заместительная терапия агонистами опиатных рецепторов;
- Дети,
- Женщины в период беременности, родов, грудного вскармливания;
- Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту;
- Лица, страдающие психическими расстройствами;
- Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста
- Мужчины, чьи партнерши беременны или планируют забеременеть;

– Применение других исследуемых препаратов/участие в других клинических исследованиях в течение 30 дней до включения.

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

Пациенты могут добровольно выйти из исследования или могут быть исключены по решению исследователя в любой момент времени.

Прекращение лечения

Исследователь должен руководствоваться указанными критериями, но может прекратить лечение пациентов в любое время по своему решению. После включения пациента в исследование, лечение исследуемыми препаратами будет прекращаться при наличии одного или нескольких следующих критериев:

- Плазменные уровни РНК HCV ≥ 100 МЕ/мл на 12-й неделе;
- Уменьшение уровня РНК HCV в плазме крови на < 2 логарифма от исходного уровня через 12 недель лечения;
- Мысли о суициде или убийстве или соответствующие попытки;
- Тяжелая депрессия;
- Любые клинически значимые отклонения лабораторных показателей, которые, по мнению исследователя, могут представлять риск для пациента;
- Появление неприемлемых проявлений токсичности, несмотря на снижение дозы и/или приостановку лечения исследуемыми препаратами;
- Беременность;
- Любые отклонения от протокола, которые могут привести к значительному риску для безопасности пациента (например, использование запрещенных препаратов);
- Несоблюдение пациентом схемы лечения исследуемыми препаратами;
- Летальный исход.

Если пациент прекращает участие в исследовании, все процедуры, которые запланированы для последнего визита, должны быть выполнены в кратчайшие сроки. Исследователь должен сделать все возможное для определения основной причины преждевременного исключения пациента.

исследования. Причины преждевременного прекращения участия в исследовании должны быть зарегистрированы исследователем.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно, в дневном стационаре и амбулаторно в зависимости от этапа клинической апробации.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

	Наименование	Количество
1	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста	30
2	Сестринский уход	15
3	Общий (клинический) анализ крови развернутый	12
4	Анализ мочи общий	8
5	Биохимический анализ крови	12
6	Исследование уровня лекарственных препаратов в крови	12
7	Молекулярно-биологические исследования биоматериала	10
8	Коагулограмма развернутая	12
9	Иммуноморфологическое, гистологическое исследования тканей почки/печени	1
10	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	5
11	МРТ/КТ головы, органов грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства	1
12	Комплексное УЗИ органов брюшной полости	10
13	Комплексное УЗИ почек и органов малого таза	10
14	Регистрация электрокардиограммы	1
15	Эхокардиография	1
16	Эзофагогастродуоденоскопия	1
17	Биопсия печени	1

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

Изделия медицинского назначения, обязательно используемые при апробации метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени.

	Наименование	Количество
1	Шприц медицинский инъекционный однократного применения 5 мл, 10 мл и 20 мл	50 штук
2	Перчатки одноразовые стерильные	50 пара
3	Перчатки одноразовые нестерильные	20 пара
4	Бинт марлевый	10 штук
5	Салфетка стерильная	40 штук
6	Асептический раствор	3 штук
7	Лейкопластырь	50 штук
8	Одноразовые медицинские халаты	10 штук
9	Одноразовые медицинские шапочки	10 штук
10	Одноразовые маски	20 штук
11	Бахилы	40 штук

Перечень лекарственных препаратов для клинической апробации метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени, с указанием средних курсовых доз:

№ п/п	Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Частота приема	Продолжительность приема	Средне курсовая доза	Ед. измерения	Обоснование назначения
1	Не присвоен	Противовирусные препараты прямого действия	Глекапревир пибрентасвир	1	12 или 16 нед	33600/13440	мг	Для лечения рецидива HCV
2	L04A D02	Иммунодепрессанты	Такролимус	0,9	24 или 28 нед	896	мг	С целью профилактики отторжения

								трансплантата печени
3	L04A D	Ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин	0,1	24 или 28 нед	25200	мг	С целью профилактики отторжения трансплантата печени
4	A05A A	Препараты желчных кислот	Урсодезоксихолевая кислота	1		30000	мг	С гепатопротективной целью

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Количественная оценка эффективности метода безинтерфероновой терапии будет произведена в соответствии с утвержденными международными критериями на основании оценки концентрации вируса хронического вирусного гепатита С в крови спустя 12 недель после завершения приема лекарственного препарата (устойчивый вирусологический ответ через 12 недель – УВО 12).

Степень достижения целевого результата – неопределяемый уровень содержания РНК вируса гепатита С, выражена в процентах, те доле пациентов с неопределяемой концентрацией РНК HCV спустя 12 недель после прекращения приема препарата).

Достижение неопределяемого уровня содержания РНК вируса гепатита С снижает риск преждевременной смерти до популяционного показателя, что является основанием для использования данного критерия в качестве основного при оценке качества и эффективности проводимого лечения (vanderMeer 2012).

- доля пациентов, достигших УВО через 12 недель лечения;
- выживаемость пациентов;
- выживаемость трансплантатов.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- снижение смертности HCV РНК позитивных реципиентов;
- снижение частоты лимфопролиферативных заболеваний и ГЦК в популяции HCV РНК позитивных реципиентов.

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

Показатели эффективности будут регистрироваться на каждом периоде клинической апробации. Анализ эффективности будет проведен в два этапа:

1 этап – анализ эффективности противовирусной терапии (доля пациентов, у которых в ходе проведения противовирусной терапии зарегистрировано развитие вирусологических ответов на 4, 12, 16 неделях лечения).

2 этап – анализ непосредственных результатов противовирусной терапии HCV-инфекции и сравнение с результатами в мировой практике при использовании других подходов в лечении HCV-инфекции после трансплантации печени.

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

– Для описания количественных признаков будут использованы показатели медианы, значения нижнего и верхнего квартилей. Для определения статистической значимости различий средних величин будет использован t-критерий Стьюдента.

– Качественные номинальные признаки будут сравниваться точным двусторонним критерием Фишера.

– Выживаемость трансплантатов и пациентов будет оцениваться по методу Kaplan-Meier. Различия будут признаны статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

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

На основании опубликованных разведочных данных ожидаемая разница между значениями указанного выше критерия эффективности при безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени по сравнению со стандартной интерфероновой терапией, составляет около 50% (95% против

40-45%). Исходя из указанных данных, был рассчитан объем выборки = 60 (в 2019 году 10 пациентов, в 2020 году – 25, в 2021 году – 25 пациентов).

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, в соответствии с актуальным прейскурантом Учреждения, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном портале Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата. Полная стоимость апробации на одного пациента рассчитана путем применения единичной расценки оказания услуг, или стоимости медицинского изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз. Помимо прямых расходов Учреждения также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание, услуги связи, в т.ч. интернет) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 1 724,00 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 60.

Общая стоимость апробации составит 103 440,00 тыс. руб. В том числе в 2019 году – 10 пациентов на сумму 17 240,00 тыс. руб., в 2020 году – 25 пациентов на сумму 43 100,00 тыс. руб., в 2021 году – 25 пациентов на сумму 43 100,00 тыс. руб.

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени

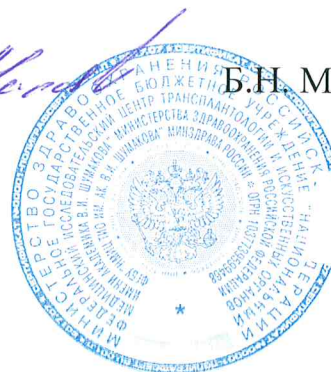
Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	200,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, 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	1 409,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	15,00
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)	100,00
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	50,00
Итого:	1 724,00

Ио директора ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России

М.И. Морозов
Б.Н. Морозов

МП

«*28*» *февраля* 2019 г.



Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациентов при апробации метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени по сравнению со стандартной интерфероновой терапией

Исследование	КО 1	КО 2	КО 3	КО 4	КО 5	КО 6	КО 7	КО 8
Жалобы	+	+	+	+	+	+	+	+
Клинический осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+
ЧД	+	+	+	+	+	+	+	+
ЧСС	+	+	+	+	+	+	+	+
АД	+	+	+	+	+	+	+	+
Рост	+	+	+	+	+	+	+	+
Масса тела	+	+	+	-	+	+	+	+
Клинический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
Концентрация иммуносупрессанта в крови	+	+	+	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+	+	+	+
ЦМВ - ПЦР	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+	+	-	+	+	+	+
УЗИ трансплантата	+	+	+	+	+	+	+	+
HCV-РНК качество методом ПЦР	+	+	+	+	+	+	+	+
HCV-РНК количество методом ПЦР	+	+	+	+	+	+	+	+
HCV-РНК определение генотипа	+	-	-	-	-	-	-	-
ЭГДС	+							
ЭКГ	+	-	-	-	-	-	-	-
ЭХО-КГ	+	-	-	-	-	-	-	-
ЭГДС	+	-	-	-	-	-	-	-
МСКТ органов грудной клетки	+	-	-	-	-	-	-	-

МРТ головного мозга	+	-	-	-	-	-	-	+
МСКТ/МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием	+	-	-	-	-	-	-	+
Пункционная биопсия печени	+	-	-	-	-	-	-	-

Согласие
на опубликование протокола клинической апробации
на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Настоящим ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России дает согласие на публикацию протокола **«Клиническая апробация метода безинтерфероновой противовирусной терапии у пациентов взрослого возраста с наличием трансплантированной печени для лечения HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени по сравнению со стандартной интерфероновой терапией»** на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Ио директора ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России

Б.Н. Морозов

