

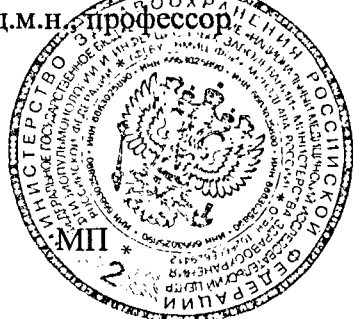
**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

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 фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес места нахождения организации	127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2
Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(495)681-84-22 (приемная директора) 8(495)631-15-15 nmrc@nmrc.ru
Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод лечения саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией (B21.0) противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	77

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 24 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 28 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
4. Приложение к протоколу на 5 л.

Директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
д.м.н., профессор



Васильева И.А.

28 февраля 2022 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод): Метод лечения саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией (B21.0) противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке.

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 фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д. 4., к. 2

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

Васильева Ирина Анатольевна – директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор.

Условные обозначения:

НЯ - нежелательные явления

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

АРТ – антиретровирусная терапия

ОР – отношение рисков

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода:

Необходимы эффективные методы лечения саркомы Капоши с хорошим профилем безопасности. Разработана методика лечения саркомы Капоши у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией (B21.0) обоего пола, заключающаяся в том, что пациентам с прогрессированием местного процесса на коже или при генерализованной форме заболевания применяется лечение, представляющее собой введение противоопухолевого антибиотика в липосомальной

форме (липосомального пегилированного доксорубина) в дозе 20 мг/м² внутривенно 1 раз в три недели.

Планируется сравнение предлагаемого метода со стандартным лечением взрослых пациентов обоего пола с ВИЧ-инфекцией с саркомой Капоши (B21.0) введением аналогичного противоопухолевого антибиотика в водорастворимой форме в/в 1 раз в три недели.

Предполагаемый метод имеет большую эффективность по сравнению со стандартным: полный или частичный регресс элементов саркомы Капоши в 76% случаев по окончании курса лечения противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке [10], в 55% случаев по окончании курса лечения противоопухолевым антибиотиком в водорастворимой оболочке [12].

Безопасность введения разных форм противоопухолевого антибиотика сильно отличается. При использовании липосомальной формы противоопухолевого антибиотика дилатационная кардиомиопатия не развивается, при использовании обычной водорастворимой формы противоопухолевого антибиотика дилатационная кардиомиопатия развивается до 10% случаев (5-летняя выживаемость пациентов с дилатационной кардиомиопатией составляет 25% для мужчин, 38% для женщин) [13,14]. 5-ти летняя летальность по причине сердечной недостаточности на фоне развившейся дилатационной кардиомиопатии при использовании стандартного метода составляет 6,5% от общего количества пациентов, начавших лечение, предлагаемого метода – 0%.

Форма оказания медицинской помощи как при применении предлагаемого метода, так и при применении стандартного метода одинаковая: вид помощи – специализированная медицинская помощь; форма – плановая; условия – стационарные.

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

Саркома Капоши является ВИЧ-ассоциированным заболеванием, риск которого возрастает по мере прогрессирования иммунологических нарушений. Среди госпитализированных пациентов с прогрессирующей саркомой Капоши умирает до 20% [11].

Назначение антиретровирусных препаратов не всегда может стабилизировать процесс, а тем более привести к регрессу уже имеющихся нарушений. Присоединение цитостатической терапии связано со значительными рисками развития тяжелой соматической патологии в связи с прямым токсическим воздействием на внутренние органы

Необходимо внедрение в практику новых методов лечения саркомы Капоши с применением эффективных и безопасных препаратов.

Несмотря на ежегодное увеличение охвата АРТ пациентов с ВИЧ-инфекцией, саркома Капоши является значимой для них патологией [1]. По сравнению с общей популяцией у ВИЧ-инфицированных риск заболеть саркомой Капоши (ВПЧ-8) выше в 3640 раз. По данным международных исследований заболеваемость саркомой Капоши у ВИЧ-инфицированных составляет 481,54 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 342,36–677,32 на 100 000 человеко-лет) [2]. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа саркома Капоши встречается в 20 000 раз чаще, чем в общей популяции, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммуносупрессией, вызванной другими факторами [3]. При этом повышенный (по сравнению с общей популяцией) риск развития саркомы Капоши у пациентов с ВИЧ-инфекцией сохраняется даже при нормальном уровне CD4 Т-лимфоцитов и неопределяемой вирусной нагрузке [4].

В патогенезе саркомы Капоши важное значение имеет не только онкогенез, но и течение воспаления [5,6]. Саркома Капоши может протекать в локализованной форме с поражением только кожного покрова и в генерализованной форме (более тяжелой) с поражением не только кожи, но и слизистых желудочно-кишечного тракта, трахеобронхиального дерева, легких, лимфатических узлов [3].

Традиционная схема лечения саркомы Капоши у пациентов с ВИЧ-инфекцией предполагает назначение АРТ. При прогрессировании процесса к лечению присоединяется цитостатическая терапия, в частности винбластин [7].

Также для лечения саркомы Капоши могут применяться антрациклины (противоопухолевые антибиотики), например, водорастворимая форма доксорубицина. Эффективность применения данной формы препарата составляет 55% [12]. Одним из серьезных осложнений, ограничивающих возможности их применения является кардиотоксичность. Дилатационная кардиомиопатия развивается до 10% случаев при использовании водорастворимой формы. 5-летняя выживаемость пациентов с дилатационной кардиомиопатией составляет 25% для мужчин, 38% для женщин [13,14].

Для нивелирования кардиотоксического действия препаратов из данной группы их заключают в липосомальную оболочку (пегилированная липосомальная форма), которая обеспечивает длительную циркуляцию в крови, более высокую концентрацию препаратов в опухолевой ткани, не оказывает повреждающего действия на кардиомиоциты [8].

Лечение саркомы Капоши только назначением АРТ или комбинацией АРТ с цитостатической терапией менее эффективно, чем лечение АРТ в комбинации с

липосомальными антрациклинами (противоопухолевыми антибиотиками в липосомальной оболочке). При лечении АРТ в комбинации с липосомальными антрациклинами риск прогрессирования процесса саркомы Капоши на фоне развития синдрома восстановления иммунной системы был ниже, чем при назначении только АРТ (ОР 0,49; 95% ДИ от 0,16 до 1,55). Применение липосомального доксорубина снижало смертность по сравнению с консервативным лечением, состоящим либо из блеомицина и винбластина, винкристина, либо только из АРТ (ОР 0,93; 95% ДИ 0,75-1,15) [9].

В соответствии с европейскими рекомендациями при прогрессировании местного процесса или генерализованной форме саркомы Капоши одним из препаратов является липосомальный доксорубин. При сочетании с АРТ введение 20 мг/м² липосомального доксорубина 1 раз в 3 недели обеспечивало положительную динамику в 76% у пациентов с саркомой Капоши, развившейся на фоне ВИЧ-инфекции [10].

Прямые затраты на лечение пациентов как предлагаемым, так и стандартным методом складываются из расходов на препараты для лечения саркомы Капоши, лечение ВИЧ-инфекции, расходов на обследование, расходов на питание. Наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией и саркомой Капоши будет осуществляться в соответствии со стандартами, расходы на лечение ВИЧ-инфекции, расходы на обследование, расходы на питание при применении предлагаемого и стандартного метода будут одинаковыми. Предлагаемый метод: прямые расходы на наблюдение 461,1 руб, стандартный метод: прямые расходы на обследование и лечение 94,8 тыс руб (цена препаратов соответствует предельно допустимой цене с учетом НДС и региональной надбавки). Коэффициент затраты/эффективность (CER) при лечении предлагаемым методом = 6067,1 руб, CER при лечении стандартным методом = 1 723,6 руб.

Оценка экономических потерь в результате смерти пациентов по причине дилатационной кардиомиопатии. Предлагаемый метод – 0 руб. Стандартный метод (ущерб от смерти одного человека колеблется от 6 до 50 млн при оценке с использованием модели человеческого капитала [15,16]) от 17,55 млн руб ($45 \cdot 0,065 \cdot 6\,000\,000$) до 146,25 млн ($45 \cdot 0,065 \cdot 50\,000\,000$) при лечении 45 пациентов. При этом при расчете экономические потери при лечении стандартным методом даны без учета дополнительных расходов, которые требуются на лечение пациента с дилатационной кардиомиопатией (в том числе для

проведения высокотехнологических хирургических вмешательств) [12], дополнительных расходов в связи со стойкой утратой трудоспособности у пациентов с данной патологией.

Лечение предлагаемым методом является более эффективным и безопасным, позволяет снизить число смертей от ВИЧ-инфекции и инвалидизацию пациентов.

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

Стандартным методом лечения прогрессирующей саркомы Капоши у пациентов с ВИЧ-инфекцией является проведение АРТ или комбинация АРТ и системной цитостатической терапией (винбластин или водорастворимый доксорубин). Назначение только АРТ может слабо влиять на течение прогрессирующей саркомы Капоши ввиду отсроченной нормализации иммунологических и вирусологических показателей. Назначение АРТ в комбинации с цитостатической терапией может приводить к развитию нежелательных явлений и к прерыванию лечения саркомы Капоши. Оба подхода могут увеличивать риск неблагоприятного исхода.

Применение противоопухолевого антибиотика в липосомальной оболочке на фоне, текущей АРТ позволяет повысить эффективность лечения саркомы Капоши за счет прямого воздействия на патологический процесс и активного влияния на вирус, при этом улучшить безопасность проводимого лечения по сравнению со стандартной терапией, в связи хорошим профилем безопасности у липосомальных антрациклинов [10].

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

Таблица 1

Неблагоприятные побочные реакции при применении препарата доксорубин, частота их встречаемости

Побочная реакция	Частота встречаемости	
	доксорубин	липосомальный доксорубин
нейтропения, анемия, лейкопения	очень часто	часто
тромбоцитопения	очень часто	часто
анорексия	очень часто	очень часто
тошнота	очень часто	очень часто
диарея	очень часто	часто
рвота	очень часто	очень часто
спутанность сознания, головокружение	часто	-

конъюнктивит	часто	-
синусовая тахикардия	часто	часто
уменьшение фракции выброса левого желудочка	очень часто	-
кандидоз полости рта	часто	часто

Неблагоприятные побочные реакции при применении антиретровирусных препаратов, частота их встречаемости

Побочная реакция	Лекарственные препараты, которые могут вызвать побочную реакцию	Частота встречаемости
Долутегравир		
Нервная система: головная боль. ЖКТ: тошнота, диарея.	Долутегравир	>1/10
<p>Нервная система: повышенная утомляемость, головокружение.</p> <p>Нарушения психики: бессонница, необычные сновидения, депрессия, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе).</p> <p>ЖКТ: рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота.</p> <p>Кожные покровы: сыпь, зуд.</p> <p>Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности АЛТ и/или АСТ, КФК.</p>		>1/100 и <1/10

<p>Иммунная система: реакция гиперчувствительности, синдром восстановления иммунитета.</p> <p>ЖКТ: гепатит.</p>		<p>>1/1000 и <1/100</p>
<p>Эмтрицитабин.</p>		
<p>ЖКТ: диарея, тошнота.</p> <p>Нервная система головная боль.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: повышение активности креатинкиназы.</p>	<p>Эмтрицитабин.</p>	<p>>1/10</p>
<p>Системы крови и органов кроветворения: нейтропения.</p> <p>Иммунной системы: аллергические реакции. ЖКТ: повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности липазы сыворотки, рвота, боль в животе, диспепсия.</p> <p>Нервная система: головокружение.</p> <p>Нарушения психики: бессонница, патологические сновидения.</p> <p>Кожные покровы: везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница, нарушение окраски кожи (гиперпигментация).</p>		<p>>1/100 и <1/10</p>
<p>Кожные покровы: ангионевротический отек. Прочие: боль, астения.</p>		<p>>1/1000 и <1/100</p>
<p>Тенофовир</p>		
<p>Обмен веществ и нарушение питания: гипофосфатемия.</p> <p>Нервная система: головокружение, астения.</p>	<p>Тенофовир</p>	<p>≥1/10</p>

<i>ЖКТ:</i> диарея, рвота, тошнота.		
<i>Кожные покровы:</i> сыпь.		
<i>Нервная система:</i> головная боль, усталость.		≥1/100 и <1/10
<i>ЖКТ:</i> боль в животе, вздутие, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз.		

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):

- Poizot-Martin I, Lions C, Cheret A, Rey D, Duvivier C, Jacomet C, Allavena C, Huleux T, Bani-Sadr F, Obry-Roguet V, Makinson A; Dat' AIDS study group. Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015. *AIDS*. 2020 Mar 15;34(4):569-577. doi: 10.1097/QAD.0000000000002450
- Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. *HIV Med*. 2018;19(5):355-364.
- Ренев В.Д., Карамов Э.В., Веселова Е.И., Ловачева О.В., Тюлькова Т.Е., Каминский Г.Д. Клинико-лабораторные различия у больных с локализованной и генерализованной формами саркомы Капоши. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):39-45. Импакт-фактор 0,6
- Yanik EL, Achenbach CJ, Gopal S, Coghill AE, Cole SR, Eron JJ, Moore RD, Mathews WC, Drozd DR, Hamdan A, Ballestas ME, Engels EA. Changes in Clinical Context for Kaposi's Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3276-83. doi: 10.1200/JCO.2016.67.6999
- Rivas C., Thick A. E., Paravicini C., Moore P. S., Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA2 is a B-cell-specific latent viral protein that inhibits p53 // *J. Virol.* – 2001. – No 75. – P. 429-438
- Schubert U., Antón L. C., Bacík I., Cox J. H., Bour S., Bennink J. R., Orłowski M., Strelbel K., Yewdell J. W. CD4 glycoprotein degradation induced by human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein requires the function of proteasomes and the ubiquitin-conjugating pathway // *J. Virol.* – 1998. – Vol: 72, No 3. – P. 2280-2288
- Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и саркома Капоши. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012. Т. 4. № 4. С. 7-18.
- Никитина Е.Р., Коротков С.М., Петунов С.Г., Васильева К.А., Миндукшев И.В., Кривченко А.И. Противоопухолевый цитостатик доксорубин в липосомальной форме не оказывает повреждающего действия на митохондрии. *Гены и Клетки*. 2019. Т. 14. № 3. С. 85-86.
- Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 13;8(8):CD003256. doi: 10.1002/14651858.CD003256.pub2
- Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol VD, Malvey J, Zalaudek I, Hoeller C, Dummer R, Forsea AM, Kandolf-Sekulovic L, Olah J, Arenberger P, Bylaite-Bucinskiene M, Vieira R, Middleton M, Levy A, Eggermont AM, Battistella M, Spano JP, Grob JJ, Pages C; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of

Dermato-Oncology (EADO) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). Eur J Cancer. 2019 Jun;114:117-127. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.036.

11. Reid EG, Suazo A, Lensing SY, Dittmer DP, Ambinder RF, Maldarelli F, Gorelick RJ, Aboulafia D, Mitsuyasu R, Dickson MA, Wachsmann W; AIDS Malignancy Consortium (AMC). Pilot Trial AMC-063: Safety and Efficacy of Bortezomib in AIDS-associated Kaposi Sarcoma. Clin Cancer Res. 2020 Feb 1;26(3):558-565. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1044
12. Шумаков Д.В., Шурыгин С.Н., Тимербаев А.В. Современные хирургические методы лечения дилатационной кардиомиопатии. Вестник трансплантологии и искусственных органов, том XI № 4–2009, с 92-96
13. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_99.htm
14. Tavio M, Vaccher E, Antinori A, Ammassari A, Cusini M, Fasan M, Accurso V, Garavelli LP, Repetto L, Tirelli U. Combination chemotherapy with doxorubicin, bleomycin, and vindesine for AIDS-related Kaposi's sarcoma. Cancer. 1996 May 15;77(10):2117-22. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960515)77:10<2117::AID-CNCR23>3.0.CO;2-X.
15. Р. И. Капелюшников. Сколько стоит человеческий капитал России? Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». – М. : Изд. Дом Высшей школы экономики, 2012 – 76 с.
16. А. А. Быков. О методологии оценки стоимости среднестатистической жизни человека. Страховое дело, 2007, с 10-25.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Иные сведения, связанные с разработкой метода, отсутствуют.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Целью клинической апробации практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода лечения саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией (B21.0) противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Задачи клинической апробации:

- Сравнить клиническую эффективность метода лечения саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией (B21.0) противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке и лечение саркомы Капоши стандартным методом.
- Сравнить безопасность метода лечения саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией (B21.0) противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке и лечение саркомы Капоши стандартным методом.
- Сравнить экономическую эффективность метода лечения саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией (B21.0) противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке и лечение саркомы Капоши стандартным методом.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В клинической апробации будет использован противоопухолевый антибиотик доксорубин гидрохлорид пегилированный липосомальный и антиретровирусные препараты в соответствии с инструкциями по применению. Оценка эффективности и безопасности метода лечения будет проводиться с использованием стандартизованных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

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:

Критерии эффективности:

- Доля пациентов с полным или частичным стиханием проявлений саркомы Капоши через 4 недели после последнего введения липосомального доксорубина на фоне продолжающейся АРТ. Критерии полного или частичного стихания разработаны на основе критериев AIDS Malignancy Consortium (AMC) [12] (Приложение 1)
- Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, приведшие к отмене липосомального доксорубина;

Первичные критерии оценки эффективности:

Доля пациентов с полным или частичным стиханием проявлений саркомы Капоши через 4 недели после последнего введения липосомального доксорубина на фоне продолжающейся АРТ.

Вторичные критерии оценки эффективности:

Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, приведшие к отмене липосомального доксорубина.

Третичные критерии оценки эффективности:

Время в неделях до положительного ответа на терапию (определяется как время от начала лечения до документирования первого положительного ответа).

Время в неделях до отрицательного ответа на терапию (прогрессирование заболевания) (определяется как время от начала лечения до документирования первого отрицательного ответа).

Дополнительные параметры:

- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени), взаимосвязи с применением схемы (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала терапии.
- Частота изменения лабораторных показателей, отражающих миелотоксический эффект, характерный при применяемом лечении.

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

Дизайн клинической апробации:

Апробация будет проводиться на стационарных этапах лечения взрослых. Стационарный этап лечения до 7 суток каждая госпитализация, всего госпитализаций 4-6, в среднем 5.

В апробацию метода берутся пациенты с саркомой Капоши с прогрессированием местного процесса на коже или при генерализованной форме заболевания.

Критерии прогрессирования разработаны на основе критериев AIDS Malignancy Consortium (AMC) [11] и даны в приложении 1.

За весь период клинической апробации проводится в среднем 5 (4-6) курса в/в введения липосомального пегилированного доксорубина с интервалом в 3 недели. На стационарном этапе проводится АРТ по схеме: долутегравир, эмтрицитабин, тенофовир. Дозы лекарственных препаратов соответствует инструкции по применению (Таблица 2).

Таблица 2. Дозирование и кратность введения препаратов

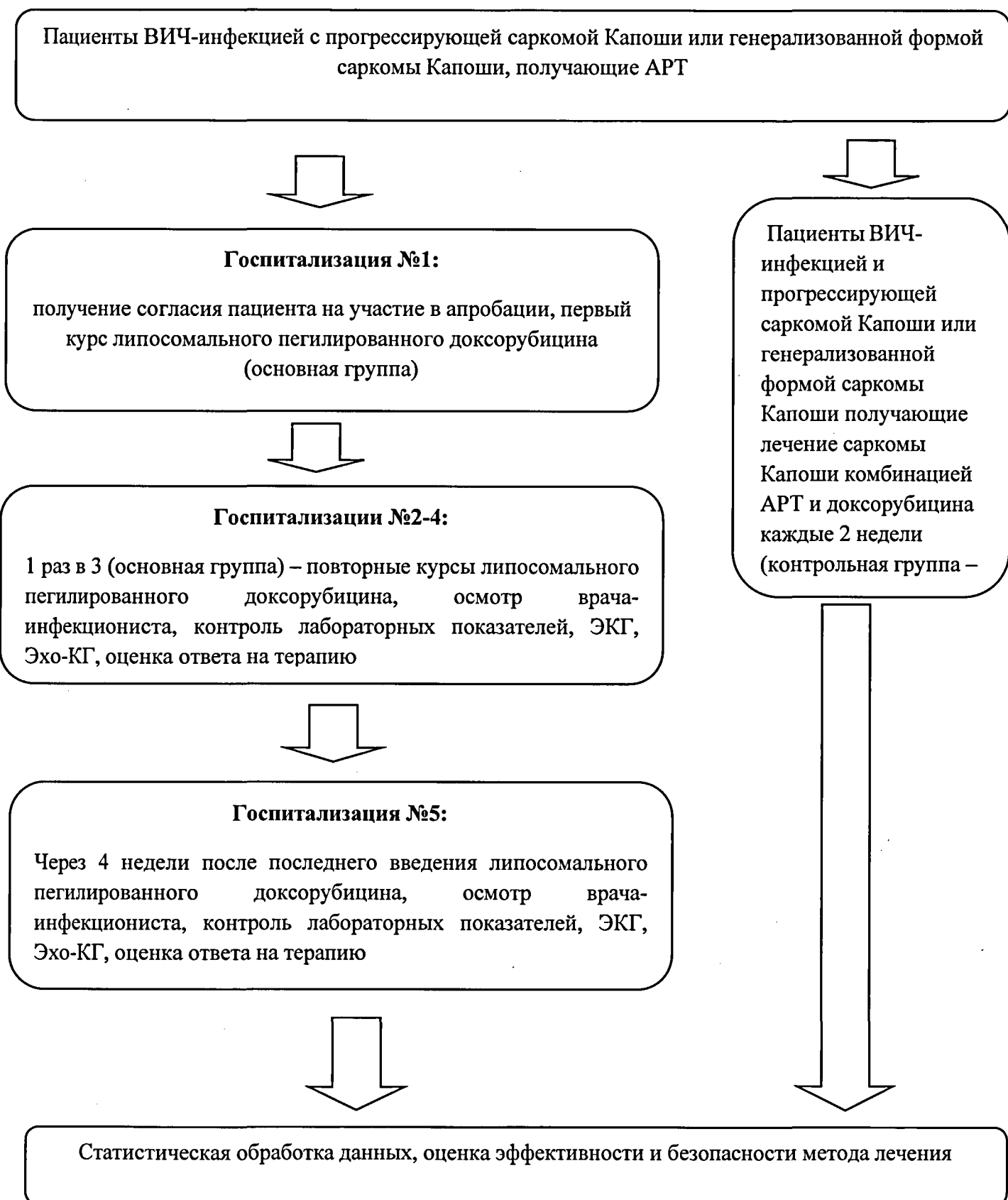
Код АТХ	МНН	Суточная дозировка	Кратность введения
L01DB01	Доксорубин	20 мг/м ²	1 раз в 3 недели
J05AX12	Долутегравир	50	1 в день
J05AF09	Эмтрицитабин	200	1 в день
J05AF07	Тенофовир	300	1 в день

Доксорубин липосомальный вводится в/в капельно. Долутегравир эмтрицитабин, тенофовир – перорально, вне зависимости от приема пищи. Количество курсов лечения зависит от эффективности проводимого лечения и возникновения НЯ, требующих отмены терапии. В некоторых случаях возможно удлинение интервала между курсами введения препарата в связи с возникновением НЯ и необходимостью их коррекции. План визитов и процедур, предусмотренных на каждом визите представлен в таблице 3.

Таблица 3. План визитов (по месяцам терапии) и процедур, предусмотренных на каждом визите:

	Стационарное лечение					
	1	2	3	4	5	6
Осмотр врача-инфекциониста	+	+	+	+	+	+
Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)			+			+
Определение уровня CD4+Т-лимфоцитов			+			+
Общий анализ крови	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий белок, мочевины, креатинин, билирубин общий, прямой, холестерин, ГГТП)	+	+	+	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+	+	+	+	+
УЗИ брюшной полости						+
Электрокардиограмма	+		+		+	+
Эхокардиография	+		+		+	+

Рисунок 1. Схема проведения клинической апробации



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Для оценки эффективности апробируемого метода перед началом лечения все пациенты пройдут обязательный комплекс обследования, в который входит:

- сбор жалоб и анамнеза
- физикальное обследование
- общий анализ крови
- биохимический анализ крови
- общий анализ мочи
- HBs антиген, анти-HBc, анти-HCV, RW
- УЗИ органов брюшной полости и почек
- ЭГДС
- Фибробоноскопия
- ЭКГ и Эхо-КГ
- биопсия образования кожи

Эффективность проводимой терапии оценивается по:

- Доле пациентов с полным или частичным стиханием проявлений саркомы Капоши через 4 недели после последнего введения липосомального доксорубина на фоне продолжающейся АРТ. Критерии полного или частичного стихания разработаны на основе критериев AIDS Malignancy Consortium (AMC) [11].
- Доле пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, приведшие к отмене липосомального доксорубина;

Опросник самооценки симптомов DAIDS

	У МЕНЯ ЕСТЬ ЭТОТ СИМПТОМ				У МЕНЯ НЕТ ЭТОГО СИМПТО МА
	Это очень сильно меня тревожит	Это меня тревожит	Это немного меня тревожи	Это меня не тревожит	
1. Слабость или утрата энергичности	0	1	2	3	4
2. Лихорадка, озноб или потливость	0	1	2	3	4
3. Головокружение	0	1	2	3	4
4. Боль, онемение или покалывание в кистях рук или ступнях	0	1	2	3	4
5. Затруднение запоминания	0	1	2	3	4
6. Тошнота или рвота	0	1	2	3	4
7. Диарея или жидкий стул	0	1	2	3	4
8. Ощущение печали, плохое настроение или депрессия	0	1	2	3	4
9. Ощущение нервозности или тревоги	0	1	2	3	4
10. Трудности с засыпанием	0	1	2	3	4
11. Проблемы со стороны кожи, такие как сыпь, сухость и зуд	0	1	2	3	4
12. Кашель или ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4
13. Головная боль	0	1	2	3	4
14. Потеря аппетита или изменение ощущения вкуса пищи	0	1	2	3	4
15. Вздутие живота, боль в животе или повышенное газообразование в кишечнике	0	1	2	3	4
16. Боли в мышцах или суставах	0	1	2	3	4
17. Проблемы с половой жизнью, такие как утрата интереса или отсутствие удовлетворения	0	1	2	3	4
18. Изменение внешнего вида Вашего тела, например,	0	1	2	3	4
19. Проблема потери веса или истощения	0	1	2	3	4
20. Выпадение или изменение вида волос	0	1	2	3	4

Удовлетворенность лечением ESTAR

1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
2. Насколько Вы удовлетворены эффективностью лечения, которое получаете в настоящее время, то есть, насколько лечение позволяет контролировать у Вас ВИЧ-инфекцию? <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
3. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
4. Насколько Вы удовлетворены требованиями, которые Вам приходится выполнять в процессе Вашего лечения в настоящее время (в отношении времени, усилий, приверженности и т.д.)? <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
5. Насколько Вы удовлетворены уровнем удобства лечения в отношении числа доз за день или числа таблеток, которые Вы должны принимать за один раз, а также удобством ношения препаратов с собой для возможности принять их в случае, если Вы находитесь не дома? <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
6. Насколько Вы удовлетворены гибкостью Вашего лечения в отношении времени дня, когда Вы должны принимать препараты (в отношении периода времени, которое у Вас есть чтобы принять препарат), возможности забыть (или пропустить дозу) препарата, или принимать препараты с пищей или между приемами пищи, и т.д. <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
7. Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
8. Насколько Вы удовлетворены тем, как Ваше лечение адаптировано к Вашему образу жизни? <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
9. Посоветуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому ВИЧ-позитивному человеку? <u>Да</u> , обязательно порекомендую – 4 3 2 1 0 – Нет, никогда не порекомендую	0	1	2	3	4
10. Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение? <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4

Приверженность SMAQ

1. Забываете ли Вы когда-либо принять назначенное лекарство?
2. Бываете ли Вы иногда невнимательны в отношении приема лекарства?
3. Прекращаете ли Вы принимать лекарства, если вдруг почувствуете себя хуже?
4. Вспомните прошедшую неделю. Сколько раз Вы не принимали лекарство?
5. Пропускали ли Вы прием какого-либо из назначенных Вам лекарств в течение последних выходных дней?
6. Сколько было таких дней за последний месяц, когда Вы не принимали вообще никаких лекарств?

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

Набор пациентов осуществляется в течение 3-х лет: первый год – 25 пациентов, 2-й год – 27 пациентов, 3-й год – 25 пациентов. Пациенты получают лечение саркомы Капоши комбинацией

АРТ и липосомального пегилированного доксорубина в рамках клинической апробации, общая продолжительность стационарного этапа длится до 42 суток, общая продолжительность наблюдения до 5 месяцев. Общая продолжительность клинической апробации 3.5 года.

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 п.12.1 настоящего протокола клинической апробации.

В настоящем исследовании не предусмотрено никаких данных, которые будут вноситься непосредственно в ИРК, без отражения этой информации в первичной документации. Все данные, касающиеся настоящего исследования, вначале будут вноситься в первичную документацию, а затем регистрироваться в ИРК.

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Взрослые пациенты обоего пола при наличии ВИЧ-инфекции с прогрессирующей саркомой Капоши или с генерализованной формой саркомы Капоши (B21.0)
2. Прием антиретровирусной терапии на момент включения в исследование
3. Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии невключения пациентов.

1. Возраст моложе 18 лет.
2. Беременность.
3. Повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) более 4 норм.
4. СКФ менее 30 мл/мин.
5. Тромбоцитопения менее $75 \times 10^3/\text{л}$.
6. Лейкопения менее $1,5 \times 10^3/\text{л}$
7. Острые состояния или заболевания, декомпенсация хронических заболеваний.
8. Органические заболевания центральной нервной системы.
9. Исходная ЭКГ, где QTcF > 500 мс определена в двух исследованиях.
10. В анамнезе больного имеются указания на синкопальные эпизоды, желудочковую аритмию или тяжелую ишемическую болезнь сердца.
11. Наличие оппортунистических инфекций
12. Больной относится к категории граждан, которым запрещено участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанной в Положении об оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации (в соответствии с 323-ФЗ):
 - Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту
 - Лица, страдающих психическими расстройствами

- Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

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

Досрочное прекращение участия пациента в клинической апробации возможно по следующим причинам:

1. Решение пациента и/или его законного представителя.
2. Индивидуальная лекарственная непереносимость липосомального доксорубина.
3. Развитие нежелательных явлений, ограничивающих возможность проведения повторных курсов.
4. Развитие оппортунистических инфекций на фоне лечения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

вид помощи—специализированная медицинская помощь; форма—плановая; условия—стационарные.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень медицинских услуг

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
V01.014.002	1,000	6	Осмотр врача-инфекциониста
A26.06.049.001	1,000	2	Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)
A12.06.001.002	1,000	2	Определение уровня CD4+ лимфоцитов
V03.016.002	1,000	6	Общий анализ крови
V03.016.004	1,000	6	Биохимический анализ крови
V03.016.006	1,000	6	Общий анализ мочи
V03.052.001	1,000	1	УЗИ органов брюшной полости

A04.10.002	1,000	4	Эхокардиография
A05.10.006	1,000	4	Электрокардиограмма
A25.30.033	1,000	1	Назначение лекарственных препаратов при саркоме Капоши

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; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в человека; и иное.

За весь период клинической апробации проводится в среднем 5 (4-6) курсов пегилированного липосомального доксорубина внутривенно капельно с интервалом в 3 недели, АРТ по схеме: долутегравир, эмтрицитабин, тенофовир перорально вне зависимости от приема пищи.

Дозы лекарственных препаратов соответствует инструкции по применению.

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка	Кратность введения
L01DB01	Доксорубин	20 мг/м ²	1 раз в 3 недели
J05AX12	Долутегравир	50	1 в день
J05AF09	Эмтрицитабин	200	1 в день
J05AF07	Тенофовир	300	1 в день

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- Доля пациентов с полным или частичным стиханием проявлений саркомы Капоши через 4 недели после последнего введения липосомального доксорубина на фоне продолжающейся АРТ. Критерии полного или частичного стихания разработаны на основе критериев AIDS Malignancy Consortium (AMC) [12].
- Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, приведшие к отмене липосомального доксорубина;

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Время в неделях до положительного ответа на терапию (определяется как время от начала лечения до документирования первого положительного ответа).
- Время в неделях до отрицательного ответа на терапию (прогрессирование заболевания) (определяется как время от начала лечения до документирования первого отрицательного ответа).
- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени), взаимосвязи с применением схемы (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала терапии.
- Частота изменения лабораторных показателей, отражающих миелотоксический эффект, характерный при применяемом лечении.

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

Сроки оценки параметров в рамках непосредственных и ближайших результатов определяются в пункте 12.2 протокола и регистрируются в общей части ИРК пациента.

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителях. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов (п. 22 настоящего протокола).

VIII. Статистика

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

Информация из ИРК будет внесена в специально разработанную в Microsoft Excel базу данных. Статистическая обработка данных будет проведена с помощью программ Epi Info, SPSS, MedCalc, Microsoft Excel. Будут использованы точные методы для малых групп.

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

Расчет объема выборки произведен с использованием онлайн-калькулятора <https://www.scaledenvelope.com/power/binary-superiority/>

ожидаемая доля эффективного лечения в контрольной группе 0,55

ожидаемая доля эффективного лечения в основной группе 0,76

уровень достоверности 5%

мощность исследования 80%

По результатам расчета для проведения протокола клинической апробации необходима выборка в 77 пациентов.

Численность больных в группе клинической апробации (основной группе) – 77 человек, группа сравнения составит 77 человек.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также, в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт, сбора информации и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др. Затраты формируются только на основную группу, группа сравнения получает лечение по традиционным схемам на основе текущего финансирования.

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

Подробный расчет затрат на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества, используемых в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также иных расходов, на 1 пациента приведен в приложении 2 (стр 58).

Таблица 6

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Наименование расходов	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	51,4
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	445,9
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	17,5
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)	25,9
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	10,6
Итого:	540,7

Расходы в рублях по годам: 2023 – 13 517 500; 2024 – 14 598 900; 2025 – 13 517 500

Директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
д.м.н., профессор



И.А. Васильева

28 февраля 2022 г.

Приложение 1.

Критерии динамики процесса при саркоме Капоши

Полное стихание – полное исчезновение элементов саркомы Капоши без пигментации

Частичное стихание – уменьшение на 50 % и более числа элементов по сравнению с исходным уровнем до начала лечения

или

превращение 50% и более элементов из папул в пятна

или

уменьшение на 50% и более суммы максимальных диаметров 3 самых крупных элементов

Прогрессирование процесса – увеличение на 25% и более максимальных диаметров 3 самых крупных элементов

или

увеличение на 25% и более числа новых элементов (но не менее, чем на 5 штук)

или

увеличение на 25% и более числа папулезных элементов (но не менее, чем на 5 штук)

или

переход в генерализованную форму: появление висцеральных элементов

или

поражение «новых» внутренних органов

или

увеличение размера единичных висцеральных и/или кожных элементов на 100% и более

Индивидуальная регистрационная карта - скрининг.

Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод):
«Метод лечения саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией (B21.0)
противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке»

Номер и название федерального исследовательского центра

Код пациента пациента: _____

Дата подписания формы информированного согласия: _____

Один экземпляр формы информированного согласия выдан пациенту: _____ да _____ нет

Группа: основная/контрольная (*нужное подчеркнуть*)

Принимаемые антиретровирусные препараты

Информация о пациенте.

Дата рождения пациента: _____

Пол: _____ М _____ Ж

Рост пациента: _____ см Вес пациента: _____ кг ИМТ _____ кг/м²

Основной диагноз:

Сопутствующие заболевания:

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания

Аллергологический анамнез: 1 - Не отягощен 2 - Отягощен 3 – Неизвестно

Если отягощен, уточните:

Вредные привычки:

Курение: 1 – Нет 2-Да

Злоупотребление алкоголем: 1 - Нет 2 - Да

Употребление наркотических средств: 1 - Нет 2 - Да

Сопутствующая терапия: принимаются ли постоянно какие-либо лекарственные средства
1

- Нет 2 - Да

Если «да», то какие:

Клиническая оценка состояния здоровья

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

Органы и системы	Статус	Описание клинически значимых изменений
Общее состояние	норма	
	изменения	
Кожные покровы, мягкие ткани, суставы	Норма	
	Изменения	
Лимфатические узлы	Норма	
	Изменения	
Дыхательная система	Норма	
	Изменения	
Сердечно-сосудистая система	Норма	
	Изменения	
Желудочно-кишечный тракт	Норма	
	Изменения	
Мочеполовая система	Норма	
	Изменения	
Эндокринная система	Норма	
	Изменения	
Нервно-психический статус	Норма	
	Изменения	

Оценка клинических проявлений ВИЧ- инфекции (отметить):

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений
 - 2А-бессимптомная
 - 2Б -острая инфекция без вторичных заболеваний
 - 2В -острая инфекция с вторичными проявлениями
3. Субклиническая стадия (Латентная)
4. Стадия вторичных заболеваний
 - 4А _____
 - 4Б _____
 - 4В _____

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		
лихорадка		
лимфоаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		
головная боль		
Утомляемость сонливость		
Проявления вторичных заболеваний		

Поставить «+» в графе, соответствующей выраженности симптомов

Самооценка симптомов

	У МЕНЯ ЕСТЬ ЭТОТ СИМПТОМ				У МЕНЯ НЕТ ЭТОГО СИМПТОМА
	Это очень сильно меня тревожит	Это меня тревожит	Это немного меня	Это меня не тревожит	
1. Слабость или утрата энергичности	0	1	2	3	4
2. Лихорадка, озноб или потливость	0	1	2	3	4
3. Головокружение	0	1	2	3	4
4. Боль, онемение или покалывание в кистях	0	1	2	3	4
5. Затруднение запоминания	0	1	2	3	4
6. Тошнота или рвота	0	1	2	3	4
7. Диарея или жидкий стул	0	1	2	3	4
8. Ощущение печали, плохое настроение или	0	1	2	3	4
9. Ощущение нервозности или тревоги	0	1	2	3	4
10. Трудности с засыпанием	0	1	2	3	4
11. Проблемы со стороны кожи, такие как сыпь, сухость и зуд	0	1	2	3	4
12. Кашель или ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4

13. Головная боль	0	1	2	3	4
14. Потеря аппетита или изменение ощущения	0	1	2	3	4
15. Вздутие живота, боль в животе или	0	1	2	3	4
16. Боли в мышцах или суставах	0	1	2	3	4
17. Проблемы с половой жизнью, такие как	0	1	2	3	4
18. Изменение внешнего вида Вашего тела,	0	1	2	3	4
19. Проблема потери веса или истощения	0	1	2	3	4
20. Выпадение или изменение вида волос	0	1	2	3	4

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови: дата _____

Показатель	Результат исследования	Оценка*
Общее количество лейкоцитов		
Определение уровня CD4+ Т лимфоцитов		
Определение вирусной нагрузки ВИЧ		
Процентное содержание лимфоцитов		
Процентное содержание моноцитов		
Общее количество эритроцитов		
Концентрация гемоглобина		
Гематокрит		
Общее количество тромбоцитов		
СОЭ		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Биохимический анализ крови: дата

Показатель	Результаты исследования	Оценка*
АСТ		
АЛТ		
Общий билирубин		
Прямой билирубин		
Непрямой билирубин		
Креатинин		
Калий		
Кальций		
Мочевая кислота		
Холестерин		
Липопротеиды низкой плотности		
Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Исследование крови на гепатит В, С, сифилис: дата

Анализ	Результаты исследования**
Гепатит В	
Гепатит С	
Сифилис	

**Положительный результат: +
Отрицательный результат: -

ЭКГ: дата _____

QTс: _____ мсек

Есть ли клинически значимая патология? 1 - Нет 2 - Есть

Если есть, указать

1 – удлинение интервала QT более 450 мсек

2 – признаки ишемии

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (КТ) : дата _____

Опишите ниже, указав наличие/отсутствие инфильтрата/каверны; размер инфильтрата/каверны; распространенность поражений легких (по сегментам)

УЗИ брюшной полости: дата _____

Нежелательные явления

Отмечались ли у пациента какие-либо нежелательные явления:

1 - нет 2 - да

Если «Да», заполните форму регистрации НЯ

1. Описание НЯ (диагноз, если возможно): _____

1 – желудочно-кишечные НЯ (тошнота, рвота, отрыжка, диарея)

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

- 4 – отовестибулотоксичность
- 5 – электролитные НЯ
- 6 – дерматологические НЯ
- 7 – эндокринные НЯ
- 8 – неврологические НЯ
- 9 – НЯ со стороны органа зрения
- 10 – НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы
- 11 - НЯ со стороны системы крови
- 12 – НЯ со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НЯ: _____

3. Дата регистрации НЯ: _____

4. Дата окончания НЯ: _____

5. Связь нежелательного явления с приемом препарата _____ по мнению исследователя

1 - связано

2 – не связано

Индивидуальная регистрационная карта – расширенный визит

Наименование протокола клин. апробации _____

Ф.И.О. врача (исследователя) _____

Код пациента _____

Дата визита _____

Номер (цель) визита _____

Индивидуальная регистрационная карта.

Группа: основная/контрольная (*нужное подчеркнуть*)

Принимаемые антиретровирусные препараты

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

Органы и системы	Статус (поставить «+»)	Описание клинически значимых изменений
Общее состояние	норма	
	изменения	
Кожные покровы, мягкие ткани, суставы	Норма	
	Изменения	
Лимфатические узлы	Норма	
	Изменения	

Дыхательная система	Норма	
	Изменения	
Сердечно-сосудистая система	Норма	
	Изменения	

Желудочно-кишечный тракт	Норма	
	Изменения	
Мочеполовая система	Норма	
	Изменения	
Эндокринная система	Норма	
	Изменения	
Нервно-психический статус	Норма	
	Изменения	
Другое (уточнить)	Норма	
	изменения	

Оценка клинических проявлений ВИЧ-инфекции (отметить):

1. Стадия инкубации

2. Стадия первичных проявлений

2А-бессимптомная

2Б -острая инфекция без вторичных заболеваний

2В -острая инфекция с вторичными проявлениями

3. Субклиническая стадия (Латентная)

4. Стадия вторичных заболеваний

4А _____

4Б _____

4В _____

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		
лихорадка		
лимфаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		
головная боль		
Утомляемость /сонливость		
Проявления вторичных заболеваний		

Поставить «+» в графе, соответствующей выраженности симптомов

Самооценка симптомов

	У МЕНЯ ЕСТЬ ЭТОТ СИМПТОМ				У МЕНЯ НЕТ ЭТОГО СИМПТОМА
	Это очень сильно меня тревожит	Это меня тревожит	Это немного меня тревожит	Это меня не тревожит	
1. Слабость или утрата энергичности	0	1	2	3	4
2. Лихорадка, озноб или потливость	0	1	2	3	4
3. Головокружение	0	1	2	3	4
4. Боль, онемение или покалывание в кистях рук или ступнях	0	1	2	3	4
5. Затруднение запоминания	0	1	2	3	4
6. Тошнота или рвота	0	1	2	3	4
7. Диарея или жидкий стул	0	1	2	3	4
8. Ощущение печали, плохое настроение или депрессия	0	1	2	3	4
9. Ощущение нервозности или тревоги	0	1	2	3	4
10. Трудности с засыпанием	0	1	2	3	4
11. Проблемы со стороны кожи, такие как сыпь, сухость и зуд	0	1	2	3	4
12. Кашель или ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4
13. Головная боль	0	1	2	3	4

14. Потеря аппетита или изменение ощущения вкуса пищи	0	1	2	3	4
15. Вздутие живота, боль в животе или повышенное газообразование в кишечнике	0	1	2	3	4
16. Боли в мышцах или суставах	0	1	2	3	4
17. Проблемы с половой жизнью, такие как утрата интереса или отсутствие удовлетворения	0	1	2	3	4
18. Изменение внешнего вида Вашего тела, например, отложение жира или увеличение веса	0	1	2	3	4
19. Проблема потери веса или истощения	0	1	2	3	4
20. Выпадение или изменение вида волос	0	1	2	3	4

Удовлетворенность лечением ESTAR

1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
2. Насколько Вы удовлетворены эффективностью лечения, которое получаете в настоящее время, то есть, насколько лечение позволяет контролировать у Вас ВИЧ-инфекцию? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
3. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? <u>Очень</u>	0	1	2	3	4

<u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>					
4 Насколько Вы удовлетворены требованиями, которые Вам приходится выполнять в процессе Вашего лечения в настоящее время (в отношении времени, усилий, приверженности и т.д.)? <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0</u> <u>– Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
5 Насколько Вы удовлетворены уровнем удобства лечения в отношении числа доз за день или числа таблеток, которые Вы должны принимать за один раз, а также удобством ношения препаратов с собой для возможности принять их в случае, если Вы находитесь не дома? <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0</u> <u>– Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4

6 Насколько Вы удовлетворены гибкостью Вашего лечения в отношении времени дня, когда Вы должны принимать препараты (в отношении периода времени, которое у Вас есть чтобы принять препарат), возможности забыть (или пропустить дозу) препарата, или принимать препараты с пищей или между приемами пищи, и т.д. <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 –</u> <u>Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
7 Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
8 Насколько Вы удовлетворены тем, как Ваше лечение адаптировано к Вашему образу жизни? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
9 Посоветуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому	0	1	2	3	4

ВИЧ-позитивному человеку?					
Да					
обязательно по рекомендации – 4 3 2 1 0 – Нет, никогда не по рекомендации					
10. Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение?	0	1	2	3	4
Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен					

Приверженность

1. Забываете ли Вы когда-либо принять назначенное лекарство?
2. Бываете ли Вы иногда невнимательны в отношении приема лекарства?
3. Прекращаете ли Вы принимать лекарства, если вдруг почувствуете себя хуже?
4. Вспомните прошедшую неделю. Сколько раз Вы не принимали лекарство?
5. Пропускали ли Вы прием какого-либо из назначенных Вам лекарств в течение последних выходных дней?
6. Сколько было таких дней за последний месяц, когда Вы не принимали вообще никаких лекарств?

Врач (исследователь) _____

Дата

Подпись

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови: дата _____

Показатель	Результат исследования	Оценка*
Общее количество лейкоцитов		
Определение уровня CD4+ Т лимфоцитов		
Определение вирусной нагрузки ВИЧ		

Процентное содержание лимфоцитов		
Процентное содержание моноцитов		
Общее количество эритроцитов		
Концентрация гемоглобина		
Гематокрит		
Общее количество тромбоцитов		
СОЭ		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте

ячейку
«Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Биохимический анализ крови: дата

Показатель	Результаты исследования	Оценка*
АСТ		
АЛТ		
Общий билирубин		
Прямой билирубин		
Непрямой билирубин		
Креатинин		
Калий		
Кальций		
Мочевая кислота		

Холестерин		
Липопротеиды низкой плотности		
Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте Ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Исследование крови на гепатит В, С, сифилис: дата

Анализ	Результаты исследования**
Гепатит В	
Гепатит С	
Сифилис	

**Положительный результат: +

Отрицательный результат: -

ЭКГ: дата _____

QTс: _____ мсек

Есть ли клинически значимая патология? 1 - Нет 2 - Есть

Если есть, указать

1 – удлинение интервала QT более 450 мсек

2 – признаки ишемии

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: дата _____

Опишите ниже, указав наличие/отсутствие инфильтрата/каверны; размер инфильтрата/каверны; распространенность поражений легких (по сегментам)

УЗИ брюшной полости: дата _____

Нежелательные явления

Отмечались ли у пациента какие-либо нежелательные явления:

1 - нет 2 - да

Если «Да», заполните форму регистрации НЯ

1. Описание НЯ (диагноз, если возможно): _____

1 – желудочно-кишечные НЯ (тошнота, рвота, отрыжка, диарея)

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

4 – отовестибулотоксичность

5 – электролитные НЯ

6 – дерматологические НЯ

7 – эндокринные НЯ

8 – неврологические НЯ

9 – НЯ со стороны органа зрения

10 – НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы

11 - НЯ со стороны системы крови

12 – НЯ со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НЯ: _____

3. Дата регистрации НЯ: _____

4. Дата окончания НЯ: _____

5. Связь нежелательного явления с приемом препарата _____ по
мнению исследователя

1 - связано

2 – не связано

Индивидуальная регистрационная карта - обычный визит.

Наименование протокола клин. апробации _____

Ф.И.О. врача (исследователя) _____

Дата визита _____

Номер (цель) визита _____

Индивидуальная регистрационная карта.

Группа: основная/контрольная (*нужное подчеркнуть*)

Принимаемые антиретровирусные препараты

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

Органы и системы	Статус (поставить «+»)	Описание клинически значимых изменений
Общее состояние	норма	
	изменения	
Кожные покровы, мягкие ткани, суставы	Норма	
	Изменения	
Лимфатические узлы	Норма	
	Изменения	
Дыхательная система	Норма	
	Изменения	
Сердечно-сосудистая система	Норма	
	Изменения	

Желудочно-кишечный тракт	Норма	
	Изменения	
Мочеполовая система	Норма	
	Изменения	
Эндокринная система	Норма	
	Изменения	
Нервно-психический статус	Норма	
	Изменения	
Другое (уточнить)	Норма	
	изменения	

Оценка клинических проявлений ВИЧ- инфекции (отметить):

- Стадия инкубации
- 2. Стадия первичных проявлений
 - 2А-бессимптомная
 - 2Б -острая инфекция без вторичных заболеваний
 - 2В -острая инфекция с вторичными проявлениями
- Субклиническая стадия (Латентная)
- Стадия вторичных заболеваний

4А _____

4Б _____

4В _____

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		
лихорадка		
лимфоаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		

головная боль		
Утомляемость сонливость		
Проявления вторичных заболеваний		

Поставить «+» в графе, соответствующей выраженности симптомов

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови: дата _____

Показатель	Результат исследования	Оценка*
Общее количество лейкоцитов		
Определение уровня CD4+ Т лимфоцитов		
Определение вирусной нагрузки ВИЧ		
Процентное содержание лимфоцитов		
Процентное содержание моноцитов		
Общее количество эритроцитов		
Концентрация гемоглобина		
Гематокрит		
Общее количество тромбоцитов		
СОЭ		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Биохимический анализ крови: дата _____

Показатель	Результаты исследования	Оценка*
АСТ		
АЛТ		
Общий билирубин		
Прямой билирубин		
Непрямой билирубин		
Креатинин		
Калий		
Кальций		
Мочевая кислота		
Холестерин		
Липопротеиды низкой плотности		
Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

ЭКГ: дата

QTc: _____ мсек

Есть ли клинически значимая патология? 1 - Нет 2 - Есть

Если есть, указать

1 – удлинение интервала QT более 450 мсек

2 – признаки ишемии

Нежелательные явления

Отмечались ли у пациента какие-либо нежелательные явления:

1 - нет 2 - да

Если «Да», заполните форму регистрации НЯ

1. Описание НЯ (диагноз, если возможно): _____

1 – желудочно-кишечные НЯ (тошнота, рвота, отрыжка, диарея)

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

4 – отовестибулотоксичность

5 – электролитные НЯ

6 – дерматологические НЯ

7 – эндокринные НЯ

8 – неврологические НЯ

9 – НЯ со стороны органа зрения

10 – НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы

11 - НЯ со стороны системы крови

13 – НЯ со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НЯ: _____

3. Дата регистрации НЯ: _____

4. Дата окончания НЯ: _____

5. Связь нежелательного явления с приемом препарата _____ по
мнению исследователя

1 - связано

2 -- не связано

Врач (исследователь) _____ Дата

Подпись

Самооценка симптомов

	У МЕНЯ ЕСТЬ ЭТОТ СИМПТОМ				У МЕНЯ НЕТ ЭТОГО СИМПТОМА
	Это очень сильно меня тревожит	Это меня тревожит	Это немного меня тревожит	Это меня не тревожит	
1. Слабость или утрата энергичности	0	1	2	3	4
2. Лихорадка, озноб или потливость	0	1	2	3	4
3. Головокружение	0	1	2	3	4
4. Боль, онемение или покалывание в кистях рук или ступнях	0	1	2	3	4
5. Затруднение запоминания	0	1	2	3	4

6. Тошнота или рвота	0	1	2	3	4
7. Диарея или жидкий стул	0	1	2	3	4
8. Ощущение печали, плохое настроение или депрессия	0	1	2	3	4
9. Ощущение нервозности или тревоги	0	1	2	3	4
10. Трудности с засыпанием	0	1	2	3	4
11. Проблемы со стороны кожи, такие как сыпь, сухость и зуд	0	1	2	3	4
12. Кашель или ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4
13. Головная боль	0	1	2	3	4
14. Потеря аппетита или изменение ощущения вкуса пищи	0	1	2	3	4
15. Вздутие живота, боль в животе или повышенное газообразование в кишечнике	0	1	2	3	4
16. Боли в мышцах или суставах	0	1	2	3	4
17. Проблемы с половой жизнью,	0	1	2	3	4

такие как утрата интереса или отсутствие удовлетворения					
18. Изменение внешнего вида Вашего тела, например, отложение жира или увеличение веса	0	1	2	3	4
19. Проблема потери веса или истощения	0	1	2	3	4
20. Выпадение или изменение вида волос	0	1	2	3	4

**СОГЛАСИЕ
НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Метод лечения саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией (B21.0) противоопухолевым антибиотиком в липосомальной оболочке» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
д.м.н., профессор



И.А. Васильева

28 февраля 2022 г.

Приложение 2

Наименование услуги (справочно)	Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Цена	Стоимость	Источник
Осмотр врача-инфекциониста	B01.014.002	1	6	900	5400	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)	A26.06.049.001	1	2	8000	16000	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Определение уровня CD4+, Т-лимфоцитов	A12.06.001.002	1	2	1400	2800	Перечень платных медицинских услуг и цен

						(тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Общий анализ крови	V03.016.002	1	6	540	3240	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Биохимический анализ крови	V03.016.004	1	6	1450	8700	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Общий анализ мочи	V03.016.006	1	6	600	3600	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на

						медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Эхокардиография	A04.10.002	1	4	2500	10000	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Электрокардиограмма	A05.10.006	1	4	1000	4000	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
УЗИ брюшной полости	B03.052.001	1	1	2250	2250	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские

							услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
					Итого	55990	

Количество приемов в на курс	Код АТХ	МНН	Дозиро вка на 1 прием, мг	Число флако нов	Цена 1 упако вки	Стоим ость	
5	L01D B01	Доксоруб ицин	20 мг/м2	5	75423	377115	https://www.eapteka.ru/goods/id207616/?utm_source=pharmindex&utm_medium=ref
					Итого	377115	
Количес тво приемов в сутки	Код АТХ	МНН	Суточн ая дозиро вка мг	Число упаков ок на 15 дней	Число месяце в лечени я	Цена 1 упаков ки	Стоимость
1	J05A X12	Долутегр авир	50	1,5	1,5	6982	10473

1	J05AF 09	Эмтрици табин	200	1,5	1,5	950	1425
1	J05AF 07	Тенофови р	300	1,5	1,5	600	900
						Итого	12798

Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации на 1 пациента – 445,9 рублей.

Иные расходы на пациента

№	Наименование	Стоимость единицы	1	Количество	Затраты на иное, руб.
1	Затраты на питание	500 руб		35 к/д	17 500
2	Затраты на общехозяйственные нужды	740 руб		35 к/д	25 900
				Итого	43 400