

**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 хронического гепатита С (В18.2) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (В23) пангенотипной схемой с целью достижения максимальной эффективности без необходимости определять генотип вируса гепатита С
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	95

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 20 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 31 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
4. Приложение на 4 л.

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





И.А. Васильева

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 хронического гепатита С (В18.2) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (В23) пангенотипной схемой с целью достижения максимальной эффективности без необходимости определять генотип вируса гепатита С.

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

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ХГС – хронический вирусный гепатит С

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

4. Аннотация метода:

В условиях ко-инфекции ВИЧ/ХГС необходимы эффективные методы лечения гепатита, вне зависимости от генотипа возбудителя, для более эффективного контроля за ВИЧ-инфекцией. Сущность метода состоит в том, что взрослые пациенты обоего пола с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС, ранее не получавшие лечение ХГС, начинают лечение пангенотипной схемой, состоящей из прямых противовирусных препаратов. Метод лечения позволяет эффективно вылечить ХГС у пациента с ВИЧ-инфекцией и предотвратить развитие метаболических нарушений, в том числе сахарного диабета 2-го типа. Предполагается

сравнение со стандартной схемой лечения вирусного гепатита С прямыми противовирусными препаратами у аналогичной категории пациентов. Эффективность предлагаемого метода 95%, против 90 при стандартном методе. Профили безопасности схожи у обоих методов одинаковые: частота прерывания схем терапии не превышает долей процента [6-8].

При проведении обеих методов в начале клинической апробации вид помощи – специализированная медицинская помощь; форма – плановая; условия – стационарные, для продолжения клинической апробации: вид помощи – первичная специализированная медицинская помощь; форма – плановая; условия – амбулаторные.

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

В Российской Федерации гепатит С является значимой проблемой для здравоохранения. Число выявленных случаев ХГС в Российской Федерации превышает 1,9 млн. Значительный социально-экономический ущерб обусловлен большой долей лиц трудоспособного возраста среди пациентов, так более 60% заболевших – это люди в возрасте 20-40 лет.

ХГС у больных ВИЧ инфекцией протекают более агрессивно (по сравнению с лицами, страдающими моноинфекцией): быстрее формируется цирроз печени, развиваются печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома. Учитывая, что в РФ наибольшая заболеваемость ВИЧ-инфекцией приходится на пациентов молодого трудоспособного возраста, задача своевременной и эффективной терапии таких пациентов имеет большое социально-экономическое значение. По глобальной Стратегии Сектора Здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами на 2016-2021 годы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предполагается сокращение новых случаев инфицирования на 90%, смертности на 65%, с ликвидацией проблемы вирусных гепатитов как угрозы общественного здравоохранения к 2030 году.

Закономерное развитие неблагоприятных исходов, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, увеличение показателей смертности при данном заболевании, как во всем мире, так и в РФ обуславливает потребность в разработке и внедрении новых эффективных, безопасных и доступных схем терапии на основании препаратов прямого противовирусного действия.

Вирусные гепатиты являются ведущей причиной смертности и инвалидности при инфекционной патологии во всем мире. Согласно опубликованным данным, за 2015 год с вирусными гепатитами было связано 1,34 млн. летальных исходов, данные показатели являются сопоставимыми с таковыми при туберкулезе и выше, заявленных при ВИЧ.

Инфекция, обусловленная вирусом гепатита С (ВГС), относится к одной из основных причин развития хронического заболевания печени [1,2].

Заболевания, вызываемые вирусами гепатитов С и В (ВГВ), широко распространены среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Сочетание гепатита С и ВИЧ-инфекции встречается часто. В Европе и США треть ВИЧ-инфицированных пациентов также страдает гепатитом С.

Диагноз ХГС устанавливается приблизительно у 45,2% ВИЧ - инфицированных пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении [3].

ХГС у больных ВИЧ-инфекцией является самостоятельной причиной иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии (АРТ), тромбоцитопении. При этом в патологическом процессе ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С усиливают друг друга, по типу положительной обратной связи [9,10].

Ко-инфекция с вирусным гепатитом С может увеличивать риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании ко-инфекция ВИЧ/ХГС (ОР 2,91; ДИ 95%: 1,19–7,12; P = 0,02) и артериальная гипертензия (ОР 3,65; ДИ 95%: 1,34–9,94; P = 0,01) были независимо связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или смертью у ВИЧ-инфицированных пациентов [4].

Течение гепатита С может сопровождаться развитием внепеченочных заболеваний на фоне метаболических нарушений. В исследовании сахарный диабет 2-го типа был второй причиной внепеченочных заболеваний среди пациентов с ХГС и его распространенность была в два раза выше, чем в общей популяции (10,6 против 5,5%, p <0,05). Несколько экспериментальных и клинических исследования предоставили доказательства того, что сам ВГС способен повышать резистентность к инсулину (IR) посредством множества патогенных механизмов, включая нарушение сигнального пути инсулина. Также имеются значительные доказательства чрезмерной распространенности нарушений липидного обмена и стеатоза у пациентов с ХГС, что указывает на тесную связь с инфекцией. В этих условиях хроническую инфекцию ХГС можно рассматривать как метаболическое заболевание ввиду ее влияния на метаболизм липидов, приводящий к стеатозу, а также нарушениям метаболизма глюкозы, приводящим к инсулиноорезистентности и развитию диабета [5].

Современные схемы терапии ХГС препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) характеризуются, высокой эффективностью (>90%), меньшим количеством побочных эффектов и противопоказаний, меньшей длительностью лечения в сравнении с терапией пегилированными интерферонами, а также не требуют инъекционного введения.

По результатам клинических исследований было показано, что применение пангенотипной схемы было более эффективным, чем лечение конкретных генотипов вируса гепатита С: 95% против 90% [6-8].

С учетом эффективности применения пангенотипной схемы в 95% [7] у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, лечение будет приводить к излечению в абсолютном большинстве случаев и не будет требовать затрат на повторные курсы лечения.

Прямые затраты на лечение пациентов как предлагаемым, так и стандартным методом будут складываться из расходов на препараты для лечения гепатита С, расходов на обследование, расходов на питание. Наблюдение за пациентами будет осуществляться по общим подходам, статьи расходов на обследование и питание при применении предлагаемого и стандартного метода будут одинаковыми. Стоимость лечения 1 пациента с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС предлагаемым методом составляет 393,5 тыс руб (цена препарата соответствует предельно допустимой цене с учетом НДС и региональной надбавки), стоимость лечения 1 пациента стандартным методом 421,3 тыс руб. Эффективность стандартного метода: 90%. Эффективность предлагаемого метода: 95%. Коэффициент затраты/эффективность (CER) при применении стандартного метода: 6681,1 руб., а предлагаемого метода – 4142,1 руб. Лечение предлагаемым методом является более эффективным и менее затратным.

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

Стандартным методом лечения гепатита С у пациентов вне зависимости от их ВИЧ-статуса является применение разных комбинаций прямых противовирусных препаратов в течение 8-12 недель, в основном для лечения конкретного генотипа вируса гепатита С. В проводимой клинической апробации будет сравниваться эффективность применения пангенотипной комбинации прямых противовирусных средств у больных ВИЧ-инфекцией, которая позволяет проводить лечение ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией схемой, подавляющей репликацию всех генотипов ХГС в 95% случаев, тогда как лечение со стандартной схемой лечения гепатита С прямыми противовирусными препаратами подавляет вирус гепатита С в 90% [6-8].

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 препаратов, частота их

встречаемости

Частота	Нежелательная лекарственная реакция
Велпатасвир + Софосбувир	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	
Часто	Сыпь
Нечасто	Ангioneвротический отек

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$)

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

1. Childs K, Taylor C, Dieterich D, Agarwal K. AIDS. 2016 Apr 24;30(7):975-89.
2. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV coinfection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2016;16(7):797-808.
3. А.В. Кравченко и соавт., 5 ЕЕСААС, 2016
4. Fernández-Montero JV, Barreiro P, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. J Viral Hepat. 2016 Jan;23(1):47-52. doi: 10.1111/jvh.12447
5. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. Clin Liver Dis. 2017 Aug;21(3):475-486. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.004.
6. Miller MM. Sofosbuvir-velpatasvir: A single-tablet treatment for hepatitis C infection of all genotypes. Am J Health Syst Pharm. 2017 Jul 15;74(14):1045-1052. doi: 10.2146/ajhp60632. PMID: 28687550
7. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, Luetkemeyer A, Adeyemi O, Kim AY, Doehle B, Huang KC, Mogalian E, Osinusi A, McNally J, Brainard DM, McHutchison JG, Naggie S, Sulkowski M; ASTRAL-5 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. Clin Infect Dis. 2017 Jul 1;65(1):6-12. doi: 10.1093/cid/cix260. PMID: 28369210; PMCID: PMC6248627
8. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M, Zhao Y, Jimenez-Exposito MJ, Zeuzem S. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. Antivir Ther. 2017;22(3):225-236. doi: 10.3851/LMP3108
9. Tong, X. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 54, 2365-2370 (2010).
10. de Bruijne, J et al. Hepatology. 52, (5), 1590-9 (2010).doi: 10.1002/hep.23899

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 хронического гепатита С (В18.2) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (В23) пангенотипной схемой с целью достижения максимальной эффективности без необходимости определять генотип вируса гепатита С для подтверждения доказательств

его клинико-экономической эффективности

Задачи исследования:

1. Сравнить клиническую эффективность метода лечения хронического гепатита С (В18.2) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (В23) пангенотипной схемой со стандартным лечением хронического гепатита С.

2. Сравнить безопасность метода лечения хронического гепатита С (В18.2) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (В23) пангенотипной схемой со стандартным лечением хронического гепатита С со стандартным лечением хронического гепатита С.

3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода лечения хронического гепатита С (В18.2) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (В23) пангенотипной схемой со стандартным лечением хронического гепатита С со стандартным лечением хронического гепатита С.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В клинической апробации будут использованы противовирусные препараты для лечения гепатита С, в соответствии с инструкциями по применению, приведенными в Государственном реестре лекарственных средств. В инструкции по применению ВИЧ-инфекция не является противопоказанием для применения прямых противовирусных препаратов, которые будут использоваться для лечения ХГС в протоколе клинической апробации. Оценка эффективности и безопасности новой схемы будет проводиться с использованием стандартизованных, широко применяемых в рутинной практике 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 неопределяемым уровнем РНК ВГС к концу периода наблюдения;
- Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВГС к концу периода лечения;
- Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, связанные с терапией, приведшие к отмене схемы лечения ВГС
- Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ к концу периода наблюдения

Первичные критерии оценки эффективности:

- Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВГС к концу периода наблюдения. Случай потери пациента из наблюдения или отмены терапии приравнивается к вирусологической неэффективности

Вторичные критерии оценки эффективности:

- Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВГС к концу периода лечения

Третичные критерии оценки эффективности:

- Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, связанные с терапией, приведшие к отмене схемы лечения ВГС
- Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ к концу периода наблюдения

Дополнительные параметры:

- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, взаимосвязи с применением схемы (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала терапии.
- длительность нахождения на комбинации до развития неэффективности или НЯ, требующих отмены терапии

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

Дизайн клинической апробации:

Апробация проводится на стационарном и амбулаторном этапах лечения взрослых. Стационарный этап до 5 суток, дальнейшее амбулаторное наблюдение – 6 месяцев.

Прием всех лекарственных препаратов осуществляется пациентами 1 раз в сутки в одно и то же время. Суточные дозы лекарственных препаратов соответствуют инструкции по применению. Препараты принимаются перорально вне зависимости от еды.

Таблица 2

Суточные дозы антиретровирусных препаратов

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки
J05AP55	Велпатасвир + Софосбувир	100мг/400 мг	1

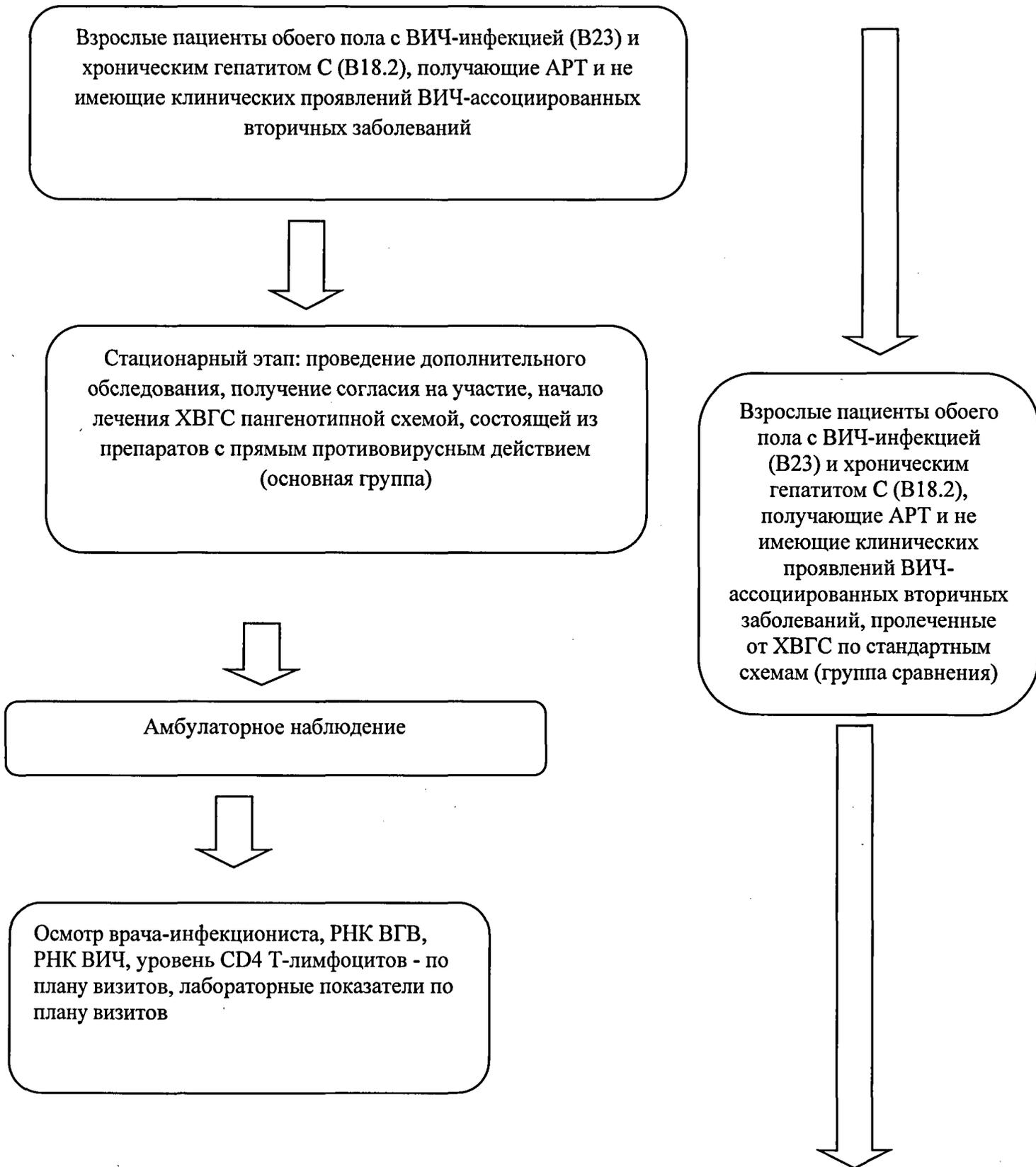
Прием данных противовирусных препаратов осуществляется в течение 12 недель или до развития НЯ, требующих их отмены, или вирусологической неэффективности.

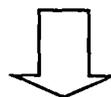
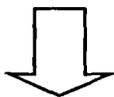
План визитов (по месяцам терапии) и процедур, предусмотренных на каждом визите:

	0	1	2	3	5
осмотр врача-инфекциониста	+	+	+	+	+
определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование	+			+	+
определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)	+				+
определение уровня CD4 Т-лимфоцитов	+				+
общий анализ крови	+	+	+	+	+
биохимический анализ крови	+	+	+	+	+
общий анализ мочи	+				+
эластометрия печени	+				
исследование мочи на хорионический гонадотропин (у женщин)	+				

Рисунок 1.

Схема проведения клинической апробации





Статистическая обработка данных, оценка эффективности и безопасности, сравнение результатов в группах обследования.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Для оценки эффективности апробируемого метода перед началом и в первые дни 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
- тест на беременность (для женщин)
- фиброскан
- уровень РНК ВГС
- уровень РНК ВИЧ
- уровень CD4+ Т-лимфоцитов

Опросник самооценки симптомов DAIDS:

	У МЕНЯ ЕСТЬ ЭТОТ СИМПТОМ				У МЕНЯ НЕТ ЭТОГО СИМПТОМА
	Это очень сильно меня тревожит	Это меня тревожит	Это немного меня тревожи т	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</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-положительному 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 на протокол клинической апробации – 3 года.

В первый год 30 пациентов, во второй год 35 пациентов, в третий год 30 пациентов. Наблюдение за одним пациентом, включенным в протокол клинической апробации, 6 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. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с ВИЧ-инфекцией, получающие антиретровирусную терапию
2. Хронический вирусный гепатит С
3. Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии невключения пациентов.

1. Возраст моложе 18 лет
2. Беременность, роды, период грудного вскармливания
3. Вирусный гепатит В
4. Схема антиретровирусной терапии на основе эфавиренза
5. Клинические проявления ВИЧ-ассоциированных вторичных заболеваний на момент включения в исследование
6. В анамнезе больного имеются указания на синкопальные эпизоды, желудочковую аритмию или тяжелую ишемическую болезнь сердца.
7. Органические заболевания центральной нервной системы.
8. Острые состояния или заболевания на момент включения в протокол клинической апробации
9. 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 основных компонентов апробируемого метода – долутегравира, дарунавира/ритонавира.
3. Развитие интеркуррентных заболеваний или обострение фоновых, требующих смены антиретровирусной терапии.
4. Неэффективность проводимой терапии.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Для начала исследования:

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

Для продолжения исследования:

вид помощи – первичная специализированная медицинская помощь; форма – плановая; условия – амбулаторные.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень медицинских услуг

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
B01.014.002	1	5	Осмотр врача-инфекциониста
A26.05.019.002	1	3	Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
A26.05.021.001	1	2	Количественное определение РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в плазме крови методом ПЦР
A12.06.001.002	1	2	Определение уровня CD4 Т-лимфоцитов
B03.016.002	1	5	Общий анализ крови

B03.016.004	1	5	Биохимический анализ крови
B03.016.006	1	2	Общий анализ мочи
A04.14.001.005	1	1	Фиброскан (эластометрия печени)
A09.28.029	0.3	1	Исследование мочи на хорионический гонадотропин

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.

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка, мг	Количество приемов в сутки	Способ введения
J05AP5 5	Велпатасвир + Софосбувир	100мг/400 мг	1	перорально

Прием комбинированного препарата будет осуществляться 1 раз в сутки перорально вне зависимости от еды в течение 12 недель. Наблюдение за пациентом будет продолжаться в течение еще 8 недель, после окончания приема препарата.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВГС к концу периода наблюдения. Случай потери пациента из наблюдения или отмены терапии приравнивается к вирусологической неэффективности

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВГС к концу периода лечения
- Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, связанные с терапией, приведшие к отмене схемы лечения ВГС
- Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ к концу периода наблюдения
- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, взаимосвязи с применением схемы (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала терапии.
- Длительность нахождения на комбинации до развития неэффективности или НЯ, требующих отмены терапии

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.

Межгрупповые различия будут определены по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования будет определена как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p, доверительные интервалы). Определение факторов,

влияющих на результат, будет проведено с помощью вычисления отношения шансов.

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 Microsoft Excel, SPSS, MedCalc. Межгрупповые различия будут определены по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования будет определена как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы). Определение факторов, влияющих на результат, будет проведено с помощью вычисления отношения шансов.

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.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/>

ожидаемая доля эффективного лечения в контрольной группе 0,9

ожидаемая доля эффективного лечения в основной группе 0,95

уровень достоверности 5%

мощности исследования 80%

не меньшая эффективность 5%

По результатам расчета для проведения протокола клинической апробации необходима выборка в 86 пациентов.

При определении размеров выборки учтены обстоятельства, связанные с возможным «отсевом» больных из-за отказа от участия в апробации, нарушения пациентом протокола апробации, появления побочных реакций и прочее. Поэтому количество больных целесообразно увеличить на 10 % для того, чтобы конечное число больных в каждой группе с учетом возможного отсева составляло не менее 95 человек. Численность больных в группе клинической апробации (основной группе) – 95 человек, группа сравнения составит 95 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.

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 иные расходы, на 1 пациента приведен в приложении А (стр 55).

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту из расчета одного года лечения

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	43,6
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	391,0
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	2,5
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)	10,0
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	8,0
Итого:	447,1

Расходы в рублях по годам: 2023 – 13 413 000; 2024 – 15 648 500; 2025 – 13 413 000

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



И.А. Васильева

28 февраля 2022 г.

Индивидуальная регистрационная карта – 0 визит.

Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод):

Метод лечения хронического гепатита С (В18.2) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (В23) пангенотипной схемой с целью достижения максимальной эффективности без необходимости определять генотип вируса гепатита С

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	
	Норма	

Кожные покровы, мягкие ткани, суставы	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		
лимфаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		
головная боль		
Утомляемость сонливость		
Проявления вторичных заболеваний		

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

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 _____

QTc: _____ 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 – 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		
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 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

<p>1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>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></p>	0	1	2	3	4
<p>3. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>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 удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>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></p>	0	1	2	3	4

<p>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 – Совсем не удов</u></p>	0	1	2	3	4
<p>7 Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>8 Насколько Вы удовлетворены тем, как Ваше лечение адаптировано к Вашему образу жизни? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удов</u></p>	0	1	2	3	4
<p>9 Посоветуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому ВИЧ-позитивному человеку? <u>Да</u> <u>обязательно порекомендую – 4 3 2 1 0 – Нет, никогда не порекоменд</u></p>	0	1	2	3	4
<p>10 Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4

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 _____

QTc: _____ 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):

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

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, 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

**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 «Метод лечения хронического гепатита С (В18.2) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (В23) пангенотипной схемой с целью достижения максимальной эффективности без необходимости определять генотип вируса гепатита С» 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 А

Наименование услуги (справочно)	Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Цена	Стоимость	Источник
Осмотр врача-инфекциониста	B01.0 14.002	1	5	900	4500	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование	A26.0 5.019. 002	1	3	2500	7500	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Количественное определение РНК вируса иммунодефицита человека	A26.0 5.021. 001	1	2	8000	16000	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ

ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в плазме крови методом ПЦР						
Определение уровня CD4 Т-лимфоцитов	A12.0 6.001.002	1	2	1400	2800	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Общий анализ крови	B03.0 16.002	1	5	540	2700	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Биохимический анализ крови	B03.0 16.004	1	5	1450	7250	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Общий анализ мочи	B03.0 16.006	1	2	600	1200	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Фиброскан (эластометрия печени)	B03.0 52.001	1	2	5500	5500	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ

Исследования мочи на хорионический гонадотропин	A09.2 8.029	0.3	1	130	39	https://www.eapteka.ru/goods/medical/diagnosticheskie_testy/testy_na_beremennost_i_ovulyatsiyu/?appointment=testy_na_beremennost
-------------------------------------------------	----------------	-----	---	-----	----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

47 489

Противовирусная терапия хронического гепатита С

Количество приемов в сутки

	Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Число упаковок на месяц лечения	Число месяцев лечения	Цена 1 упаковки	Стоимость
1	J05AP55	Велпатасвир + Софосбувир	100/40	1	3	114 500	343 500

343 500

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
390 989

Иные расходы на пациента

№	Наименование	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на иное, руб.
1	Затраты на питание	500 руб	5 к/д	2500
2	Затраты на общехозяйственные нужды	2000 руб	5 к/д	10000

Итого 12 500