

ПРОТОКОЛ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Название исследования: Многоцентровое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Димолегин® в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики

Протокол № AVD-DIM-PM-2023-15

Версия Протокола: 2.0 от 16.10.2024 г.

Тестируемый препарат: Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

Международное непатентованное наименование (МНН) или химическое (группировочное) название: N-(5-Хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-(4-(N-метилацетимидаидо)бензамидо)бензамида гидрохлорид

Фаза исследования: Неинтервенционное исследование

Спонсор исследования: ОАО «Авексима», Россия
125284, г. Москва, пр-т Ленинградский, д. 31А, стр.1

Держатель РУ: ООО «Авексима Диол», Россия
690922, Приморский край, остров Русский, п Аякс, д. 10, помещ. 2-03

Уведомление о Конфиденциальности

Этот документ предназначен для использования стороной, которой он был адресован, и содержит не подлежащую разглашению, конфиденциальную информацию и/или коммерческую тайну, защищаемую от раскрытия в соответствии с действующим законом. Принимая такую документацию, сторона признает, что такой материал является конфиденциальным, и соглашается не раскрывать ее любому третьему лицу без предварительного письменного согласия ОАО «Авексима», Россия и не использовать ее в любой другой цели, кроме пред назначенной.

СТРАНИЦА ОДОБРЕНИЯ ПРОТОКОЛА СПОНСОРОМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Название исследования: Многоцентровое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Димолегин® в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики

Протокол № AVD-DIM-PM-2023-15

Версия Протокола: 2.0 от 16.11.2024 г.

Спонсор исследования:

ОАО «Авексима», Россия

Юридический адрес: Россия, 125284, г. Москва, пр-т Ленинградский, д. 31А, стр.1

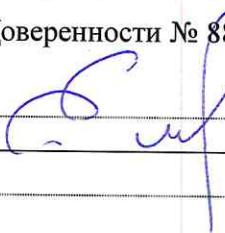
Тел.: +7(495) 258-45-28

Представитель Спонсора:

Макаров Д.С., начальник отдела развития партнёрских проектов по клиническим исследованиям, действующий на основании Доверенности № 88-2024-1

ОАО «Авексима», Россия

«15» ноябрь 2024 г.



СТРАНИЦА ОДОБРЕНИЯ ПРОТОКОЛА КИО

Название исследования: Многоцентровое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Димолегин® в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики

Протокол № AVD-DIM-PM-2023-15

Версия Протокола: 2.0 от 16.10.2024 г.

Контрактная исследовательская организация:

ООО «Экселлена», Россия

Юридический адрес: Россия, 199106, г. Санкт-Петербург, Вн. Тер. Г. Муниципальный округ Гавань, Средний проспект В.О., д. 88, Литер. А, Пом. 59Н, Офис 804

Тел.: +7 (812) 337 58 66

Представитель КИО:

Климова Е.С., генеральный директор ООО «Экселлена», Россия

« 18 » июль 2024 г.

 КЛИМОВА Е.С.



СТРАНИЦА СОГЛАСИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ С ПРОТОКОЛОМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Я подтверждаю, что прочитал(-а) и понял(-а) данный Протокол, Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Димолегин, включая потенциальные риски и побочные эффекты препарата, и прочую информацию о препарате и исследовании, предоставленную Спонсором.

Я согласен(-на) провести это исследование в соответствии с требованиями данного Протокола, а также защищать права, безопасность, конфиденциальность и благосостояние здоровья субъектов в соответствии с этическими требованиями, изложенными в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, принципами Надлежащей клинической практики (НКП) и действующим законодательством и нормативными документами Российской Федерации.

Я согласен(-на) вносить в Протокол изменения только после уведомления Спонсора, за исключением тех случаев, когда это необходимо для защиты безопасности, прав и благополучия субъектов. Я полностью понимаю, что любые изменения, предпринятые Исследователем (-ями) без предварительного обсуждения с представителем Спонсора, будут представлять собой отклонение от Протокола.

Я согласен(-на) лично проводить или контролировать описанное исследование.

Я обеспечу соблюдение требований, связанных с получением информированного согласия, после одобрения Независимого Этического Комитета (НЭК)/Локального Этического Комитета (ЛЭК) и в соответствии с принципами НКП.

В соответствии с принципами НКП я согласен(-на) сообщать Спонсору о нежелательных явлениях, которые развились в ходе исследования.

Я согласен(-на) обеспечить, чтобы все сотрудники, коллеги и лица, привлеченные к проведению исследования, были проинформированы об их обязанностях соблюдать описанные выше договоренности. Я согласен(-на) вести адекватные и точные записи, а также предоставлять эти записи для анализа в соответствии с принципами НКП.

Я обеспечу, чтобы НЭК/ЛЭК отвечал за проведение этической экспертизы, а также за одобрение исследования. Я также согласен(-на) своевременно сообщать в НЭК/ЛЭК обо всех изменениях исследовательской деятельности и всех неожиданных проблемах, включая риск для субъектов и прочие аспекты. Кроме того, я не буду вносить в исследование какие-либо изменения без одобрения со стороны НЭК/ЛЭК, за исключением необходимых случаев устранения явной неожиданной угрозы жизни и здоровью субъектов.

Я готов(-а) обеспечить прямой доступ к первичным документам и согласиться на проведение проверки аудиторами от представителей Спонсора и контролирующих органов.

Я согласен(-на) соблюдать все остальные требования относительно обязанностей клинических исследователей, а также все остальные важные требования НКП.

Исследователь:

Главный Исследователь:

ФИО: _____

Должность, учреждение:

«____» _____ 20__ г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	6
СПИСОК АББРЕВИАТУР, УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	10
КРАТКИЙ ОБЗОР (СИНОПСИС) ИССЛЕДОВАНИЯ.....	13
1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	26
1.1 Название Протокола, идентификационный номер Протокола и дата	26
1.2 Наименование/имя и адрес Спонсора исследования Спонсора и монитора (если они различаются)	26
1.3 Имя и должность лиц, уполномоченных от имени Спонсора подписывать Протокол и поправки к Протоколу	27
1.4 Наименование/имя и адрес контрактной исследовательской организации, осуществляющей мониторинг от лица компании-Спонсора.....	27
1.5 Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного Спонсором уполномоченного по фармаконадзору.....	27
2 ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Исследуемый препарат.....	28
2.2 Сводное изложение результатов доклинических и клинических исследований	29
2.2.1 Сводное изложение результатов доклинических исследований	29
2.2.2 Сводное изложение результатов клинических исследований	33
2.3 Описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов	36
2.3.1 Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании	36
2.3.2 Возможная польза, связанная с участием в исследовании.....	41
2.4 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и длительности применения.....	41
2.5 Нормативно-правовая база	41
2.6 Описание исследуемой популяции.....	42
3 ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
3.1 Цель исследования	42
3.2 Задачи исследования.....	42
4 ОБЩИЙ ПЛАН (ДИЗАЙН) ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
4.1 Основные и дополнительные исследуемые параметры	43
4.2 Дизайн исследования	44
4.2.1 Тип исследования	44

4.2.2 Графическая схема исследования	45
4.2.3 Оценки и процедуры исследования	45
4.2.3.1 Сбор анамнеза, демографических данных, антропометрия	45
4.2.3.2 Физикальное обследование и оценка жизненно важных показателей (ЖВП)	45
4.2.3.3 Электрокардиография (ЭКГ).....	46
4.2.3.4 Пульсоксиметрия	46
4.2.3.5 Лучевая диагностика поражения легких при COVID-19.....	46
4.2.3.6 Лабораторные исследования и тесты	46
4.2.3.7 Дневник пациента	48
4.2.4 Оценки и процедуры визитов	48
4.2.4.1 Скрининг (Визит 1, день 1)	48
4.2.4.2 Период стационарного лечения (дни 2-29*).....	49
4.2.4.3 Окончание лечения, выписка (Визит 2, день 30*).	49
4.2.4.4 Телефонный контакт (Визит 3, День 60 ± 3)	50
4.2.4.5 Внеплановый визит	50
4.2.4.6 Визит преждевременного завершения	50
4.3 Продолжительность участия субъектов в исследовании	51
4.4 Досрочное прекращение исследования.....	51
4.5 Рандомизация	52
4.6 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных данных	52
5 ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
5.1 Критерии включения.....	52
5.2 Критерии невключения	53
5.3 Критерии исключения.....	54
5.3.1 Преждевременное прекращение участия субъекта в исследовании	54
5.3.2 Процедура замещения субъектов.....	54
6 ЛЕЧЕНИЕ	55
6.1 Схема приема исследуемого препарата	55
6.2 Разрешенная и запрещенная лекарственная терапия	55
6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами исследования.....	56
6.4 Ограничения исследования.....	56
6.4.1 Контрацепция.....	56
7 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	56
8 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ	56
8.1 Перечень параметров безопасности.....	56
8.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности.	58
8.2.1 Нежелательные явления (НЯ)	58
8.2.2 Определение нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ)	58

8.2.3 Оценка нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) 60	
8.2.3.1 Степень тяжести.....	60
8.2.3.2 Причинно-следственная связь	60
8.3 Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях	61
8.3.1 Документирование нежелательных явлений (НЯ), нежелательных реакций (НР), серьезных нежелательных явлений (СНЯ).....	61
8.3.1.1 Порядок регистрации исследователем НР, СНЯ.....	61
8.3.1.2 Порядок регистрации исследователем нежелательного явления (НЯ), не отвечающего критериям серьезности	63
8.4 Методы и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения НЯ	63
8.5 Сообщения о случаях беременности	63
8.6 Контактные данные УЛФ Спонсора для передачи информации по НР, СНЯ или сообщений о случаях беременности	64
9 СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
9.1. Описание статистических методов	64
9.2. Планируемое количество субъектов исследования.....	65
9.3. Применяемый уровень значимости.....	66
9.4. Критерии прекращения исследования.....	66
9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных	67
9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана	67
9.7. Отбор субъектов для анализа.....	67
10 ПРЯМОЙ ДОСТУП К ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ	67
11 КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА	68
11.1 Выбор центров проведения исследования.....	68
11.2 Мониторинг исследования и контроль качества.....	68
11.3 Аудит	69
12 ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТОВ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	69
12.1 Общие положения.....	69
12.2 Процедура получения информированного согласия.....	69
12.3 Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования	70
13 РАБОТА С ДАННЫМИ И ВЕДЕНИЕ ЗАПИСЕЙ	70

13.1	Поправки к Протоколу.....	71
13.2	Отклонения от Протокола.....	71
14	СТРАХОВАНИЕ.....	71
15	ПУБЛИКАЦИИ	72
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	73
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	74
	Приложение №1. График процедур исследования	74
	Приложение №2 Шкала оценки кровотечений TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)	76

СПИСОК АББРЕВИАТУР, УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AUC _{0-t}	– Площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t
C _{max}	– Максимальная плазменная концентрация
COVID-19	– Коронавирусная болезнь 2019 года
CYP	– Цитохром
GCP	– Надлежащая клиническая практика (англ. Good clinical practice)
hERG	– Специфические калиевые каналы сердца (англ. human Ether-a-go-go-Related Gene)
IC ₅₀	– Концентрация полумаксимального ингибиования
ICH	– Международный совет по гармонизации (англ. International Council on Harmonisation)
LD ₅₀	– Полулетальная доза
MedDRA	– Международный словарь нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения (англ. Medical Dictionary for Regulatory Activities)
TIMI	– Тромболизис при инфаркте миокарда (англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction)
T _{max}	– Время достижения максимальной концентрации
АД	– Артериальное давление
АЛТ	– Аланинаминотрасфераза
АСТ	– Аспартатаминотрасфераза
АЧТВ	– Активированное частичное тромбопластиновое время
БхАК	– Биохимический анализ крови
BMP	– Временные методические рекомендации
ГЛФ	– Готовая лекарственная форма
ГКС	– Глюкокортикоиды
ГЭБ	– Гематоэнцефалический барьер
ДАД	– Диастолическое артериальное давление
ДИ	– Доверительный интервал
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота

ДРУ	– Держатель регистрационного удостоверения
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
ИЛП с ФИС	Информационный листок пациента с формой информированного согласия
ИМП	– Инструкция по медицинскому применению
КТ	– Компьютерная томография
ЛДГ	– Лактатдегидрогеназа
МНО	– Международное нормализованное отношение
МПД	– Максимально переносимая доза
НПКО	– Нижний предел количественного определения
НМГ	– Низкомолекулярный гепарин
ННР	– Непредвиденная нежелательная реакция
НПВП	– Нестероидные противовоспалительные препараты
НР	– Нежелательная реакция
НФГ	– Нефракционированный гепарин
НЭК/ЛЭК	Независимы этический комитет/Локальный этический комитет
НЯ	– Нежелательное явление
КАК	– Клинический анализ крови
ОАМ	– Общий анализ мочи
ОАО	– Открытое акционерное общество
ОИМ	– Острый инфаркт миокарда
ОШ	– Отношение шансов
ПКТ	– Первая конечная точка
РФ	– Российская Федерация
САС	Систолическое артериальное давление
СИОЗС	– Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН	– Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэpineфрина
СНР	– Серьезная нежелательная реакция
СНЯ	– Серьезное нежелательное явление
СОЭ	– Скорость оседания эритроцитов
сут.	– Сутки

- | | |
|------|------------------------------------|
| ТГВ | – Тромбоз глубоких вен |
| ТЭЛА | – Тромбоэмболия легочной артерии |
| УЗИ | – Ультразвуковое исследование |
| УЛФ | – Уполномоченный по фармаконадзору |
| ЧСС | – Частота сердечных сокращений |
| ЧДД | – Частота дыхательных движений |
| ЭКГ | – Электрокардиография |

КРАТКИЙ ОБЗОР (СИНОПСИС) ИССЛЕДОВАНИЯ

Название исследования	Многоцентровое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Димолегин® в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики
Исследуемый препарат	Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг
Препарат сравнения	Неприменимо, данное исследование проводится в одной группе
Способ применения терапии интереса	<p>Согласно инструкции по медицинскому применению (ИМП), препарат принимают внутрь 1 раз в сутки предпочтительно в утренние часы. Таблетки следует принимать целиком, не разжёгвая и не рассасывая, запивая водой. Таблетки нельзя разрезать или разламывать перед приемом. Рекомендованная доза составляет 60 мг (6 таблеток по 10 мг) 1 раз в сутки.</p> <p>Продолжительность лечения определяется показанием к применению и клинической ситуацией и может продолжаться до 30 суток.</p>
Фаза клинического исследования	Неприменимо, данное исследование является неинтервенционным
Исследуемая популяция	Госпитальные взрослые пациенты (18+) со среднетяжелым течением COVID-19, которым показана профилактика тромботических осложнений
Сроки проведения исследования, количество исследовательских центров и пациентов	<p>Предполагаемые общие сроки проведения исследования – март 2024– май 2025 г., участие в исследовании каждого пациента – не более 63 дней (Скрининг: день 1, Период стационарного лечения: до 30 дней, Последующее наблюдение: до дня 60 от даты Скрининга субъектов ± 3 дня).</p> <p>Количество исследовательских центров – не менее 5.</p> <p>Количество включенных в неинтервенционное исследование пациентов: не менее 184.</p>
Цель исследования	Оценка безопасности, переносимости препарата Димолегин® в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со

	среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики.
Задачи исследования	<ol style="list-style-type: none">Получить дополнительные данные по безопасности препарата Димолегин® при использовании его как средства профилактики тромботических явлений в комплексной терапии у госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики, в том числе оценить частоту развития различного рода и значимости кровотечений;Получить дополнительные данные по потенциальным лекарственным взаимодействиям препарата Димолегин® при использовании его в составе комплексной терапии у госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики;Получить дополнительные данные по переносимости препарата Димолегин® при использовании его в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики.
Методология исследования (обоснование и дизайн)	<p>Препарат Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, был зарегистрирован 14.12.2022 г. в качестве средства профилактики тромботических осложнений в комплексной терапии у взрослых пациентов с диагнозом новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого течения. Для сбора дополнительной информации по безопасности и переносимости препарата ДРУ было инициировано данное наблюдательное исследование.</p> <p>Учитывая механизм действия (прямой ингибитор фактора Xa), применение препарата Димолегин® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии или даже стать фатальным. В связи с этим в качестве первичной конечной точки в данном исследовании была выбрана частота развития больших кровотечений. Частота развития незначительных и умеренных кровотечений и частота развития анемии будут оценены в качестве вторичных конечных точек.</p> <p>Определения больших (крупных), умеренных и незначительных кровотечений основано на шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial</p>

	<p>Infarction)¹. К большим кровотечениям относятся кровотечения, соответствующие хотя бы одному из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Внутричерепные кровотечения;2) Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/л или гематокрита на $\geq 15\%$;3) Тампонада сердца;4) Смерть от кровотечения. <p>К умеренным кровотечениям относят кровотечения, соответствующие хотя бы одному из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Большая спонтанная гематурия;2) Спонтанная кровавая рвота;3) Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 30 г/л или гематокрита на $\geq 10\%$;4) Отсутствие видимой потери крови и снижение уровня гемоглобина на ≥ 40 г/л или гематокрита на $\geq 2\%$. <p>К незначительным кровотечениям по шкале TIMI относятся любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина на < 30 г/л или гематокрита на $< 9\%$.</p> <p>В данное исследование будут включены госпитализированные пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 в соответствии с критериями актуальной версии Временных методических рекомендаций (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». В соответствии с данными рекомендациями такие пациенты должны получать комплексную терапию, включающую антикоагулянтный препарат для парентерального введения (предпочтительно низкомолекулярный гепарин [НМГ]/нефракционированный гепарин [НФГ] в лечебных дозах) для профилактики тромботических осложнений. При отсутствии антикоагулянтов</p>
--	---

¹ Шкалы для определения риска кровотечений [Internet]. [cited 2023 Dec 18]. Available from: https://euat.ru/publications/shkaly_dlya_opredelenija_riska_krovotechenij

	<p>для парентерального введения возможно назначение пероральных антикоагулянтов. Таким образом, в данное исследование будут включены пациенты, которым в качестве антикоагулянтной терапии назначили терапию интереса (препарат Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг).</p> <p>Максимальная продолжительность участия в исследовании для одного пациента составит 63 дня. Данные собираются от момента подписания ИС до окончания исследования – визита 3 (включительно).</p> <p>Скрининг: день 1</p> <p>Период лечения: до 30 дней</p> <p>Последующее наблюдение: до дня 60 ± 3</p> <p>Общий срок участия в исследовании для одного пациента со дня подписания Информированного согласия до Визита 3 может составлять до 60 дней +3 дня.</p> <p>60 дней исчисляется с даты подписания Информированного согласия, но срок участия в исследовании для пациента может быть сокращён, исходя из длительности нахождения пациента в стационаре.</p> <p>Визит 2 проводится в день выписки из стационара. Телефонный контакт осуществляется через 30 дней ± 3 дня после проведение Визита 2.</p>
Содержание визитов и процедур	Содержание визитов и процедур представлено ниже в разделе «График процедур исследования в табличном виде»
Основные конечные точки	<p>Первичная конечная точка:</p> <p>Частота развития больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визита 2:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Внутричерепные кровотечения;2) Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/дл или гематокрита на $\geq 15\%$;3) Тампонада сердца;4) Смерть от кровотечения.

К крупным кровотечениям относятся кровотечения, которые соответствуют хотя бы одному из вышеперечисленных признаков.

Вторичные конечные точки:

1. Частота развития больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визита 3;
2. Частота развития умеренных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
3. Частота развития незначительных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
4. Частота развития анемии от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;

Критерии анемии для женщин: наличие любого из следующих критериев: концентрация гемоглобина < 120 г/л, число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, гематокрит < 36%; для мужчин: концентрация гемоглобина < 130 г/л, эритроцитов < 4,0 млн/мкл, гематокрита < 39%.

5. Частота развития НР особого интереса вне зависимости от степени тяжести (частота в совокупности и каждой НР по отдельности) от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3: кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), носовое кровотечение, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), гематома, кровохарканье, кожные и подкожные кровоизлияния, кровоизлияние в мышцы, гематурия, межменструальные кровянистые выделения, более обильные чем обычно менструации, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), слабость, бледность слизистых и кожных покровов, головокружение, необъяснимые отеки;
6. Доля пациентов с НР и СНР от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
7. Изменение уровней МНО, АЧТВ, протромбинового времени и D-димера на фоне приема терапии интереса (с учетом каждого проведенного в рамках рутинной практики измерения);

8. Переносимость терапии интереса: частота возникновения симптомов со стороны ЖКТ (боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, рвота, диарея) на фоне применения препарата Димолегин®.

Поисковые конечные точки:

1. Данные по лекарственным взаимодействиям препарата Димолегин®.
2. Частота наступления тромботических осложнений (в совокупности и каждого по отдельности) от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3: ТГВ, ТЭЛА, ишемический инсульт, ОИМ, артериальное тромботическое осложнение иных локализаций (тромбоз мезентериальных артерий, артерий почек, селезенки, верхних и нижних конечностей).

Описание НР будет проводиться согласно следующей схеме:

- Дата и время возникновения;
- Описание НР;
- Серьезность;
- Степень тяжести;
- Наличие связи с исследуемым препаратом;
- Принятые меры в отношении пациента и применения исследуемого препарата;
- Действия, предпринятые в отношении НР;
- Сведения о реакциях на отмену исследуемого препарата (если применимо);
- Исход/разрешение;
- Дата и время исхода/разрешения (если применимо);
- Дополнительная информация (если применимо).

Кодировка НР будет произведена в соответствии с актуальной версией словаря медицинских терминов для регуляторных целей (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Сообщения обо всех НР вне зависимости от серьезности, и степени тяжести должны быть направлены уполномоченному

	лицу по фармаконадзору (УЛФ) Спонсора в течение 24 часов от момента, как исследователю стало о них известно.
Критерии включения	<p>В исследование будут включения пациенты, отвечающие всем указанным критериям:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в неинтервенционном исследовании;2. Госпитализированные пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, которым показано назначение антикоагулянтных препаратов с целью профилактики тромботических осложнений в соответствии с критериями актуальных на момент планирования Временных методических рекомендаций;3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше;4. Пациенты, которым врач в рамках рутинной практики в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии COVID-19 среднетяжелого течения назначили Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг;5. Способность понять требования, выдвигаемые к участникам исследования, дать письменное согласие на участие в исследовании (в том числе на использование и передачу информации о состоянии здоровья пациентов, имеющей отношение к исследованию) и выполнение процедур, предусмотренных протоколом исследования.
Критерии невключения	<p>Пациенты не могут быть включены в исследование при наличии хотя бы одного из следующих критериев невключения:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Известная повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав препарата Димолегин®;2. Клинически значимое активное кровотечение (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения) на момент скрининга;3. Сопутствующая терапия фибринолитиками (алтеплаза, тенектеплаза) и другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (в т.ч. дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера), низкомолекулярными

	<p>гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), антагонистами витамина К (варфарин, аценокумарол и др.), пероральными антикоагулянтами (апиксабан, ривароксабан), прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран) и др.;</p> <p>4. Анемия;</p> <p>5. Тромбоцитопения;</p> <p>6. Известные по данным анамнеза врожденные тромбофилии (дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S, лейденская мутация фактора свертывания V, повышение уровня фактора свертывания VIII, мутация протромбина G20210A и др.);</p> <p>7. Иные нарушения свертывания крови и противопоказания к назначению антикоагулянтов;</p> <p>8. Заболевания печени с нарушением ее функции (за исключением неалкогольного стеатогепатита с нормальной активностью печеночных трансаминаз) и желчевыводящих путей;</p> <p>9. Диагностированная тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);</p> <p>10. Заболевания органов пищеварения, которые могут нарушить всасывание препарата (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной кишки и др.);</p> <p>11. Беременность или период грудного вскармливания, подозрение на беременность, или планирование беременности в течение ближайших 3 мес. (в том числе для мужчин-пациентов исследования, партнерши которых планируют беременность в течение ближайших 3 мес.);</p> <p>12. Пациенты, принимающие или принимавшие экспериментальные препараты, препараты, не разрешенные в РФ, либо участвующие или участвовавшие в других клинических исследованиях в течение 90 дней до момента начала терапии;</p> <p>13. Известные (по данным анамнеза) или подозреваемые злоупотребление алкоголем, психотропными препаратами, лекарственная зависимость, наркомания;</p>
--	--

	<p>14. Иные причины, которые, по мнению исследователя, препятствуют участию пациента в исследовании или создают необоснованный риск.</p>
Критерии исключения	<p>Пациенты прекращают участие в исследовании в следующих случаях:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Желание пациента прекратить участие в неинтервенционном исследовании (отзыв информированного согласия). Каждый пациент имеет право прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причин;2. Решение врача-исследователя о том, что пациента необходимо исключить в интересах самого пациента;3. Пациент отказывается сотрудничать с исследователем или недисциплинирован;4. Ошибочное включение (например, пациент был включен с нарушением критериев включения/невключения протокола). <p><i>Переход на другую антикоагулянтную терапию отличную от терапии интереса не является критерием исключения из исследования. При назначении иной антикоагулянтной терапии все визиты пациенту проводятся согласно графику Визитов. Отмена терапии интереса по решению врача-исследователя также не будет являться критерием исключения пациента из исследования. После отмены терапии интереса все визиты субъекту должны быть проведены согласно протоколу исследования.</i></p>
Сопутствующая терапия	<p>Ввиду неинтервенционного характера исследования, запрещенная сопутствующая терапия может быть ограничена только препаратами, прием которых в соответствии с инструкцией не рекомендован/запрещен совместно с терапией интереса. В частности, согласно ИМП препарат противопоказан пациентам, которые получают сопутствующую терапию фибринолитиками (алтеплаза, тенектеплаза) и другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (в т.ч. дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), antagonистами витамина К (варфарин, аценокумарол и др.), пероральными антикоагулянтами (апиксабан, ривароксабан),</p>

	<p>прямymi ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран) и др.</p> <p>Также следует соблюдать осторожность при одновременном назначении лекарственных средств, являющихся субстратами CYP2C9 (лозартан, диклофенак, ибупрофен, напроксен) препаратов азольной группы (кетоконазол, флуконазол и т.п.), а также других препаратов – ингибиторов CYP3A4. Кроме того, препарат применяется о осторожностью у пациентов, одновременно получающих препараты, влияющие на гемостаз, такие как, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тиклопидин), декстран, глюкокортикоиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэpineфрина (СИОЗСН).</p>
Обоснование размера выборки	Частота развития кровотечений у пациентов с COVID-19, получающих антикоагулянты, изучалась в ряде исследований ^{2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8} . По данным мета-анализа рандомизированных исследований частота крупных кровотечений у госпитализированных пациентов с COVID-19, не находящихся в критическом состоянии, составила 1,79% среди получавших терапевтические дозы НМГ, и 0,97% среди получавших профилактические дозы НМГ ³ . Схожие результаты были получены в рандомизированном исследовании RAPID с участием 465 госпитализированных пациентов со среднетяжелым COVID-19. Частота крупных кровотечений у получавших

² Ena J, Valls V. Therapeutic-dose anticoagulation or thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin for moderate Covid-19: meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Med. 2023 Aug;23(4):1189–96

³ Avezum A, Junior HAO, Neves PDMM, Alves LBO, Cavalcanti AB, Rosa RG, et al. Rivaroxaban to prevent major clinical outcomes in non-hospitalised patients with COVID-19: the CARE – COALITION VIII randomised clinical trial. eClinicalMedicine [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Dec 19];60. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclim/article/PIIS2589-5370\(23\)00181-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclim/article/PIIS2589-5370(23)00181-5/fulltext)

⁴ Stone GW, Farkouh ME, Lala A, Timuoye E, Dressler O, Moreno PR, et al. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2023 May 9;81(18):1747–62.

⁵ Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. BMJ. 2021 Oct 14;375:n2400.

⁶ Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, Bikdeli B, et al. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J — Cardiovasc Pharmacother. 2021 Sep 14;pvab070.

⁷ The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Aug 4;NEJMoa2105911.

⁸ Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Lond Engl. 2021 Jun 12;397(10291):2253–63.

	<p>профилактические дозы НМГ или НФГ составила 1,7%, у получавших терапевтические дозы – 0,9% (отношение шансов [ОШ] = 0,52, 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,09 до 2,85, $p = 0,69$)⁶. В рандомизированном исследовании с участием амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения частота крупных кровотечений среди получавших ривароксабан составила < 1% (1 пациент из 327), в контрольной группе (отсутствие антикоагулянтной терапии) случаев крупных кровотечений не было (0%, 0/330)⁴. В исследовании Stone GW et al. (2023) частота крупных кровотечений у госпитализированных пациентов с COVID-19, не находящихся в критическом состоянии, составила 0,1% (1 пациент из 1141) среди получавших профилактические дозы эноксапарина и 0,4% (9/2257) среди получавших терапевтические дозы эноксапарина или апиксабана (отношение относительных инцидентностей = 3,96, 95% ДИ от 0,50 до 31,27, $p = 0,18$)⁵.</p> <p>С учетом данных литературы и собственных данных разработчика о частоте кровотечений на фоне применения изучаемого препарата, представляется обоснованным подход, при котором ожидаемая (целевая) частота достижения первичной конечной точки (ПКТ) составит 1,25%.</p> <p>Для расчетов были сделаны следующие допущения:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Статистическая модель исследования – определение частоты достижения первичной конечной точки в одной группе2) Статистический подход к определению размера выборки – установление необходимого числа наблюдений, необходимых для выявления как минимум одного события при заданной целевой частоте на основе биномиального распределения3) Математическая основа для расчетов:<ol style="list-style-type: none">a. Вероятность события в популяции составляет pb. Вероятность отсутствия события составляет $1-p$c. Размер выборки – nd. Вероятность не выявить ни одного события в выборке размера n при вероятности события p составляет $(1 - p)^n$e. С другой стороны, вероятность не выявить ни одного события в выборке размера n при вероятности события p равна величине ошибки II рода, то есть, $1 - \text{мощность}$
--	--

	<p>f. Таким образом:</p> $(1 - p)^n = 1 - \text{мощность}$ $n \times \log(1 - p) = \log(1 - \text{мощность})$ $n = \frac{\log(1 - \text{мощность})}{\log(1 - p)}$ <p>4) Планируемая мощность исследования составит 90% (0,9), соответственно, ошибка II рода составит 0,1</p> <p>5) Ожидаемая (целевая) частота достижения ПКТ составит – 1,5% (0,0125).</p> <p>Расчеты представлены ниже:</p> $n = \frac{\log(0,1)}{\log(0,9875)} \approx 184$ <p>Таким образом, в пределах частоты достижения ПКТ на уровне 1,5% ожидается, что в группе из 184 участников будет выявлено не более 1 случая кровотечения.</p> <p>Исходя из расчётов, представленных выше, 184 участника исследования является достаточным количеством для достижения ПКТ и формированию отчёта по исследованию.</p> <p>По решению Спонсора прекращение исследования может быть продолжено для, дополнительного сбора данных по безопасности. По окончанию сбора данных будет подготовлен финальный отчет по исследованию.</p>
Краткое описание методов статистического анализа	<p>В данном исследовании не запланировано статистических гипотез и межгрупповых сравнений, статистическая модель исследования заключается в расчете частоты достижения первичной конечной точки и 95% точного двустороннего ДИ для частоты достижения ПКТ.</p> <p>С учетом наблюдательного характера исследования будет проведен анализ устойчивости результатов к различным интеркуррентным событиям согласно ICH E6 R1 (включая случаи смерти, потери из-под наблюдения, прекращения лечения и назначения иных антикоагулянтных препаратов). Подходы к анализу чувствительности и восполнению данных при разных интеркуррентных событиях будут описаны в плане статистического анализа.</p>

Заслепление, рандомизация	Неприменимо.
--------------------------------------	--------------

1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1 Название Протокола, идентификационный номер Протокола и дата

Название исследования: Многоцентровое открытное наблюдательное неинтервенционное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Димолегин® в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики

Протокол № AVD-DIM-PM-2023-15

Версия Протокола: 2.0 от 16.10.2024 г.

1.2 Наименование/имя и адрес Спонсора исследования Спонсора и монитора (если они различаются)

Спонсор исследования:

Наименование организации: ОАО «Авексима», Россия

Адрес: Россия, 125284, г. Москва, пр-т Ленинградский, д. 31А,
стр. 1

Телефон: +7 (495) 258-45-28

Контрактная исследовательская организация:

Наименование организации: ООО «Экселлена»

Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, Средний пр. ВО д.88 лит А,
офис 804

Телефон: +7 (812) 337-58-66

Электронная почта: info@accellena.com

1.3 Имя и должность лиц, уполномоченных от имени Спонсора подписывать Протокол и поправки к Протоколу

Представитель Спонсора:

ФИО: Макаров Денис Сергеевич

Должность: Начальник отдела развития партнёрских проектов по клиническим исследованиям

Наименование организации: ОАО «Авексима», Россия

Адрес: Россия, 125284, г. Москва, пр-т Ленинградский, д. 31А, стр. 1

Телефон: +7(495)258-45-28 доб. 2106

Электронная почта: DMakarov@avexima.pro

1.4 Наименование/имя и адрес контрактной исследовательской организации, осуществляющей мониторинг от лица компании-Спонсора

Наименование организации: ООО «Экселлена»

Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, Средний пр. ВО д.88 лит А, офис 804

Телефон: +7 (812) 337-58-66

Электронная почта: info@accellena.com

1.5 Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного Спонсором уполномоченного по фармаконадзору

ФИО эксперта: Шаныгина Дарья Игоревна

Должность эксперта: Начальник отдела фармаконадзора ОАО «Авексима»

Наименование организации: ОАО «Авексима»

Адрес: Россия, 125284, г. Москва, пр-т Ленинградский, д. 31А, стр.1

Телефон: Тел.: +7(495) 258-45-28, доб. 2261
+ 7 (968) 779-12-21

Электронная почта: pvclinical@avexima.pro DShanygina@avexima.pro

2 ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Препарат Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, был зарегистрирован 14.12.2022 г. в качестве средства профилактики тромботических осложнений в комплексной терапии у взрослых пациентов с диагнозом новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого течения. Для сбора дополнительной информации по безопасности и переносимости препарата ДРУ было инициировано данное наблюдательное исследование.

Учитывая механизм действия (прямой ингибитор фактора Xa), применение препарата Димолегин® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к посттромбозической анемии или даже стать фатальным. В связи с этим в качестве первичной конечной точки в данном исследовании была выбрана частота развития больших кровотечений. Частота развития незначительных и умеренных кровотечений и частота развития анемии будут оценены в качестве вторичных конечных точек.

В данное исследование будут включены госпитализированные пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 в соответствии с критериями актуальной версии Временных методических рекомендаций (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», которым показано назначение антикоагулянтной терапии в качестве профилактики тромботических осложнений. В соответствии с данными рекомендациями такие пациенты должны получать комплексную терапию, включающую антикоагулянтный препарат для парентерального введения (предпочтительно низкомолекулярный гепарин [НМГ]/нефракционированный гепарин [НФГ] в лечебных дозах). При отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения возможно назначение пероральных антикоагулянтов. Таким образом, в данное исследование будут включены пациенты, которым в качестве антикоагулянтной терапии назначили терапию интереса (препарат Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг).

2.1 Исследуемый препарат

Торговое наименование: Димолегин®

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество:

N-(5-Хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-(4-(N-метилацетимида)бензамида)бензамида гидрохлорид

10 мг

Вспомогательные вещества:

Просоль SMCC 90 HD (Prosolv® SMCC 90 HD):
[целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

79,5 мг

Магния стеарат 0,5 мг

Состав оболочки:

метакриловой кислоты - этилацрилата сополимер	6,08 мг (60,8%)
тальк	1,52 мг (15,2%),
титана диоксид	1,216 мг (12,16%)
триэтилцитрат	1,064 мг (10,64%)
кремния диоксид коллоидный	0,12 мг (1,2%)
или идентичное по составу готовое пленочное покрытие	10,00 мг

Фармакотерапевтическая группа: прямые ингибиторы фактора Xa

Код ATX: B01AF

2.2 Сводное изложение результатов доклинических и клинических исследований

В период разработки препарат Димолегин® изучался под названиями «Амидина гидрохлорид» и DD217.

2.2.1 Сводное изложение результатов доклинических исследований

Вещество DD217 (N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил (метил) амино] бензоил)амино)-5-метилбензамида гидрохлорид) в водном растворе ингибирует белок фактор Xa с константой ингибирования $K_i=0.07\text{nM}$.

Концентрации 50% ингибирования вещества DD217 по отношению к основным ферментам системы свертывания крови значительно больше ($>50\text{мкM}$), чем концентрация 50% ингибирования вещества DD217 белка фактора Xa (0.0005 мкM). Вещество DD217 избирательно ингибирует белок фактор Xa по отношению к основным ферментам системы свертывания крови *in vitro*.

Концентрации вещества DD217, при которых анти-фактор Xa амидолитическая активность снижается в 2 раза по отношению к контрольной плазме, при использовании плазмы человека – $2.2\pm0.2\text{ мкM}$, в случае плазмы обезьяны – $2.3\pm0.3\text{ мкM}$, в случае плазмы крыс – $2.3\pm0.3\text{ мкM}$.

Концентрации вещества DD217, при которой МНО увеличивается в 2 раза по отношению к контрольной плазме, при использовании плазмы человека – $0.09\pm0.02\text{ мкM}$, в случае плазмы обезьяны – $0.30\pm0.05\text{ мкM}$, в случае плазмы крыс – $3.0\pm0.5\text{ мкM}$.

В проведенных исследованиях по интрагастральному введению крысам было показано, что под действием вещества DD217 МНО увеличивается с выходом на максимальное значение через 4-10 часов после введения (в зависимости от дозировки), а затем МНО уменьшается до исходного значения. Максимальное значение МНО = 1.2 достигалось через $T_{max}=4$ часов после интрагастрального введения 5 мг/кг; МНО = 1.5 через $T_{max}=6$ часов при дозе 15 мг/кг; МНО = 2.5 через $T_{max}=8$ часов при дозе 30 мг/кг. Такое влияние вещества DD217 при интрагастральном введении крысам на МНО вполне соответствует требованию,

предъявляемому к потенциальному лекарству-антикоагулянту с частотой приема 1 раз в сутки.

В проведенных исследованиях по пероральному введению DD217 обезьянам макак-резус МНО увеличивается с выходом на максимальное значение через 4 часа после введения, а затем в течение 24 часов МНО уменьшается до исходного значения; Максимальное значение МНО = 3.5 достигалось через $T_{max} = 4$ часов после введения дозы 6 мг/кг; МНО = 2.5 через $T_{max} = 4$ часов на дозе 3 мг/кг. Данное влияние вещества DD217 при пероральном введении обезьянам макакам-резус на МНО вполне соответствует требованию, предъявляемому к потенциальному лекарству-антикоагулянту с частотой приема 1 раз в сутки.

Увеличение дозы DD217 от 0 мг/кг до 50 мг/кг при интрагастральном введении крысам в модели Wessler S. приводит к снижению размеров тромбов в модели венозного тромбоза от 3.2 ± 0.4 баллов (4.8 ± 1.6 мм^3) до 0.5 ± 0.3 баллов (0.20 ± 0.16 мм^3).

Интрагастральное введение DD217 крысам в дозах 5, 15 и 30 мг/кг не приводит к развитию подкожного кровотечения у крыс. Введение крысам интрагастрально доз вплоть до 30 мг/кг DD217 не меняло геморрагическую активность в сравнении с контролем – введением физиологического раствора.

Было установлено, что субстанция DD217 быстро всасывается в системный кровоток при интрагастральном введении у кроликов (T_{max} около 0.3 ч) и постепенно – у крыс (T_{max} 2 – 6 ч). Абсолютная биодоступность (субстанция, крысы) составила около 16 %. При интрагастральном введении ГЛФ «Амидина гидрохлорид» приматам активная субстанция постепенно всасывалась в системный кровоток (T_{max} около 4-5 ч), абсолютная биодоступность составила около 37 %. «Амидина гидрохлорид» распределяется практически по всем органам и тканям, накапливаясь преимущественно в селезенке, почках, печени, лёгких и сердце, проникает через ГЭБ. Величины объема распределения (примерно 15 – 100 л/кг) свидетельствуют о том, что «Амидина гидрохлорид» преимущественно накапливается в тканях органов. «Амидина гидрохлорид» постепенно элиминируется из системного кровотока (период полувыведения около 5 – 8 ч, среднее время удерживания около 6 – 15 ч, общий клиренс 1 – 7 л/ч/кг), элиминация на терминальном участке фармакокинетической кривой имеет линейный характер. Выводится преимущественно с мочой. В диапазоне дозировок 5 – 30 мг/кг (крысы) фармакокинетика «Амидина гидрохлорид» по C_{max} и AUC_{0-t} близка к линейной. При многократном ежедневном интрагастральном введении кроликам субстанции DD217 (15 мг/кг) равновесная концентрация достигается на 3-й день применения и составляет примерно 20 – 100 нг/мл.

Получены следующие значения максимально переносимой дозы (МПД) в мг/кг (Таблица 2.1) и полулетальной дозы (LD₅₀) в мг/кг (Таблица 2.2).

Таблица 2.1 Значения максимально переносимой дозы (МПД) субстанции DD217 в мг/кг

Вид животных	Способ введения	
	Внутрижелудочно	Внутрибрюшинно
Крысы	500	25
Мыши	250	10

Таблица 2.2 Значения полулетальной дозы (LD₅₀) субстанции DD217 в мг/кг

Вид животных	Способ введения			
	Внутрижелудочно		Внутрибрюшинно	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Крысы	1500±150	1310±170	61±3	65±5
Мыши	450±50	450±40	35±3	36±3

Исходя из градации токсичности химических соединений по классификации Hodge и Sternier, исследуемый препарат можно отнести к IV классу «Мало токсичных» лекарственных препаратов.

В ходе изучения хронической токсичности лекарственной субстанции «Амидина гидрохлорид» было установлено, что ее длительное введение вызывает гибель животных при увеличении дозы до 90 мг/кг. Проведенное патологоанатомическое вскрытие павших животных установило, что картина поражения сопровождалась внутренними кровоизлияниями, избыточным кровенаполнением печени и поджелудочной железы, гиперемией слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, кровянисто-слизистыми выделениями из носовых ходов.

Динамика массы тела самцов крыс имела достоверные отличия от контроля только в дозе 90 мг/кг на фоне снижения интенсивности прироста веса, но положительная тенденция сохранялась. Масса самок крыс не имела значимых отличий от контрольных показателей.

В ходе изучения хронической токсичности лекарственной субстанции «Амидина гидрохлорид» на кроликах было установлено, что длительное введение исследуемого вещества вызывает гибель животных при увеличении дозы до 90 мг/кг. Число погибших кроликов составило 3 особи, которые пали в период от 47 по 146 день исследования.

Проведенное патологоанатомическое вскрытие павших животных установило, что картина поражения сопровождалась гиперемией видимых слизистых оболочек, наличием крови в брюшной полости, излишним кровенаполнением селезенки, дряблостью сердечной мышцы и рыхлой консистенцией печени, которая приобретала коричневую окраску.

Препарат «Амидина гидрохлорид» в тестах Эймса, в teste методом ДНК-комет в органах и тканях мышей, в teste на индукцию aberrаций хромосом в костном мозге мышей *in vivo* и культуре лимфоцитов периферической крови человека без и с метаболической активацией *in vitro* в стандартном варианте теста и в варианте с преинкубацией мутагенной активности не проявил.

В результате изучения аллергенности было установлено, что введение исследуемого лекарственного средства в обеих дозах (3.0 мг/кг и 15 мг/кг) не вызвало выраженного повышения чувствительности организма (сенсибилизации) при курсовом (30-дневном) внутрижелудочном введении препарата.

В результате изучения иммунотоксичности было установлено, что введение изучаемого лекарственного средства в обеих дозах (10 мг/кг и 100 мг/кг) не привело к усилению развития воспалительной реакции посредством стимуляции клеточного звена иммунного ответа. Индекс реакции опытных групп не имеет достоверных отличий от контрольных значений. Отмечено, что динамика массы тела мышей, получавших препарат в максимальной дозе – 100 мг/кг, на 10-й, 15-й и 20-й дни введения были достоверно ниже контрольных значений и показателей опытной группы в дозе 10 мг/кг.

Показано, что внутрижелудочное введение препарата «Амидина гидрохлорид» в дозах 3.5 мг/кг и 35 мг/кг не оказалось отрицательного действия на репродуктивную функцию самок и самцов крыс.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что препарат «Амидина гидрохлорид» не проявляет токсического влияния на способность к зачатию и оплодотворению у самцов и самок аутбредных крыс, не обладает эмбрио-, фетотоксическими свойствами и тератогенным действием на развитие потомства животных, взятых в эксперимент.

Для оценки возможной кардиотоксичности соединения DD217 по связыванию с каналом hERG (удлинению интервала QT) проводились испытания токопроводимости (пиковый следовый ток через калиевые каналы hERG) *in vitro* на клетках CHO, трансфицированных hERG. Было обнаружено, что значимое ингибирование связывания лиганда калиевого канала тестируемым веществом происходит при концентрации DD217 20 мкг/мл, что более чем на 2 порядка превышает максимальную обнаруженную в крови добровольцев концентрацию DD217, которая была меньше 60 нг/мл (140 нМ) (при дозе 60 мг в сутки). Таким образом, DD217 при приеме человеком в дозе 60 мг и меньше не может удлинять интервал QT.

Для оценки возможного риска развития лекарственной зависимости проводились измерения *in vitro* концентрации IC₅₀ субстанции DD217, при которой активность белков рецепторов (серотониновых Human HTR1A и Human HTR2A, допаминовых d1 и d2, GABA, каннабиоидного, опиоидного и NMDA) уменьшается в два раза. Было обнаружено что IC_{50HTR1A} > 100 мкМ, IC_{50HTR2A} = 40 мкМ, IC_{50hD1} = 33.3 мкМ, IC_{50hD2S} = 77.9 мкМ, IC_{50GABA} > 100 мкМ, IC_{50опиоид(r)} = 12 мкМ, IC_{50hCB1} > 100 мкМ, IC_{50hCB2} > 100 мкМ, IC_{50rNMDA} > 100 мкМ. Учитывая, что максимальная обнаруженная в крови добровольцев концентрация DD217 была меньше 60 нг/мл (140 нМ) (при дозе 60 мг в сутки), что существенно меньше любой концентрации IC₅₀ субстанции DD217, при которой активность белков рецепторов (серотониновых Human HTR1A и Human HTR2A, допаминовых d1 и d2, GABA, каннабиоидного, опиоидного и NMDA) уменьшается в два раза, маловероятно, что исследуемый препарат DD217 при приеме в дозе 60 мг в сутки и меньше может приводить к риску развития лекарственной зависимости.

При проведении исследования острой токсичности примесей DD217degrad1, DD217degrad2 и C7(Me) при однократном пероральном введении на мышах были получены данные, которые позволяют отнести исследуемые примеси DD217degrad1, DD217degrad2 и C7(Me) к 4-му классу опасности, так как LD₅₀ лежит выше максимальной исследуемой дозы 2000 мг/кг.

При проведении исследование мутагенности примесей DD217degrad1, DD217degrad2 и C7(Me) лекарственной субстанции DD217 в тесте Эймса на четырех гистидин-зависимых бактериальных штаммах: TA98, TA100, TA1535 и TA1537 *Salmonella typhimurium* было установлено, что примеси не вызывают мутаций и не являются генотоксичными в концентрациях 2, 20 и 200 мкМ, как в присутствии, так и в отсутствии метаболической активации S9-фракцией печени.

При изучении генотоксических свойства примесей DD217degrad1, DD217degrad2 и C7(Me) лекарственной субстанции DD217 при однократном внутрижелудочном введении самцам мышей было показано, что тестируемые объекты не обладают генотоксическими свойствами, которые оценивали в teste по учету микроядер в периферической крови.

Таким образом, результаты проведенных доклинических исследований позволяют рекомендовать препарат Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг для проведения клинических исследований.

2.2.2 Сводное изложение результатов клинических исследований

Исследование «Открытое исследование фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата DD217 таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг, разработанного ООО «ФармАдиол» (г. Москва), производства ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России у здоровых добровольцев при однократном приеме натощак (1 фаза)» проводилось в соответствии с протоколом КИ-01-2016 (последняя версия 2.0 от 21 апреля 2017 г.).

В исследование были включены 24 добровольца мужского пола. Возраст добровольцев находился в пределах от 21 до 44 лет, вес колебался от 60 до 90 кг, а рост – от 169 до 186 см.

1. Группа №1 (n=6) состояла из 2 когорт по 3 добровольца в каждой. Добровольцы 1 и 2 когорт однократно принимали препарат DD217 в дозе 20 мг.
2. Группа №2 (n=6) состояла из 2 когорт по 3 добровольца в каждой. Добровольцы 3 и 4 когорт однократно принимали препарат DD217 в дозе 40 мг.
3. Группа №3 (n=12) состояла из 3 когорт. В когорты 5 и 6 было включено по 3 добровольца, а в когорту 7 – 6 добровольцев. Все добровольцы группы 3 однократно принимали препарат DD217 в дозе 60 мг.

При проведении физикального обследования у добровольцев после однократного приёма препарата ГЛФ DD217 в дозах 20, 40 и 60 мг кожные покровы, мягкие ткани, кости, суставы и лимфатические узлы находились в норме. Дыхательная, мочеполовая и эндокринная системы без патологии. Желудочно-кишечный тракт, нервно-психический статус в пределах нормы. Временное (во время проведения этапа госпитализации) отклонение от

нормы зафиксировано при обследовании сердечно-сосудистой системы после применения исследуемого препарата в виде снижения ЧСС, однако при завершении исследования отклонений от нормы по физикальному обследованию не наблюдалось. Жизненно важные показатели САД, ДАД, температура тела и ЧДД добровольцев после приема препарата в дозах 20, 40 и 60 мг оставались в диапазоне нормальных клинических значений и соответствовали требованиям, указанным в протоколе. По показателю ЧСС у добровольцев всех трех групп наблюдалось отклонение от требований протокола (60-89 ударов в минуту) в сторону снижения (умеренная брадикардия, сопровождающаяся замедлением ЧСС от 40 до 50 ударов в минуту).

В ходе исследования безопасности и переносимости исследуемого препарата было зарегистрировано 276 (100%) НЯ из них 7 (2.5%) НЯ по данным инструментального (ЭКГ) обследования и 269 (97.5%) НЯ по данным лабораторного обследования.

По остальным НЯ, зафиксированным по данным исследования КАК, БхАК, ОАМ и ЭКГ обследования, значимых различий не наблюдалось.

Количество возникших НЯ, причинная связь которых была классифицирована как «определенная», после приема добровольцами препарата в дозах 20 и 40 мг является статистически незначимым ($p=0.2232$), однако при сравнении количества возникших НЯ после приема добровольцами препарата в дозах 20 и 60 мг ($p=0.0178$), а также 40 и 60 мг ($p=0.001$) являлась статистически значимой.

Тяжесть всех НЯ, возникших в процессе исследования, классифицировалась исследователем как «легкая». Все были расценены как клинически незначимые. Для купирования НЯ медикаментозного вмешательства не потребовалось. 256 (92,7%) НЯ разрешились полностью. Исход 20 (7,3%) НЯ в связи с отказом добровольцев от дальнейшего обследования остался неизвестен. 56.5% зафиксированных нежелательных явлений имели причинную связь с препаратом «не поддающуюся классификации». У 25.4% НЯ связь с препаратом была классифицирована как «сомнительная», так как данные НЯ, зафиксированные по отклонениям от референтных лабораторных значений (клинический и биохимический анализ крови и общий анализу мочи), имели транзиторный характер, не были клинически значимыми и встречались с одинаковой частотой, как до, так и после применения исследуемого препарата. Процент НЯ причинная связь которых с исследуемым препаратом была классифицирована как «возможная» (8,7%), «вероятная» (1,8%) и «определенная» (7,6%) были обусловлены фармакологическими (антикоагулянтными) свойствами исследуемого препарата. Несмотря на большое количество зарегистрированных НЯ, случаев досрочного вывода из исследования пациентов в связи с их развитием не зарегистрировано. Летальных исходов и случаев СНЯ на всем протяжении исследования зарегистрировано не было.

На основании изложенного выше было сделано заключение, что безопасность и переносимость исследуемого однократного применения препарата DD217 в дозе 20, 40 и 60 мг является удовлетворительной. Оценка соотношения пользы и риска благоприятное.

У всех добровольцев изучалась фармакокинетика DD217 в плазме крови при эскалации дозы от 20 до 40 и 60 мг. Небольшая численность обследуемых групп и большой разброс значений не позволили сделать однозначный вывод о линейности фармакокинетики DD217

в плазме крови человека. Следует отметить медленное поступление DD217 в системный кровоток, что подтверждается значениями t_{max} : 3.5 – 3.8 ч, а также длительный период полуыведения препарата из плазмы: 29.2 – 61.7 ч в разных группах.

У участников 3 группы (№ 13-24) дополнительно изучалась фармакокинетика DD217 в цельной крови, форменных элементах и моче при приеме исследуемого препарата в дозе 60 мг. Концентрации выше НПКО в форменных элементах детектировались существенно позже, чем в плазме. C_{max} в форменных элементах достигалась через 3.7 ч (приблизительно одинаково с плазмой), а период полуыведения был несколько длиннее – 76.2 ч. Значения C_{max} и AUC в форменных элементах были выше, чем в плазме.

Фармакодинамические свойства препарата DD217 изучались по трем основным показателям коагулограммы: АЧТВ, анти-Ха активности и протромбиновому времени. Анализ данных показал тенденцию влияния на значение показателя АЧТВ времени после применения препарата, а на величину протромбинового времени – величины примененной дозы ЛС. Достоверно прослеживалось увеличение анти-Ха активности с увеличением дозы препарата и по временному параметру. Так максимальное значение анти-Ха активности после применения дозы препарата 60 мг наблюдалось через 4 часа.

Исследование «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование для подбора оптимальных доз и оценки безопасности и эффективности прямого ингибитора фактора Ха Амидина гидрохлорида (DD217) (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Россия) в сравнении с препаратом Фрагмин® (Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия) в качестве средства профилактики венозных тромбоэмбологических осложнений при протезировании коленного сустава» было проведено в соответствии с протоколом AM217-02 (последняя версия 5.00 от 08 апреля 2021 г.) было с 03.01.2020 (скрининг первого субъекта) по 31.08.2021 (последний визит последнего включенного субъекта) в 13 исследовательских центрах в РФ. В общей сложности, первичная конечная точка по эффективности (а именно, ТГВ) была достигнута у 17/64 (26,6%) пациентов в группе DD217 40 мг/сут, у 6/62 (9,7%) пациентов в группе DD217 60 мг/сут и у 14/60 (23,3%) пациентов в группе далтепарина натрия. Таким образом, была продемонстрирована одновременно более высокая эффективность и не меньшая эффективность исследуемого препарата DD217 60 мг/сут по сравнению с препаратом Фрагмин® в качестве средства профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава. При анализе профиля НЯ при применении препаратов DD217 и Фрагмин® было показано, что безопасность и переносимость обоих препаратов были удовлетворительными. Какие-либо НЯ отмечались у 49,4% пациентов в группе DD217 40 мг/сут, 45,8% в группе DD217 60 мг/сут, 55,0% в группе далтепарина натрия ($p=0,496$). Большинство из этих НЯ (192 из 206) не были связаны с препаратом исследования. Четыре случая СНЯ, зарегистрированных в исследовании, не расценивались как связанные с препаратом исследования. Первичный показатель безопасности – частота совокупных больших и клинически значимых небольших кровотечений в Дни Д2 – Д14±1 была низкой и составила 0,0% в группе DD217 40 мг/сут, 1,2% в группе DD217 60 мг/сут и 1,3% в группе далтепарина натрия. При межгрупповом сравнении критерием Хи-квадрат Пирсона статистически значимые различия не выявлены ($p=0,621$). Данный показатель совпал с вторичным показателем

безопасности (частота совокупных больших и клинически значимых небольших кровотечений до Недели 6 ± 3 дня), поскольку после Дня 14 не произошло никаких событий (больших и клинически значимых небольших кровотечений).

Исследование «Многоцентровое рандомизированное проспективное открытое клиническое исследование безопасности и эффективности препарата Амидина гидрохлорида (DD217) в качестве средства профилактики тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19» проводилось в соответствии с протоколом AM217-03 (версия 2.1 от 17 ноября 2020г.). Целью исследования было изучение безопасности и эффективности препарата DD217 в качестве средства профилактики тромботических осложнений в сравнении с препаратом Клексан® (Эноксапарин натрия) – стандартной терапией, назначаемой пациентам, госпитализированным с диагнозом COVID-19. В исследовании приняли участие 6 исследовательских центров на территории Российской Федерации. Какое-либо тромботическое осложнение во время проведения исследуемой терапии не отмечалось в группе исследуемого препарата DD217 (0.00%). В группе сравнения препарата Клексан® тромботических осложнений было зарегистрировано 7/194 пациента (3.61%). Различия между группами статистически значимы ($p=0.015$, точный критерий Фишера). При оценке клинической эффективности препарата DD217 в качестве средства профилактики тромботических осложнений у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, можно заключить, что исследуемый препарат Амидина гидрохлорид (DD217) превосходит по эффективности препарат сравнения Клексан®. Первичный показатель безопасности – частота возникновения больших и клинически значимых небольших кровотечений была низкой и составила 0.0% в группе препарата DD217 и 1.0% (2 случая) в группе Клексан® ($p=0.499$). При анализе с учетом страт различия между группами по данному показателю были статистически незначимы. Другие геморрагические осложнения во время проведения исследуемой терапии не выявлялись (в общей выборке и в отдельных стратах). При анализе профиля НЯ при применении препаратов DD217 и Клексан® показано, что безопасность и переносимость обоих препаратов были удовлетворительными. Какие-либо НЯ отмечались у 159 НЯ у 81 (41.12%) пациентов группы DD217 и 224 НЯ у 97 (48.02%) пациентов группы Клексан® ($p=0.190$). Большинство из этих НЯ, а также все тяжелые НЯ не были связаны с препаратом исследования. СНЯ были зарегистрированы у 7 (3.55%) пациентов группы DD217 и у 6 (2.97%) пациентов группы сравнения Клексан®. Частота развития СНЯ статистически значимо не различалась между группами ($p=0.785$, точный критерий Фишера). При анализе с учетом страт частота развития НЯ статистически значимо не различалась между группами лечения.

2.3 Описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов

2.3.1 Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании

В ходе доклинических исследований препарата Димолегин® было установлено отсутствие эмбриотоксичности и мутагенного эффекта. Препарат в условиях хронического эксперимента в дозах, значительно превышающих его высшую эквивалентную суточную терапевтическую дозу для человека, хорошо переносится и не вызывает токсических повреждений внутренних органов и местно-раздражающего действия. Однако, поскольку нет данных об отсутствии эмбриотоксичности и мутагенного эффекта препарата

Димолегин® у человека, пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом и пациентам, имеющим половых партнерш с сохраненным репродуктивным потенциалом, будет рекомендовано на протяжении всего исследования использовать надежные методы контрацепции.

В целом препарат Димолегин® показал хорошую переносимость на этапе доклинических испытаний и при проведении клинических исследований I-III фазы. И все же, как и при применении других антикоагулянтов, существует определенный риск скрытого или явного кровотечения из любого органа или ткани, что может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести будут отличаться в зависимости от локализации и степени тяжести или продолжительности кровотечения. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, астенией, бледностью, головокружением, тошнотой, головной болью или отеком неясной этиологии. Хотя вероятность их проявления при приеме в течение до 30 дней очень низка. При развитии клинически значимых кровотечений прием препарата Димолегин® необходимо будет отменить. Специфического антидота для лечения кровотечения у пациентов, получающих препарат Димолегин®, в настоящий момент в РФ не зарегистрировано, поэтому следует руководствоваться актуальными клиническими рекомендациями.

Противопоказаниями к приему препарата Димолегин® в соответствии с Инструкцией для медицинского применения лекарственных средств являются:

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- Клинически значимое активное кровотечение (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- Сопутствующая терапия фибринолитиками (алтеплаза, тенектеплаза) и другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (в т.ч. дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), антагонистами витамина K (варфарин, аценокумарол и др.), пероральными антикоагулянтами (апиксабан, ривароксабан), прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран) и др.
- Анемия (опыт применения отсутствует);
- Тромбоцитопения (опыт применения отсутствует);
- Врожденные тромбофилии (дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S, лейденская мутация фактора свертывания V, повышение уровня фактора свертывания VIII, мутация протромбина G20210A и др.);
- Иные нарушения свертывания крови и противопоказания к назначению антикоагулянтов;

- Заболевания печени с нарушением ее функции (за исключением неалкогольного стеатогепатита с нормальной активностью печеночных трансаминаз) и желчевыводящих путей (опыт применения отсутствует);
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин);
- Заболевания органов пищеварения, которые могут нарушить всасывание исследуемого препарата (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной кишки и др.);
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены).

Исследование ингибиции цитохромов печени CYP450 активной фармацевтической субстанцией препарата Димолегин показало, что субстанция до концентрации 100 мкМ практически не оказывает влияния на изоформы 1A2 и 2C8 ($IC_{50}>100$ мкМ) и слабо ингибирует остальные изоформы CYP450 ($IC_{50}>10$ мкМ). Наибольшее влияние субстанция оказывает на активность фермента CYP2C9 ($IC_{50}=21,0$ мкМ). Тем не менее, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении лекарственных средств, являющихся субстратами CYP2C9 (лозартан, диклофенак, ибuproфен, напроксен) препаратов азольной группы (кетоконазол, флуконазол и т.п.), а также других препаратов – ингибиторов CYP3A4.

Препарат Димолегин® с осторожностью следует применять:

- У пациентов с повышенным риском кровотечения, например, при врождённой или приобретённой склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжёлой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесённой язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхэктомиях или лёгочном кровотечении в анамнезе, эрозивном гастрите с повышенным риском кровотечения, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавней травмы головного или спинного мозга, недавней операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнем внутричерепном кровоизлиянии, диагностированном или предполагаемом варикозе вен пищевода, аневризме сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга.
- У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (опыт применения ограничен);
- У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такими как, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тиклопидин), декстран, глюкокортикоиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэpineфрина (СИОЗСН).

Схема лечения госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, согласно актуальной версии ВМР [1], может включать ГКС. Однако согласно результатам клинического исследования III фазы [10] при одновременном применении ГКС и препарата Димолегин® значимого лекарственного взаимодействия не наблюдалось.

Запрещен одновременный прием препарата Димолегин® и любых антикоагулянтов и фибринолитиков.

При применении препарата Димолегин® могут наблюдаться следующие побочные действия:

Геморрагические осложнения

Учитывая механизм действия, применение препарата Димолегин® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести могут варьировать в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки, шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. Вследствие анемии возможно развитие симптомов ишемии миокарда, таких как боль в груди и стенокардия. При применении антикоагулянтов возможно развитие вторичных осложнений по отношению к тяжелым кровотечениям, такие как синдром повышенного субфасциального давления и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии.

Прочие нежелательные реакции

В таблице представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях при применении препарата Димолегин®.

Частота развития нежелательных реакций приведена согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто (>1/10), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и не установлено.

Системно-органный класс (MedDRA – медицинский словарь нормативно правовой лексики)	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов)
Нарушение со стороны сердца	Брадикардия (без удлинения интервала QTc)	

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Крапивница, Подкожная гематома ^A
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия

^A - наблюдались только в клинических исследованиях у пациентов после протезирования коленного сустава.

Продолжительность лечения определяется показанием к применению и клинической ситуацией и может продолжаться до 30 суток. В соответствии с ИМП препарат Димолегин® может применяться только в условиях стационара. Однако в зависимости от клинического решения врача и состояния пациента выписка может произойти как раньше, так и позже этого срока. В случае, если пациент был выписан из стационара до истечения 30 дней с момента начала лечения терапией интереса, и ему требуется продолжить антикоагулянтную терапию, для амбулаторного лечения будет использован другой антикоагулянт в соответствии с актуальной версией ВМР.

В период лечения препаратом Димолегин® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, при увеличении МНО или АЧТВ более чем в 3,5 раза выше верхней границы нормы следует немедленно отменить препарат Димолегин®.

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболий, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь, могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы препарата. Аналогичное повышение риска может отмечаться при выполнении травматичных или многократных пункций эпидурального или субарахноидального пространств. Необходим частый мониторинг пациентов на предмет развития проявлений нарушений функции нервной системы (в частности онемение или слабость нижних конечностей, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). При развитии таких нарушений необходимо выполнение экстренного обследования и лечения. Перед выполнением вмешательств на эпидуральных или субарахноидальных пространствах у пациентов, получающих антикоагулянты, в т.ч. с целью профилактики тромбозов, необходима оценка соотношения потенциальной пользы и рисков.

Существует ограниченный опыт перехода от терапии препаратом на другие антикоагулянты. При необходимости перехода на другие антикоагулянты введение первой дозы рекомендуется не ранее, чем через 48 часов в связи с длительным периодом полувыведения препарата Димолегин®.

Все физикальные, инструментальные и лабораторные методы обследования, которые будут проводиться субъектам в рамках настоящего исследования, являются рутинными методами, выполняются согласно актуальной версии ВМР, и не создают какой-либо дополнительный риск для субъектов.

Персонал исследовательского центра будет предпринимать все возможные усилия для минимизации риска, связанного с процедурами исследования и применения препаратов в рамках исследования. В случае возникновения НЯ, НР или иных проблем со здоровьем субъекту будет оказана необходимая медицинская помощь.

Исследователь будет проводить тщательный мониторинг состояния субъекта на протяжении всего исследования. Если будет необходимо, участие субъекта в исследовании будет прекращено.

2.3.2 Возможная польза, связанная с участием в исследовании

Исследуемый препарат Димолегин® зарегистрирован в РФ в качестве средства профилактики тромботических осложнений в комплексной терапии у взрослых пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения показана в клинических исследованиях.

Учитывая данные ранее проведенных доклинических и клинических исследований препарата Димолегин®, соотношение риск/польза для субъектов, которые будут принимать участие в исследовании, описанном в настоящем протоколе, представляется благоприятным.

2.4 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и длительности применения

Исследуемый препарат Димолегин® зарегистрирован в РФ и будет применяться в соответствии с инструкцией по применению (ИМП) лекарственного препарата.

Согласно ИМП препарат Димолегин® принимают внутрь 1 раз в сутки предпочтительно в утренние часы. Таблетки следует принимать целиком, не разжёгивая и не рассасывая, запивая водой. Таблетки нельзя разрезать или разламывать перед приемом. Рекомендованная доза составляет 60 мг (6 таблеток по 10 мг) 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения определяется показанием к применению и клинической ситуацией и может продолжаться до 30 суток.

В соответствии с ИМП, препарат Димолегин® может применяться только в условиях стационара. Однако в зависимости от клинического решения врача и состояния пациента выписка может произойти как раньше, так и позже этого срока. В случае, если пациент был выписан из стационара до истечения 30 дней с момента начала лечения терапией интереса, и ему требуется продолжить антикоагулянтную терапию, для амбулаторного лечения будет использован другой антикоагулянт в соответствии с актуальной версией ВМР.

2.5 Нормативно-правовая база

Исследование будет проведено в соответствии с трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP E6 R2), Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №87 «Об утверждении правил надлежащей

практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (в редакции Решения Совета Евразийской экономической комиссии №81 от 19.05.2022 г.), в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.), и будет регламентироваться действующим законодательством и нормативными документами Российской Федерации.

Для проведения настоящего неинтервенционного исследования будет получено письменное одобрение НЭК/ЛЭК с целью контроля за соблюдением этических принципов и защиты прав пациентов, принимающих участие в исследовании. Одобрения каких-либо других регуляторных органов Российской Федерации для проведения настоящего исследования не требуется.

2.6 Описание исследуемой популяции

В анализ будет включено не менее 184 госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 обоего пола от 18 лет и старше, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения, которым врач в рамках рутинной практики в составе комплексного лечения среднетяжелого течения COVID-19 назначил Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По решению Спонсора исследование может быть продолжено для сбора дополнительных данных по безопасности, соответствующих критериям включения и не имеющие критерии невключения.

3 ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Цель исследования

Оценка безопасности, переносимости препарата Димолегин® в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики.

3.2 Задачи исследования

1. Получить дополнительные данные по безопасности препарата Димолегин® при использовании его как средства профилактики тромботических явлений в комплексной терапии у госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики, в том числе оценить частоту развития различного рода и значимости кровотечений;
2. Получить дополнительные данные по потенциальным лекарственным взаимодействиям препарата Димолегин® при использовании его в составе комплексной терапии у госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики;
3. Получить дополнительные данные по переносимости препарата Димолегин® при использовании его в качестве средства профилактики тромботических осложнений

в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики.

4 ОБЩИЙ ПЛАН (ДИЗАЙН) ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Основные и дополнительные исследуемые параметры

Первичная конечная точка:

Частота развития больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визита 2:

- 1) Внутричерепные кровотечения;
- 2) Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/дл или гематокрита на $\geq 15\%$;
- 3) Тампонада сердца;
- 4) Смерть от кровотечения.

К крупным кровотечениям относятся кровотечения, которые соответствуют хотя бы одному из вышеперечисленных признаков.

Шкала оценки кровотечений TIMI полностью приведена в Приложении №2.

Вторичные конечные точки:

1. Частота развития больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визита 3;
2. Частота развития умеренных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
3. Частота развития незначительных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
4. Частота развития анемии от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;

Критерии анемии для женщин: наличие любого из следующих критериев: концентрация гемоглобина < 120 г/л, число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, гематокрит < 36%; для мужчин: концентрация гемоглобина < 130 г/л, эритроцитов < 4,0 млн/мкл, гематокрита < 39%.

5. Частота развития НР особого интереса вне зависимости от степени тяжести (частота в совокупности и каждой НР по отдельности) от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3: кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), носовое кровотечение, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), гематома, кровохарканье, кожные и подкожные кровоизлияния, кровоизлияние в мышцы, гематурия, межменструальные кровянистые выделения, более обильные чем обычно менструации, кровоизлияния после проведенных процедур (включая

послеоперационную анемию и кровотечение из раны), слабость, бледность слизистых и кожных покровов, головокружение, необъяснимые отеки;

6. Доля пациентов с НР и СНР от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
7. Изменение уровней МНО, АЧТВ, протромбинового времени и D-димера на фоне приема терапии интереса (с учетом каждого проведенного в рамках рутинной практики измерения);
8. Переносимость терапии интереса: частота возникновения симптомов со стороны ЖКТ (боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, рвота, диарея) на фоне применения препарата Димолегин®;

Поисковые конечные точки:

1. Данные по лекарственным взаимодействиям Димолегин®.
2. Частота наступления тромботических осложнений (в совокупности и каждого по отдельности) от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3: ТГВ, ТЭЛА, ишемический инсульт, ОИМ, артериальное тромботическое осложнение иных локализаций (тромбоз мезентериальных артерий, артерий почек, селезенки, верхних и нижних конечностей);

Описание НР будет проводиться согласно следующей схеме:

- Дата и время возникновения;
- Описание НР;
- Серьезность;
- Степень тяжести;
- Наличие связи с исследуемым препаратом;
- Принятые меры в отношении пациента и применения исследуемого препарата;
- Действия, предпринятые в отношении НР;
- Сведения о реакциях на отмену исследуемого препарата (если применимо);
- Исход/разрешение;
- Дата и время исхода/разрешения (если применимо);
- Дополнительная информация (если применимо).

Кодировка НР будет произведена в соответствии с актуальной версией словаря медицинских терминов для регуляторных целей (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Сообщения обо всех НР вне зависимости от серьезности, степени тяжести должны быть направлены уполномоченному по фармаконадзору (УЛФ) Спонсора в течение 24 ч от момента, как исследователю стало о них известно (раздел 8.3.1.1.)

4.2 Дизайн исследования

4.2.1 Тип исследования

Многоцентровое открытное наблюдательное неинтервенционное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Димолегин® в качестве средства профилактики

тромботических осложнений в составе комплексной терапии госпитальных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики.

4.2.2 Графическая схема исследования

Графическая схема исследования представлена далее (Рисунок 4-1).



Рисунок 4-1. Графическая схема исследования

* Указан предполагаемый день выписки для пациентов с учетом того, что продолжительность лечения терапией интереса может достигать 30 сут., при этом в соответствии с ИМП препарат может применяться только в условиях стационара. Однако в зависимости от клинического решения врача и состояния пациента выписка может произойти как раньше, так и позже этого срока. В случае, если пациент был выписан из стационара до истечения 30 дней с момента начала лечения терапией интереса, и ему требуется продолжить антикоагулянтную терапию, для амбулаторного лечения будет использован другой антикоагулянт в соответствии с актуальной версией ВМР.

4.2.3 Оценки и процедуры исследования

Неинвазивный характер исследования не предусматривает каких-либо диагностических или лечебных вмешательств, отличных от описанных в актуальной версии ВМР для пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, а также рутинной медицинской практики, принятой в учреждении, принимающем участие в исследовании. Сбор данных будет проводится от момента подписания ИЛП с ФИС до визита 3 включительно для каждого, включенного в исследование субъекта.

4.2.3.1 Сбор анамнеза, демографических данных, антропометрия

Сбор демографических и антропометрических данных, сбор анамнеза жизни и медицинского анамнеза (включая данные о перенесенных заболеваниях, хирургических вмешательствах, травмах, наличии хронической патологии, аллергических реакциях) проводятся на Скрининге (Визит 1).

Демографические данные: возраст, пол, расовая принадлежность.

Антропометрические исследования: фактический рост (см), масса тела (кг).

4.2.3.2 Физикальное обследование и оценка жизненно важных показателей (ЖВП)

Результаты физикального обследования регистрируют на Скрининге (Визит 1), в Период стационарного лечения (в соответствии с актуальной версией ВМР на основании

клинических показаний), при окончании лечения/выписке из стационара (Визит 2), а также на Внеплановом визите или Визит преждевременного завершения.

Результаты определения ЖВП (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД) фиксируют на Скрининге (Визит 1), в Период стационарного лечения (в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний), при окончании лечения/выписке из стационара (Визит 2), а также на Внеплановом визите или Визит преждевременного завершения.

4.2.3.3 Электрокардиография (ЭКГ)

Результаты проведения ЭКГ, выполненной по стандартной методике в 12 отведениях в соответствии с рутинной практикой исследовательского центра, фиксируют на Скрининге (Визит 1), в Период стационарного лечения, а также при окончании лечения/выписке из стационара (Визит 2) в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний.

На Скрининге (Визит 1) могут быть приняты результаты ЭКГ, полученные не более чем за 48 часов до скрининга.

При анализе ЭКГ регистрируется сердечный ритм, ЧСС, интервалы PQ, QRS, QTc, наличие патологических отклонений.

4.2.3.4 Пульсоксиметрия

Результаты пульсоксиметрии регистрируют на Скрининге (Визит 1), в Период стационарного лечения (в соответствии с актуальной ВМР на основании клинических показаний), при окончании лечения/выписке из стационара (Визит 2), а также на Внеплановом визите или Визит преждевременного завершения.

4.2.3.5 Лучевая диагностика поражения легких при COVID-19

Результаты проведения лучевой диагностики поражения легких при COVID-19 регистрируют на Скрининге (Визит 1), в Период стационарного лечения, а также при окончании лечения/выписке из стационара (Визит 2) в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний.

На Скрининге (Визит 1) могут быть приняты результаты лучевой диагностики поражения легких, полученные не более чем за 48 часов до Скрининга.

В соответствии с актуальной версией ВМР пациентам могут назначать проведение обзорной рентгенографии легких, компьютерную томографию (КТ) легких или ультразвуковое исследование (УЗИ) легких и плевральных полостей. Кратность проведения зависит от клинических показаний, диктующих необходимость оценки динамики (для КТ и рентгенограммы – не чаще, чем один раз в 7–10 дней).

Лучевую диагностику поражения легких при COVID-19 проводят в соответствии с рутинной практикой исследовательского центра.

4.2.3.6 Лабораторные исследования и тесты

Результаты лабораторных исследований, включающих общий (клинический) анализ крови, биохимический анализ крови, определение С-реактивного белка, коагулограмму, общий анализ мочи, регистрируют на Скрининге (Визит 1), в Период стационарного лечения, а

также при окончании лечения/выписке из стационара (Визит 2) в соответствии с актуальной ВМР на основании клинических показаний.

Параметры, фиксируемые в рамках лабораторных исследований в случае их проведения, приведены в Таблице 4.1. Таблица 4.1.

Таблица 4.1. Интересующий спектр параметров лабораторных исследований

Наименование лабораторного исследования	Рекомендуемый спектр параметров
Клинический анализ крови	<ul style="list-style-type: none">• уровень эритроцитов• уровень гемоглобина,• уровень гематокрита,• уровень лейкоцитов,• уровень тромбоцитов,• лейкоцитарная формула,• СОЭ.
Биохимический анализ крови*	<ul style="list-style-type: none">• мочевина,• креатинин,• электролиты,• глюкоза,• АЛТ,• АСТ,• билирубин,• альбумин,• лактат,• ЛДГ.
С-реактивный белок	
Коагулограмма	<ul style="list-style-type: none">• МНО• АЧТВ и/или протромбиновое время,• протромбиновое отношение и/или % протромбина по Квику,• фибриноген,• D-димер (количественным методом)**
Общий анализ мочи	<ul style="list-style-type: none">• цвет,• прозрачность,• удельный вес,• pH,• белок,• глюкоза,• кетоновые тела,• уробилиноген,• билирубин,• эритроциты,• лейкоциты,• эпителий,

- | | |
|--|-------------|
| | • бактерии. |
|--|-------------|

* Дополнительно могут быть исследованы тропонин, как маркер повреждения миокарда, и ферритин, как белок острой фазы воспаления.

** Частота определения D-димера – по показаниям.

На Скрининге (Визит 1) могут быть приняты результаты лабораторных исследований, полученные не более чем за 48 часов до Скрининга.

4.2.3.7 Дневник пациента

Дневник пациента будет выдан субъекту исследования при окончании лечения/выписке из стационара (Визит 2).

В дневнике пациенты должны будут фиксировать все нежелательные явления (НЯ) и всю сопутствующую терапию. Также каждый день пациенты будут отмечать в дневнике наличие следующих симптомов: кровоточивость десен, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоизлияние в конъюнктиву, кожные и подкожные кровоизлияния, наличие крови при мочеиспускании, межменструальные кровянистые выделения, более обильные чем обычно менструации, слабость, бледность слизистых и кожных покровов, головокружение, необъяснимые отеки.

Во время телефонного контакта на Визите 3 пациента просят зачитать записи, сделанные в дневнике с момента выписки из стационара. Собранные данные со слов пациента переносятся в первичную документацию. Оригинал дневника остается у пациента.

4.2.4 Оценки и процедуры визитов

4.2.4.1 Скрининг (Визит 1, день 1)

До сбора какой-либо информации, связанной с исследованием, должно быть получено Информированное согласие. Каждому пациенту, подписавшему «Информационный листок пациента» и форму информированного согласия, будет присвоен индивидуальный скрининговый номер, состоящий из номера исследовательского центра и порядкового номера пациента.

Во время Скрининга будут собраны следующие данные:

- Сбор анамнеза;
- Антропометрия;
- Сбор жалоб;
- Оценка сопутствующей терапии;
- Физикальное обследование;
- Пульсоксиметрия;
- Оценка жизненно важных показателей (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД);
- Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях;
- Клинический анализ крови;
- Биохимический анализ крови;
- С-реактивный белок;
- Коагулограмма;

- Общий анализ мочи;
- Лучевая диагностика поражения легких при COVID-19;
- Начало лечения терапией интереса;
- Оценка критериев включения/невключения.

4.2.4.2 Период стационарного лечения (дни 2-29*)

*Указана максимальная продолжительность периода с учетом того, что продолжительность лечения терапией интереса не может превышать 30 суток, при этом в соответствии с ИМП, препарат может применяться только в условиях стационара. Однако в зависимости от клинического решения врача и состояния пациента выписка может произойти как раньше, так и позже этого срока. В случае, если пациент был выписан из стационара до истечения 30 дней с момента начала лечения терапией интереса, и ему требуется продолжить антикоагулянтную терапию, для амбулаторного лечения будет использован другой антикоагулянт в соответствии с актуальной версией ВМР.

В Период стационарного лечения будут собраны следующие данные:

- Сбор жалоб;
- Оценка сопутствующей терапии;
- Физикальное обследование;
- Пульсоксиметрия;
- Оценка жизненно важных показателей (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД);
- Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях;
- Клинический анализ крови;
- Биохимический анализ крови;
- С-реактивный белок;
- Коагулограмма;
- Общий анализ мочи;
- Лучевая диагностика поражения легких при COVID-19;
- Регистрация НЯ/СНЯ;
- Оценка критериев исключения.

Частота и дни выполнения процедуры определяется лечащим врачом, исходя из рутинной практики в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний.

4.2.4.3 Окончание лечения, выписка (Визит 2, день 30*)

*Указан предполагаемый день выписки для пациентов с учетом того, что продолжительность лечения терапией интереса может достигать 30 суток, при этом в соответствии с ИМП, препарат может применяться только в условиях стационара. Однако в зависимости от клинического решения врача и состояния пациента выписка может произойти как раньше, так и позже этого срока. В случае, если пациент был выписан из стационара до истечения 30 дней с момента начала лечения терапией интереса, и ему требуется продолжить антикоагулянтную терапию, для амбулаторного лечения будет использован другой антикоагулянт в соответствии с актуальной версией ВМР.

На Визите 2 будут собраны следующие данные:

- Сбор жалоб;
- Оценка сопутствующей терапии;
- Физикальное обследование;
- Пульсоксиметрия;
- Оценка жизненно важных показателей (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД);
- Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях;
- Клинический анализ крови;
- Биохимический анализ крови;
- С-реактивный белок;
- Коагулограмма;
- Общий анализ мочи;
- Лучевая диагностика поражения легких при COVID-19;
- Регистрация НЯ/СНЯ;
- Оценка критериев исключения;
- Выдача дневника пациента и инструктирование правилам его заполнения.

4.2.4.4 Телефонный контакт (Визит 3, День 60 ± 3)

Телефонный контакт необходимо осуществить через 30 дней ±3 дня после проведение Визита 2

На Визите 3 будут собраны следующие данные:

- Сбор жалоб;
- Оценка сопутствующей терапии;
- Регистрация НЯ/СНЯ;
- Перенос записей из дневника пациента в документацию исследования.

4.2.4.5 Внеплановый визит

На Внеплановом визите будут собраны следующие данные:

- Сбор жалоб;
- Оценка сопутствующей терапии;
- Физикальное обследование;
- Пульсоксиметрия;
- Оценка жизненно важных показателей (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД);
- Регистрация НЯ/СНЯ;
- Оценка критериев исключения;
- Перенос записей из дневника пациента в документацию исследования (если визит выполняется после Визита 2).

4.2.4.6 Визит преждевременного завершения

В случае проведения Визита преждевременного завершения после выписки из стационара Визит может быть проведен в виде телефонного контакта (соответствует визиту 3)

На Визите преждевременного завершения собраны следующие данные:

- Сбор жалоб;

- Оценка сопутствующей терапии;
- Физикальное обследование (не собираются в случае проведения визита после выписки из стационара);
- Пульсоксиметрия (не собираются в случае проведения визита после выписки из стационара);
- Оценка жизненно важных показателей (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД) (не собираются в случае проведения визита после выписки из стационара);
- Регистрация НЯ/СНЯ;
- Оценка критериев исключения;
- Перенос записей из дневника пациента в документацию исследования (если визит выполняется после Визита 2).

4.3 Продолжительность участия субъектов в исследовании

Предполагаемые общие сроки проведения исследования – март 2024 – май 2025 г.

Продолжительность участия в исследовании каждого пациента – не более 63 дней.

Скрининг: день 1

Период лечения: до 30 дней

Последующее наблюдение: до дня 60 ± 3 дня

Общий срок участия в исследовании для одного пациента со дня подписания Информированного согласия до Визита 3 может составлять до 60 дней +3 дня.

60 дней исчисляется с даты подписания Информированного согласия, но срок участия в исследовании для пациента может быть сокращён, исходя из длительности нахождения пациента в стационаре.

Визит 2 проводится в день выписки из стационара. Телефонный контакт осуществляется через 30 дней ± 3 дня после проведение Визита 2.

4.4 Досрочное прекращение исследования

Исследование может быть прекращено в любое время по решению Спонсора или НЭК/ЛЭК.

Следующие факторы могут стать возможной причиной прекращения исследования:

1. Получение новой информации о безопасности и (или) эффективности исследуемого препарата, которая негативно влияет на соотношение пользы и риска;
2. Решение Спонсора о прекращении исследования;
3. Требование локальных, региональных, федеральных или других регуляторных органов о прекращении исследования;
4. Другие значимые причины, которые могут привести к прекращению исследования (природные или техногенные катастрофы, военные действия и т.д.);

При завершении исследования по плану или досрочном прекращении исследования Исследователь выполнит финальную проверку электронных индивидуальных регистрационных карт (эИРК) перед передачей их спонсору. Последующие изменения в

базе данных исследования следует выполнять только после согласования с исследователем через процедуру уточнения данных.

Спонсор или уполномоченная КИО должны немедленно сообщить исследователям о досрочном прекращении исследования с указанием причин. Исследователь должен немедленно уведомить независимый этический комитет (НЭК) центра о досрочном прекращении исследования с указанием причин. Критерии для досрочного выведения пациентов из исследования приведены в разделе 5.3.1

4.5 Рандомизация

Неприменимо, данное исследование является открытым наблюдательным неинтервенционным исследованием.

4.6 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных данных

Все данные, необходимые для исследования, переносятся в эИРК из первичной документации.

Все данные перед внесением в эИРК должны быть указаны в исходных документах. Исходные документы и данные включают результаты и заключения лабораторных и инструментальных исследований, а также документы, заполняемые при осмотрах (например, анамнез, нежелательные явления, демографические данные и пр.).

5 ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Критерии включения

В исследование будут включения пациенты, отвечающие всем указанным критериям:

1. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в неинтервенционном исследовании;
2. Госпитализированные пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, которым показано назначение антикоагулянтных препаратов с целью профилактики тромботических осложнений в соответствии с критериями актуальных на момент планирования Временных методических рекомендаций;
3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше;
4. Пациенты, которым врач в рамках рутинной практики в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии COVID-19 среднетяжелого течения назначили Димолегин®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг;
5. Способность понять требования, выдвигаемые к участникам исследования, дать письменное согласие на участие в исследовании (в том числе на использование и передачу информации о состоянии здоровья пациентов, имеющей отношение к

исследованию) и выполнение процедур, предусмотренных протоколом исследования.

5.2 Критерии невключения

Пациенты не могут быть включены в исследование при наличии хотя бы одного из следующих критериев невключения:

1. Известная повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав препарата Димолегин®;
2. Клинически значимое активное кровотечение (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения) на момент скрининга;
3. Сопутствующая терапия фибринолитиками (алтеплаза, тенектеплаза) и другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (в т.ч. дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), антагонистами витамина K (варфарин, аценокумарол и др.), пероральными антикоагулянтами (апиксабан, ривароксабан), прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран) и др.;
4. Анемия;
5. Тромбоцитопения;
6. Известные по данным анамнеза врожденные тромбофилии (дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S, лейденская мутация фактора свертывания V, повышение уровня фактора свертывания VIII, мутация протромбина G20210A и др.);
7. Иные нарушения свертывания крови и противопоказания к назначению антикоагулянтов;
8. Заболевания печени с нарушением ее функции (за исключением неалкогольного стеатогепатита с нормальной активностью печеночных трансаминаз) и желчевыводящих путей;
9. Диагностированная тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
10. Заболевания органов пищеварения, которые могут нарушить всасывание препарата (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной кишки и др.);
11. Беременность или период грудного вскармливания, подозрение на беременность, или планирование беременности в течение ближайших 3 мес. (в том числе для мужчин-пациентов исследования, партнерши которых планируют беременность в течение ближайших 3 мес.);

12. Пациенты, принимающие или принимавшие экспериментальные препараты, препараты, не разрешенные в РФ, либо участвующие или участвовавшие в других клинических исследованиях в течение 90 дней до момента начала терапии;
13. Известные (по данным анамнеза) или подозреваемые злоупотребление алкоголем, психотропными препаратами, лекарственная зависимость, наркомания;
14. Иные причины, которые, по мнению исследователя, препятствуют участию пациента в исследовании или создают необоснованный риск.

5.3 Критерии исключения

5.3.1 Преждевременное прекращение участия субъекта в исследовании

Пациенты прекращают участие в исследовании в следующих случаях:

1. Желание пациента прекратить участие в неинтервенционном исследовании (отзыв информированного согласия). Каждый пациент имеет право прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причин;
2. Решение врача-исследователя о том, что пациента необходимо исключить в интересах самого пациента;
3. Пациент отказывается сотрудничать с исследователем или недисциплинирован;
4. Ошибочное включение (например, пациент был включен с нарушением критериев включения/невключения протокола).

Переход на другую антикоагулянтную терапию отличную от терапии интереса не является критерием исключения из исследования. Согласно протоколу, при назначении иной антикоагулянтной терапии все визиты пациенту проводятся согласно графику Визитов. Отмена терапии интереса по решению врача-исследователя также не будет являться критерием исключения пациента из исследования. После отмены терапии интереса все визиты субъекту должны быть проведены согласно протоколу исследования.

Если пациент досрочно выбыл из исследования, никакие данные в соответствии с протоколом исследования не будут собраны после выбывания; однако данные, которые были собраны до выбывания пациента, будут использованы.

Врач должен зарегистрировать основную причину преждевременного прекращения участия пациента в исследовании в эИРК.

5.3.2 Процедура замещения субъектов

Пациенты, которые выбыли из исследования, не должны заменяться новыми пациентами. Пациенты, которые предоставили информированное согласие, но выбыли до первого приема препарата исследования, будут заменены новыми пациентами.

6 ЛЕЧЕНИЕ

6.1 Схема приема исследуемого препарата

Согласно инструкции по медицинскому применению (ИМП) препарат Димолегин® принимают внутрь 1 раз в сутки предпочтительно в утренние часы. Таблетки следует принимать целиком, не разжёвывая и не рассасывая, запивая водой. Таблетки нельзя разрезать или разламывать перед приемом. Рекомендованная доза составляет 60 мг (6 таблеток по 10 мг) 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения определяется показанием к применению и клинической ситуацией и может продолжаться до 30 суток.

В соответствии с ИМП, препарат Димолегин® может применяться только в условиях стационара. Однако в зависимости от клинического решения врача и состояния пациента выписка может произойти как раньше, так и позже этого срока. В случае, если пациент был выписан из стационара до истечения 30 дней с момента начала лечения терапией интереса, и ему требуется продолжить антикоагулянтную терапию, для амбулаторного лечения будет использован другой антикоагулянт в соответствии с актуальной версией ВМР.

В эИРК будут зафиксированы факт приема исследуемого препарата и дата приема.

6.2 Разрешенная и запрещенная лекарственная терапия

Ввиду неинтервенционного характера исследования, запрещенная сопутствующая терапия может быть ограничена только препаратами, прием которых в соответствии с инструкцией не рекомендован/запрещен совместно с терапией интереса. В частности, согласно ИМП препарат противопоказан пациентам, которые получают сопутствующую терапию фибринолитиками (алтеплаза, тенектеплаза) и другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (в т.ч. дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), антагонистами витамина К (варфарин, аценокумарол и др.), пероральными антикоагулянтами (апиксабан, ривароксабан), прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран) и др. Также следует соблюдать осторожность при одновременном назначении лекарственных средств, являющихся субстратами CYP2C9 (лозартан, диклофенак, ибuproфен, напроксен) препаратов азольной группы (кетоконазол, флуконазол и т.п.), а также других препаратов - ингибиторов CYP3A4. Кроме того, препарат применяется с осторожностью у пациентов, одновременно получающих препараты, влияющие на гемостаз, такие как, нестериоидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты (ацетилсалicyловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тиклопидин), декстран, глюокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэpineфрина (СИОЗСН), т.к. в этом случае усиливается антикоагулянтное действие препарата Димолегин и возрастает риск геморрагических осложнений.

6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами исследования

Прием исследуемого препарата осуществляется под контролем медицинского персонала, задействованного в проведении данного исследования. Контроль соблюдения пациентом процедур, назначенных в рамках рутинной клинической практики, осуществляется врачом исследователем.

6.4 Ограничения исследования

6.4.1 Контрацепция

Согласно ИМП применение препарата Димолегин® противопоказано при беременности. Беременность или период грудного вскармливания, подозрение на беременность, или планирование беременности в течение ближайших 3 мес. (в том числе для мужчин-пациентов исследования, партнерши которых планируют беременность в течение ближайших 3 мес.) является критерием невключения в данное исследование. В связи с этим на Скрининге Исследователь предупреждает пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о том, что в случае возникновения беременности они должны будут информировать об этом врача-исследователя, исследуемый препарат следует отменить в соответствии с рутинной практикой и Инструкцией медицинского применения лекарственного препарата Димолегин.

Также Исследователь на Скрининге проводит беседу с пациентками с сохраненным репродуктивным потенциалом или с пациентами, имеющими половых партнерш с сохраненным репродуктивным потенциалом, об адекватных методах контрацепции. К адекватным методам контрацепции относятся методы контрацепции с показателем надежности выше 90%: шеечный колпачок в сочетании со спермицидным средством; диафрагма в сочетании со спермицидным средством; презервативы с интравагинальным спермицидом; внутриматочное устройство.

7 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Неприменимо, данное исследование является неинтервенционным исследованием безопасности и переносимости препарата Димолегин®.

8 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

8.1 Перечень параметров безопасности

Первичная конечная точка:

Частота развития больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визита 2:

- 1) Внутричерепные кровотечения;
- 2) Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/дл или гематокрита на $\geq 15\%$;

- 3) Тампонада сердца;
- 4) Смерть от кровотечения.

К крупным кровотечениям относятся кровотечения, которые соответствуют хотя бы одному из вышеперечисленных признаков.

Шкала оценки кровотечений TIMI полностью приведена в Приложении №2.

Вторичные конечные точки:

1. Частота развития больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визита 3;
2. Частота развития умеренных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
3. Частота развития незначительных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
4. Частота развития анемии от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;

Критерии анемии для женщин: наличие любого из следующих критериев: концентрация гемоглобина < 120 г/л, число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, гематокрит < 36%; для мужчин: концентрация гемоглобина < 130 г/л, эритроцитов < 4,0 млн/мкл, гематокрита < 39%.

5. Частота развития НР особого интереса вне зависимости от степени тяжести (частота в совокупности и каждой НР по отдельности) от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3: кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), носовое кровотечение, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), гематома, кровохарканье, кожные и подкожные кровоизлияния, кровоизлияние в мышцы, гематурия, межменструальные кровянистые выделения, более обильные чем обычно менструации, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), слабость, бледность слизистых и кожных покровов, головокружение, необъяснимые отеки;
6. Доля пациентов с НР и СНР от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3;
7. Изменение уровней МНО, АЧТВ, протромбинового времени и D-димера на фоне приема терапии интереса (с учетом каждого проведенного в рамках рутинной практики измерения);
8. Переносимость терапии интереса: частота возникновения симптомов со стороны ЖКТ (боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, рвота, диарея) на фоне применения препарата Димолегин®.

Поисковые конечные точки:

1. Данные по лекарственным взаимодействиям Димолегин®.

2. Частота наступления тромботических осложнений (в совокупности и каждого по отдельности) от момента начала лечения терапией интереса до Визитов 2 и 3: ТГВ, ТЭЛА, ишемический инсульт, ОИМ, артериальное тромботическое осложнение иных локализаций (тромбоз мезентериальных артерий, артерий почек, селезенки, верхних и нижних конечностей).

Описание НР будет проводиться согласно следующей схеме:

- Дата и время возникновения;
- Описание НР;
- Серьезность;
- Степень тяжести;
- Наличие связи с исследуемым препаратом;
- Принятые меры в отношении пациента и применения исследуемого препарата;
- Действия, предпринятые в отношении НР;
- Сведения о реакциях на отмену исследуемого препарата (если применимо);
- Исход/разрешение;
- Дата и время исхода/разрешения (если применимо);
- Дополнительная информация (если применимо).

Кодировка НЯ/СНЯ будет произведена в соответствии с актуальной версией словаря медицинских терминов для регуляторных целей (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Сообщения обо всех НР/СНЯ вне зависимости от серьезности, степени тяжести должны быть направлены уполномоченному лицу по фармаконадзору (УЛФ) Спонсора в течение 24 часов от момента, как исследователю стало о них известно.

8.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности

8.2.1 Нежелательные явления (НЯ)

8.2.2 Определение нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ)

Нежелательное явление (НЯ) – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, произошедшее после применения лекарственного препарата, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата. .

НЯ регистрируются после начала приема исследуемой терапии.

До приема исследуемых препаратов НЯ будут занесены в сопутствующие заболевания.

Нежелательная реакция (НР) – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного средства (исследуемого препарата),

предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата (исследуемого препарата).

Непредвиденная нежелательная реакция (ННР) – нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата либо в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Димолегин.

Серьезное нежелательное явление (СНЯ), серьезная нежелательная реакция (СНР) – нежелательное медицинское событие, которое приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний. СНЯ является СНР, если предполагается наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата (исследуемого препарата).

При описании НЯ/НР термин «тяжесть» используется для описания интенсивности конкретного события и не является синонимом термина «серьезность». Отчеты, которые добавляют существенную информацию о специфичности, увеличении частоты встречаемости или тяжести известных, уже задокументированных серьезных нежелательных реакций, являются отчетами о НЯ.

Информация о нежелательных реакциях, уже известных для данного исследуемого препарата, содержится в Инструкции для медицинского применения лекарственного препарата Димолегин®. Эти сведения будут включены в информационный листок субъекта, и их следует обсуждать с субъектами исследований.

Исследователь должен наблюдать субъекта в случае развития НЯ, не относящихся к категории тяжелых и связанных с исследуемым препаратом или серьезных, до прекращения НЯ (то есть, до восстановления исходного состояния) разрешения НЯ (в том числе с последствиями) или перехода в хроническое состояние или стабилизации состояния пациента, или до окончания исследования (в зависимости от того, что наступит первым).

В случае развития тяжелых НЯ, связанных с исследуемым препаратом НР и/или СНЯ, продолжающихся на момент окончания участия субъекта в исследовании, исследователь будет регулярно наблюдать субъекта (в соответствии со своей клинической оценкой) до тех пор, пока данное явление не прекратится/разрешится, или пока исследователь не сочтет его хроническим или стабильным.

Визит 3 в таком случае должен быть проведен после завершения НР/СНЯ. При проведении дополнительных обследований после проведения Визита 2, данные должны быть занесены в ЭИРК на форму «Внеплановый визит».

8.2.3 Оценка нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ)

8.2.3.1 Степень тяжести

Оценка степени тяжести нежелательного явления используется для описания его интенсивности в соответствии с классификацией CTCAE v. 5.0 [2] или выше, с подробными признаками и симптомами и/или лабораторными показателями в соответствие с тем, что признается как легкая, умеренная, тяжелая или опасная для жизни степень состояния здоровья (тяжесть и серьезность не схожи и не являются синонимами):

Степень 1 – легкая: транзиторный или легкий дискомфорт (< 48 часов); не требуется медицинское вмешательство/терапия;

Степень 2 – умеренная: от легкой степени до умеренного ограничения в деятельности – возможно, потребуется некоторая помощь; не требуется или требуется минимальное медицинское вмешательство/терапия;

Степень 3 – тяжелая: заметное ограничение в деятельности, обычно требуется некоторая помощь; требуется медицинское вмешательство/терапия, возможна госпитализация или ее продление;

Степень 4 – жизнеугрожающая/утрата трудоспособности: чрезмерное ограничение в деятельности, требуется значительная помощь; требуется срочное медицинское вмешательство/терапия, госпитализация;

Степень 5 – смерть, связанная с НЯ.

8.2.3.2 Причинно-следственная связь

Связь НЯ с исследуемым препаратом будет оцениваться по шкале ВОЗ:

Определенная	клинические проявления, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении
Вероятная	клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна
Возможная	клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная

Сомнительная	клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения
Условная	клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЯ, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются
Неклассифицируемая	сообщения о подозреваемом НР нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива

8.3 Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях

8.3.1 Документирование нежелательных явлений (НЯ), нежелательных реакций (НР), серьезных нежелательных явлений (СНЯ)

Любое предпринятое действие в отношении субъекта Исследователь отражает в первичной документации и эИРК. Все НЯ должны быть отражены в Форме регистрации нежелательных явлений эИРК.

В случае возникновения НЯ Исследователь, уполномоченный на ведение субъектов исследования, в кратчайшие сроки принимает все возможные меры по оказанию необходимой медицинской помощи субъекту, включая проведение всех необходимых медицинских вмешательств и диагностических процедур.

Исследователь проводит оценку связи всех НЯ с приемом исследуемого препарата на основании своего врачебного опыта и руководствуясь данными, содержащимися в инструкции по медицинскому применению. В случае оценки связи НЯ с приемом исследуемого препарата расценена по шкале ВОЗ как: возможная, вероятная или определенная о данном событии Исследователь должен немедленно (в течение 24 часов с момента, как ему стало известно о развитии такого события) уведомить уполномоченного представителя Спонсора согласно 8.3.1.1.

8.3.1.1 Порядок регистрации исследователем НР, СНЯ

Исследователь должен немедленно (в течение 24 часов с момента, как ему стало известно о развитии НР/СНЯ) уведомить УЛФ Спонсора обо всех НР/СНЯ.

Исследователь направляет УЛФ Спонсора в сканированном виде по электронной почте Форму сообщения о Серьезном нежелательном явлении/Нежелательной реакции в исследовании (далее – Форма сообщения о СНЯ/НР в исследовании) на лекарственный препарат, изучающийся в неинтервенционном исследовании.

Исследователь оповещает ЛЭК центра о возникновении СНЯ согласно внутренним процедурам центра.

Исследователь в хронологическом порядке заносит в первичную документацию субъекта информацию о НР/ СНЯ, в случае возникновения НР, заполняет Форму сообщения о СНЯ/НР в исследовании, и в случае возникновения СНЯ также заполняет Форму сообщения о СНЯ/НР в исследовании:

- Дата и время возникновения;
- описание НР/СНЯ
- описание связи возникновения НР/ СНЯ с приемом исследуемого препарата;
- степень тяжести;
- критерий (или критерии), на основании которых СНЯ расценено как серьезное (если применимо);
- сведения о реакциях на отмену исследуемого препарата (если применимо);
- действия, предпринятые в отношении НР/СНЯ;
- принятые меры в отношении пациента и применения исследуемого препарата;
- исход (выздоровление без последствий, выздоровление с последствиями, улучшение состояния, состояние без изменений, смерть, неизвестно);
- дата и время исхода/разрешения (если применимо);
- дополнительная информация (если применимо).

Информация регистрируется:

- при возникновении НР/СНЯ;
- при появлении новых сведений о его протекании;
- при описании состояния субъекта во время плановых визитов, если НР/ СНЯ еще продолжается;
- при завершении НР/ СНЯ.

Сроки отправки Сообщения о НР/ СНЯ на лекарственный препарат, изучающийся в неинтервенционном исследовании, уполномоченному представителю Спонсора:

- в течение 24 часов после получения необходимых сведений о возникновении НР/ СНЯ;
- в течение 24 часов при поступлении новых сведений о НР/ СНЯ;
- в течение 24 часов после завершения НР/ СНЯ.

При появлении новой информации о НР/СНЯ у исследователя, он должен незамедлительно дополнить первичный отчет, содержащий неполные сведения о НР/СНЯ, письменным отчетом.

8.3.1.2 Порядок регистрации исследователем нежелательного явления (НЯ), не отвечающего критериям серьезности

Исследователь в хронологическом порядке заносит в первичную документацию субъекта следующую информацию о НЯ и заполняет Форму регистрации нежелательных явлений в ЭИРК:

- описание НЯ;
- дата начала и окончания НЯ;
- описание связи возникновения НЯ с приемом исследуемого препарата;
- степень тяжести;
- принятые меры в отношении пациента и применения исследуемого препарата;
- сведения о реакциях на отмену исследуемого препарата (если применимо);
- действия, предпринятые в отношении НЯ;
- принятые меры в отношении пациента и применения исследуемого препарата;
- исход (выздоровление без последствий, выздоровление с последствиями, улучшение состояния, состояние без изменений, смерть, неизвестно);
- дата и время исхода/разрешения (если применимо);
- дополнительная информация (если применимо).

8.4 Методы и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения НЯ

Если разрешение НЯ не наступило после окончания неинтервенционного исследования, Исследователь осуществляет наблюдение за субъектами посредством телефонных контактов с фиксацией результатов и продолжительности наблюдения.

Исследователь прослеживает все возникшие у субъекта НЯ до их разрешения или до тех пор, пока не расценит их как «хронические» или «стабильные» (исходы НЯ в таких случаях классифицируются как выздоровление без последствий/улучшение состояния/выздоровление с последствиями/состояние без изменений, смерть, неизвестно) или до завершения исследования.

8.5 Сообщения о случаях беременности

Исследователь будет документировать в специальной форме, предоставленной организатором неинтервенционного исследования, случаи беременности в ходе исследования (при наличии), направляя их в виде сообщений по факсу/электронной почте Спонсору в течение 24 часов после получения информации о беременности.

Предоставляемая информация должна включать предполагаемую дату родов. Необходимо наблюдать пациенток и партнерш участников исследования (в случае, если они забеременели в ходе исследования), чтобы получить информацию об исходе беременности.

В случае внебеременной беременности необходимо представлять отчет о ней как о серьезном нежелательном явлении.

Если исходом беременности стал самопроизвольный аборт, мертворождение, смерть новорожденного или наличие врожденных дефектов у ребенка (включая врожденные дефекты у абортированного плода, у мертворожденного или у умершего младенца), Исследователь должен следовать процедурам предоставления отчетности о серьезном нежелательном явлении.

Исследователь может запросить дополнительную информацию о воздействии исследуемого препарата во время беременности. Дальнейшее наблюдение за исходом беременности должно проводиться отдельно для каждого случая (например, наблюдение недоношенных детей для выявления задержек в развитии).

Все зарегистрированные случаи СНЯ и беременности партнерш будут передаваться уполномоченному представителю Спонсора в течение 24 часов.

8.6 Контактные данные УЛФ Спонсора для передачи информации по НР, СНЯ или сообщений о случаях беременности

ФИО УЛФ:	Шаныгина Дарья Игоревна
Должность эксперта:	Начальник отдела фармаконадзора ОАО «Авексима»
Наименование организации:	ОАО «Авексима»
Адрес:	Россия, 125284, г. Москва, пр-т Ленинградский, д. 31А, стр.1
Телефон:	Тел.: +7(495) 258-45-28, доб. 2261 + 7 (968) 779-12-21
Электронная почта:	pvclinical@avexima.pro DShanygina@avexima.pro

9 СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

9.1.Описание статистических методов

В данном исследовании не запланировано статистических гипотез и межгрупповых сравнений, статистическая модель исследования заключается в расчете частоты достижения первичной конечной точки и 95% точного двустороннего ДИ для частоты достижения ПКТ.

С учетом наблюдательного характера исследования будет проведен анализ устойчивости результатов к различным интеркуррентным событиям согласно ICH E9 R1⁹ (включая случаи смерти, потери из-под наблюдения, прекращения лечения и назначения иных антикоагулянтных препаратов). Подходы к анализу чувствительности и восполнению данных при разных интеркуррентных событиях будут описаны в плане статистического анализа.

9.2. Планируемое количество субъектов исследования

Частота развития кровотечений у пациентов с COVID-19, получающих антикоагулянты, изучалась в ряде исследований [3–9]. По данным метаанализа рандомизированных исследований частота крупных кровотечений у госпитализированных пациентов с COVID-19, не находящихся в критическом состоянии, составила 1,79% среди получавших терапевтические дозы НМГ, и 0,97% среди получавших профилактические дозы НМГ [3]. Схожие результаты были получены в рандомизированном исследовании RAPID с участием 465 госпитализированных пациентов со среднетяжелым COVID-19. Частота крупных кровотечений у получавших профилактические дозы НМГ или НФГ составила 1,7%, у получавших терапевтические дозы – 0,9% (отношение шансов [ОШ] = 0,52, 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,09 до 2,85, $p = 0,69$) [6]. В рандомизированном исследовании с участием амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения частота крупных кровотечений среди получавших ривароксабан составила < 1% (1 пациент из 327), в контрольной группе (отсутствие антикоагулянтной терапии) случаев крупных кровотечений не было (0%, 0/330) [4]. В исследовании Stone GW et al. (2023) частота крупных кровотечений у госпитализированных пациентов с COVID-19, не находящихся в критическом состоянии, составила 0,1% (1 пациент из 1141) среди получавших профилактические дозы эноксапарина и 0,4% (9/2257) среди получавших терапевтические дозы эноксапарина или апиксабана (отношение относительных инцидентностей = 3,96, 95% ДИ от 0,50 до 31,27, $p = 0,18$) [5].

С учетом данных литературы и собственных данных разработчика о частоте кровотечений на фоне применения изучаемого препарата, представляется обоснованным подход, при котором ожидаемая (целевая) частота достижения первичной конечной точки (ПКТ) составит 1,25%.

Для расчетов были сделаны следующие допущения:

- 1) Статистическая модель исследования – определение частоты достижения первичной конечной точки в одной группе
- 2) Статистический подход к определению размера выборки – установление необходимого числа наблюдений, необходимых для выявления как минимум одного события при заданной целевой частоте на основе биномиального распределения
- 3) Математическая основа для расчетов:

⁹ ICH E9 (R1) Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. EMA/CHMP/ICH/436221/2017.

- a) Вероятность события в популяции составляет p
- b) Вероятность отсутствия события составляет $1-p$
- c) Размер выборки – n
- d) Вероятность не выявить ни одного события в выборке размера n при вероятности события p составляет $(1-p)^n$
- e) С другой стороны, вероятность не выявить ни одного события в выборке размера n при вероятности события p равна величине ошибки II рода, то есть, 1 – мощность
- f) Таким образом:

$$(1-p)^n = 1 - \text{мощность}$$

$$n \times \log(1-p) = \log(1 - \text{мощность})$$

$$n = \frac{\log(1 - \text{мощность})}{\log(1-p)}$$

- 4) Планируемая мощность исследования составит 90% (0,9), соответственно, ошибка II рода составит 0,1
- 5) Ожидаемая (целевая) частота достижения ПКТ составит -1,5% (0,0125)

Расчеты представлены ниже:

$$n = \frac{\log(0,1)}{\log(0,9875)} \approx 184$$

Таким образом, в пределах частоты достижения ПКТ на уровне 1,5% ожидается, что в группе из 184 участников будет выявлено не более 1 случая кровотечения.

Исходя из расчётов, представленных выше, 184 участника исследования является достаточным количеством для достижения ПКТ и формированию отчёта по исследованию.

По решению Спонсора прекращение исследования может быть продолжено для, дополнительного сбора данных по безопасности. По окончанию сбора данных будет подготовлен финальный отчет по исследованию.

9.3.Применяемый уровень значимости

Уровень значимости – 5%.

9.4.Критерии прекращения исследования

Досрочное прекращение исследования описано в разделе 4.4.

Проведение промежуточного статистического анализа в рамках настоящего исследования не планируется. Статистический анализ результатов будет проведен после окончания исследования.

9.5.Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных

В целом, замещения отсутствующих данных в данном исследовании не предусмотрено. Более подробные правила будут представлены в плане статистического анализа.

9.6.Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

Все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в поправке к Протоколу и/или финальном отчете об исследовании (в последнем случае, план статистического анализа, разрабатываемый до начала проведения финального статистического анализа, должен содержать список данных отклонений с обоснованием причин для отклонения от статистического плана по протоколу).

9.7.Отбор субъектов для анализа

В анализ будут включены все субъекты, получившие как минимум одну дозу исследуемого препарата. Полное описание популяций для анализа будет приведено в плане статистического анализа.

10 ПРЯМОЙ ДОСТУП К ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ

Первичные данные – это вся информация, которая содержится в оригинальных записях и заверенных копиях и касающиеся клинических данных, наблюдений и других мероприятий в рамках исследования, и которая необходима для реконструкции и оценки исследования. Исследователь обеспечивает возможность проведения мониторинга исследования, аудита(ов), экспертизы со стороны регуляторных органов, предоставляет прямой доступ к первичным данным/записям.

Первичные данные следует хранить в надлежащем качестве в течение всего периода времени, предусмотренного локальным и международным законодательством, а также письменными соглашениями с компанией-Спонсором исследования. Для каждого включенного субъекта Исследователь указывает в первичных записях тот факт, что субъект участвует в данном исследовании, а также регистрирует, как минимум, следующую информацию: индивидуальный идентификационный код, личные данные субъектов (ФИО, адреса), даты приема препаратов, показатели жизнедеятельности, любые НЯ, даты завершения исследования и основные причины прекращения лечения (если применимо).

Обязанностью исследователя является обеспечение прямого доступа к первичным данным и документации для сотрудников компании-Спонсора, сотрудников КИО и/или ее уполномоченным представителям, аудитору компетентных органов, комитетов по этике.

11 КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

11.1 Выбор центров проведения исследования

Планируется не менее 5 клинических центров на территории РФ.

Выбор клинического центра осуществляется до начала исследования для оценки персонала и возможности выполнения исследования в соответствии с положениями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.), ICH GCP и применимых нормативных правовых актов Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регламентирующих вопросы проведения исследований с участием человека.

11.2 Мониторинг исследования и контроль качества

В данном исследовании предусмотрен центральный/удаленный мониторинг путем защищенных телекоммуникационных каналов связи, осуществляемый специалистом по клиническим исследованиям (монитором), по поручению Спонсора/КИО и в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), перед началом, в ходе исследования и при его завершении. Проведение мониторинга способствует успешному проведению исследования и служит гарантией сбора точных данных, своевременного выявления возможных ошибок, документирования процесса неинтервенционного исследования и обеспечения защиты прав субъектов исследования и соответствия проведения исследования принципам надлежащей клинической практики (ICH GCP), требованиям международного законодательства, требований ЕАЭС и законодательства РФ.

Мониторинг исследования включает:

- подтверждение надлежащего проведения и документирования процесса получения информированного согласия, а также скрининга и включения субъектов в исследование;
- подтверждение документирования и своевременного репортования сведений о НР/НЯ/СНЯ в ходе исследования;
- подтверждение соблюдения персоналом клинического центра требований к выполнению диагностических и терапевтических процедур Протокола исследования;
- подтверждение компетенций персонала клинического центра, локальной лаборатории, необходимых для проведения исследования;
- подтверждения соответствия диагностического и лабораторного оборудования требованиям безопасного и адекватного применения в ходе исследования;
- подтверждение взаимодействий исследователя с НЭК/ЛЭК по вопросам безопасности исследования и внесению согласованных со Спонсором поправок к Протоколу исследования.

11.3 Аудит

В качестве меры обеспечения качества Спонсор, уполномоченные органы и соответствующий НЭК/ЛЭК могут выполнять аудит до, во время и после исследования.

Уполномоченные органы и представители соответствующего НЭК/ЛЭК должны быть допущены для проведения проверки в центре проведения исследования.

Исследователь должен уведомить Спонсора/КИО, если с ним связуются представители уполномоченных органов для проведения проверки.

12 ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТОВ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

12.1 Общие положения

Исследование будет проведено в соответствии с трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP E6 R2), в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.), и будет регламентироваться действующим законодательством и нормативными документами Российской Федерации.

Данное исследование является неинтервенционным, т.е. исследуемый препарат назначают в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Решение о назначении исследуемого препарата принимается в рамках рутинной клинической практики и не связано с включением пациента в исследование. Никаких дополнительных методов диагностики или контроля не требуется для включения в исследование или в ходе исследования.

Для проведения настоящего неинтервенционного исследования будет получено письменное одобрение НЭК/ЛЭК с целью контроля за соблюдением этических принципов и защиты прав пациентов, принимающих участие в исследовании. Одобрения каких-либо других регуляторных органов Российской Федерации для проведения настоящего исследования не требуется.

12.2 Процедура получения информированного согласия

Информированное согласие должно быть получено и оформлено в соответствии с требованиями законодательства РФ и ЕАЭС, требованиями руководства ICH GCP и этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.).

До получения информированного согласия Исследователь или уполномоченное им лицо должны представить субъекту информацию на языке и с уровнем сложности, понятным субъекту, как в устном, так и в письменном виде. У каждого субъекта должна быть возможность обсудить исследование и его альтернативы с исследователем.

До участия в исследовании Информационный листок с формой информированного согласия (ИЛП с ФИС) должен быть лично подписан субъектом и лицом, проводившим обсуждение информированного согласия (исследователем или уполномоченным им лицом)

с указанием даты. Субъект должен получить на руки оригиналный экземпляр ИЛП с ФИС с указанием даты и двумя подписями, другой экземпляр включается Исследователем в основную папку исследования в клиническом центре. При предоставлении информированного согласия субъект также должен предоставить согласие на прямой доступ к его медицинской документации для мониторинга и аудита исследования и проверок НЭК/ЛЭК и уполномоченными органами.

В ИЛП с ФИС будут вноситься изменения и дополнения при появлении новой информации, которая может иметь значение для субъекта. Новые версии документов выносятся на рассмотрение НЭК/ЛЭК. После получения их письменного одобрения Исследователь должен предложить субъекту подписать обновленную форму ИЛП с ФИС.

12.3 Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования

Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, будет обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями. Записи, идентифицирующие личность субъекта, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность в отношении персональных данных субъектов будет сохранена.

Спонсор и любые уполномоченные им лица обязаны соблюдать конфиденциальность персональных данных субъектов. В течение исследования все данные, направляемые Спонсору, будут идентифицироваться только по скрининговому номеру субъекта.

Исследователь должен обеспечить соблюдение анонимности субъектов. В эИРК и прочих документах субъекты не должны идентифицироваться по своим именам и фамилиям.

Исследователь должен вести журнал идентификации номеров, фамилий, адресов, телефонов пациентов. Исследователь должен хранить в строгой конфиденциальности документы, не предназначенные для передачи Спонсору, в частности, подписанные Формы Информационных листков с формой информированного согласия субъектов исследования.

Исследователь обязан предоставить для ознакомления представителям Спонсора, уполномоченным им лицам, представителям НЭК/ЛЭК или представителям уполномоченных регуляторных органов первичную медицинскую документацию, относящуюся к проведению исследования (данные лабораторных и инструментальных исследований, документацию при поступлении субъектов в стационар и их выписке из стационара в период участия в исследовании и данные вскрытия в случае смерти в процессе участия в исследовании).

13 РАБОТА С ДАННЫМИ И ВЕДЕНИЕ ЗАПИСЕЙ

Данное исследование является неинтервенционным; это означает, что оно регулируется Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №79 и Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3

ноября 2016 г. №87. Управление данными и представление информации о нежелательных явлениях/побочных реакциях будет осуществляться согласно требованиям, применимым к процедурам фармаконадзора в рутинной клинической практике.

Вся получаемая информация, в том числе информация о НЯ/СНЯ, будет вноситься в первичную документацию, а затем переноситься в эИРК. эИРК не будет содержать данных, не отраженных в первичных документах.

Для исследователей является обязательным заполнение первичной медицинской документации и эИРК всех субъектов, включенных в исследование.

Исследователь несет ответственность за полное и точное заполнение эИРК. Все данные, зарегистрированные в эИРК, должны быть отражены в первичной медицинской документации субъекта в печатном виде или в виде записей, сделанных исследователем или другим уполномоченным лицом клинического центра.

В эИРК, в соответствии с первичной документацией, регистрируются все значимые сведения об участии субъекта в исследовании. В эИРК должны содержаться сведения о завершении субъектом участия в исследовании.

Вся информация об исследовании и собранные данные являются строго конфиденциальными. Исследователь имеет право сообщать информацию об исследовании лицам, не принимающим непосредственного участия в проведении исследования, только с разрешения Спонсора.

Итоговый отчет, состоящий из статистического и клинического отчета, формируется после закрытия базы данных и завершения статистической обработки результатов исследования.

13.1 Поправки к Протоколу

Подпись Исследователя на странице подписей Протокола означает письменное подтверждение согласия проводить исследование в соответствии с данным Протоколом. При проведении исследования в материалы исследования могут быть внесены изменения и дополнения. Изменения протокола будут документироваться в виде письменных поправок к протоколу.

Поправка к Протоколу – письменное описание изменений или формальное разъяснение текста Протокола исследования. Любая поправка к Протоколу, прежде чем вступить в силу, должна быть одобрена Спонсором, НЭК/ЛЭК и подписана Исследователем.

13.2 Отклонения от Протокола

Обо всех отклонениях от Протокола персонал клинического центра и/или КИО должен проинформировать Спонсора в течение 15 рабочих дней с момента их обнаружения.

14 СТРАХОВАНИЕ

Лекарственный препарат Димолегин® зарегистрирован в Российской Федерации и введен в гражданский оборот. Медицинская помощь пациентам, принимающим участие в данном неинтервенционном исследовании, соответствует рутинной клинической практике, не

несет дополнительных рисков для пациентов и осуществляется в рамках ОМС и ДМС (при наличии). Дополнительное страхование субъектов исследования не предусматривается.

15 ПУБЛИКАЦИИ

Вся ранее неопубликованная информация по исследованию препарата и процедурам, используемым компанией-Спонсором, считается конфиденциальной. Все права на данную информацию единолично принадлежат компании-Спонсору. Исследователь обязуется использовать конфиденциальную информацию только в рамках исследования; в остальных случаях – только после письменного согласия компании-Спонсора.

Спонсор имеет безоговорочное право на публикацию результатов исследования. Исследователи в этом случае могут привлекаться к подготовке публикации в качестве соавторов. Без предварительного согласования со Спонсором ни один из исследователей не имеет право на публикацию результатов настоящего исследования или результатов наблюдения пациентов.

По результатам исследования будет составлен финальный отчет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023) [Electronic resource]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (accessed: 19.12.2023).
2. Шкала токсичности по критериям CTCAE [Electronic resource]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/scale/37c35092-d890-4c58-a6f3-7437906c0fdb> (accessed: 16.01.2024).
3. Ena J., Valls V. Therapeutic-dose anticoagulation or thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin for moderate Covid-19: meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Exp. Med. 2023. Vol. 23, № 4. P. 1189–1196.
4. Avezum Á, Junior HAO, Neves PDMM, Alves LBO, Cavalcanti AB, Rosa RG, et al. Rivaroxaban to prevent major clinical outcomes in non-hospitalised patients with COVID-19: the CARE – COALITION VIII randomised clinical trial. eClinicalMedicine [Electronic resource]. URL: [https://www.thelancet.com/journals/eclim/article/PIIS2589-5370\(23\)00181-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclim/article/PIIS2589-5370(23)00181-5/fulltext) (accessed: 19.12.2023).
5. Stone G.W. et al. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19 // J. Am. Coll. Cardiol. 2023. Vol. 81, № 18. P. 1747–1762.
6. Sholzberg M. et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial // BMJ. 2021. Vol. 375. P. n2400.
7. Ortega-Paz L. et al. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. 2022. Vol. 8, № 7. P. 677–686.
8. ATTACC Investigators et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 385, № 9. P. 790–802.
9. Lopes R.D. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // Lancet Lond. Engl. 2021. Vol. 397, № 10291. P. 2253–2263.
10. ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ Многоцентровое рандомизированное проспективное открытое клиническое исследование безопасности и эффективности препарата Амидина гидрохлорида (DD217) в качестве средства профилактики тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 Протокол № АМ217-03 Версия 2.1 от 15.05.2022

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1. График процедур исследования

Этап исследования	Скрининг, начало лечения	Период стационарного лечения	Окончание лечения, выписка	Телефонный контакт	Внеплановый визит	Визит преждевременного завершения
Визиты	Визит 1		Визит 2	Визит 3		
День относительно первого приема препарата	День 1	День 2–29	День 30 ¹	День 60 ± 3 ²		
Подписание информированного согласия	●					
Сбор анамнеза	●					
Антropометрия	●					
Сбор жалоб	●	●	●	●	●	●
Оценка сопутствующей терапии	●	●	●	●	●	●
Физикальное обследование	●	●	●	●	●	● ³
Пульсоксиметрия ⁴	●	●	●	●	●	● ²
Оценка жизненно важных показателей (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД)	●	●	●	●	●	● ²
Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях ⁴	● ⁵	● ⁶	● ⁵			
Клинический анализ крови ⁷	● ⁴	● ⁵	● ⁵			
Бioхимический анализ крови ⁸	● ⁴	● ⁵	● ⁵			
C-реактивный белок ⁹	● ⁴	● ⁵	● ⁵			

¹ Указан предполагаемый день выписки для пациентов с учетом того, что продолжительность лечения терапией интереса может достигать 30 сут, при этом в соответствии с ИМП препарат может применяться только в условиях стационара. Однако в зависимости от клинического решения врача и состояния пациента выписка может произойти как раньше, так и позже этого срока. В случае, если пациент был выписан из стационара до истечения 30 дней с момента начала лечения терапией интереса, и ему требуется продолжить антикоагулянтную терапию, для амбулаторного лечения будет использован другой антикоагулянт в соответствии с актуальной версией ВМР.

² Визит 3 проводится через 30 ± 3 дня после выписки из стационара

³ Процедура не регистрируется, если визит выполняется после выписки из стационара в форме телефонного контакта

⁴ В соответствии с актуальной версией ВМР рекомендуется проведение процедуры всем пациентам с подозрением на COVID-19. Частота повторения определяется лечащим врачом на основании клинических показаний.

⁵ Допустимо использовать результаты обследования, полученные в течение 48 часов до скрининга.

⁶ Частота и дни выполнения процедуры определяется лечащим врачом, исходя из рутинной практики в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний.

⁷ Выполняется в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний. Интересующий спектр параметров: уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ.

⁸ Выполняется в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний. Интересующий спектр параметров: мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, лактат, ЛДГ. Дополнительно могут быть собраны данные: тропонин, как маркер повреждения миокарда, и ферритин, как белок острой фазы воспаления, в случае определения этого показателя в соответствии с рутинной практикой.

⁹ Выполняется в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний.

Этап исследования	Скрининг, начало лечения	Период стационарного лечения	Окончание лечения, выписка	Телефонный контакт	Внеплановый визит	Визит преждевременного завершения
Визиты	Визит 1	День 1	День 2–29	Визит 2	Визит 3	
День относительно первого приема препарата		День 1	День 2–29	День 30 ¹	День 60 ± 3 ²	
Коагулограмма ¹⁰	• ⁴		• ⁵	• ⁵		
Общий анализ мочи ¹¹	• ⁴		• ⁵	• ⁵		
Лучевая диагностика поражения легких при COVID-19 ¹²	• ⁴		• ⁵	• ⁵		
Начало лечения терапией интереса	•					
Оценка критериев включения/невключения	•					
Регистрация НЯ/СНЯ	• ¹³		•	•	• ¹⁴	•
Оценка критериев исключения			•	•	•	•
Выдача дневника пациента и инструктирование правилам его заполнения ¹⁵				•		
Перенос записей из дневника пациента в документацию исследования					• ¹⁶	• ¹⁷
						• ¹⁶

¹⁰ Выполняется в соответствии с актуальной версией ВМР на основании клинических показаний. Интересующий спектр параметров: МНО, АЧТВ/протромбиновое время, протромбиновое отношение и/или % протромбина по Квику, фибриноген, D-димер (количественным методом). Частота определения D-димера – по показаниям.

¹¹ Анализ регистрируется в случае, если он был назначен лечащим врачом в рамках рутинной практики. В соответствии со стандартной практикой данный анализ назначается всем пациентам при поступлении в стационар и в момент выписки. Необходимость проведения дополнительных анализов определяется лечащим врачом. Интересующий набор параметров для данного анализа включает: цвет, прозрачность, удельный вес, pH, белок, глюкоза, кетоновые тела, уробилиноген, билирубин, эритроциты, лейкоциты, эпителий, бактерии.

¹² В соответствии с актуальной версией ВМР пациентам могут назначаться проведение обзорной рентгенографии легких, КТ легких или УЗИ легких и плевральных полостей. Кратность повторения зависит от клинических показаний, диктующих необходимость оценки динамики (для КТ и рентгенограммы – не чаще, чем один раз в 7–10 дней).

¹³ Регистрация НЯ/СНЯ производится после начала приема исследуемого препарата.

¹⁴ Врач расспрашивает пациента также о случаях обращения за медицинской помощью с момента выписки из стационара. В случае подозреваемой НР или СНР вследствие проведенной ранее антикоагулянтной терапии препаратом интереса врач-исследователь должен постараться собрать максимально возможное количество информации о данном событии.

¹⁵ В дневнике пациенты должны будут фиксировать все нежелательные явления и всю сопутствующую терапию. Также в дневнике каждый день пациенты будут отмечать наличие следующих симптомов: кровоточивость десен, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоизлияние в конъюнктиву, кожные и подкожные кровоизлияния, наличие крови при мочеиспускании, межменструальные кровянистые выделения, более обильные чем обычно менструации, слабость, бледность слизистых и кожных покровов, головокружение, необъяснимые отеки.

¹⁶ Пациента просят зачитывать записи, сделанные в дневнике с момента выписки из стационара.

¹⁷ Процедура проводится, если визит выполняется после Визита 2.

Приложение №2 Шкала оценки кровотечений TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)

К большим кровотечениям относятся кровотечения, соответствующие хотя бы одному из следующих признаков:

- 1) Внутричерепные кровотечения;
- 2) Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/л или гематокрита на $\geq 15\%$;
- 3) Тампонада сердца;
- 4) Смерть от кровотечения.

К умеренным кровотечениям относят кровотечения, соответствующие хотя бы одному из следующих признаков:

- 1) Большая спонтанная гематурия;
- 2) Спонтанная кровавая рвота;
- 3) Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 30 г/л или гематокрита на $\geq 10\%$;
- 4) Отсутствие видимой потери крови и снижение уровня гемоглобина на ≥ 40 г/л или гематокрита на $\geq 2\%$.

К незначительным кровотечениям по шкале TIMI относятся любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина на < 30 г/л или гематокрита на $< 9\%$.