CLINICAL TRAILS

Non-interventional observational program “Experience of administration of the drug Ursosan® (ursodeoxycholic acid) for the prevention of atherosclerosis and liver fibrosis in real clinical practice for patients with non-alcoholic fatty liver disease” will conduct by the public organization "Russian Society for the Study of the Liver".

The scientific supervisor of the Program is Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor V. T. Ivashkin.

CLINICAL RESEARCH PROTOCOL

Ursodeoxycholic acid as a meanS of Preventing athErosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoHolic fatty liver disease – USPEH
The grant provides by JSC “PRO.MED.CS Marketing”

Protocol No.	RSLS-CT-2017-15	Version No.	1.1
Ind No.	327-93	Date	28.08.2017
Investigational Product Name	Ursodeoxycholic acid UDCA (Ursosan®) PRO.MED.CS Marketing		
Trial phase	IV (post marketing)		
Sponsor(s), name and address	The grant provides by JSC “PRO.MED.CS Marketing” 2, Ugreshskaya str., 115088, Moscow, Russia		
Funding organization	no		
Principal investigator name and contact information	Marina V. Maevskaya e-mail: liver.orc@mail.ru tel. +7 (903) 779 44 03		
Coordinating center (if applicable)	1s1, Pogodinskaya str., 119881, Moscow, Russia		

Rationale	Up to 30-35% of the population suffers from Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Among the NAFLD risk factors, obesity is considered to be one of the key factors. Such a high morbidity puts this disease among the most important diseases in primary health care. NAFLD is often associated with cardiovascular diseases (CVDs), which have become the main cause of decreased life expectancy in patients. In a number of studies, it has been noted that hepatic steatosis is an

	early predictor of coronary atherosclerosis and is associated with an increase in carotid intima-media thickness (CIMT). Experimental and clinical studies have shown the anti-inflammatory, antiapoptotic, antifibrotic and cytoprotective effects of ursodeoxycholic acid (UDCA). Moreover, clinical studies have shown normalization of alanine transaminase (ALT), aspartic transaminase (AST), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) levels, as well as a decrease in liver fibrosis severity. In addition, UDCA has a positive effect on dyslipidemia by lowering total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride (TG) levels and increasing high-density lipoprotein (HDL) levels. This effect may be associated with the CVD risk change.
Study design	An open international noncomparative study.
Primary objective(s)	At the end of the 6-month course of treatment for the total sample and for men and women separately: – Liver function tests (LFT: ALT, AST and GGTP) – The lipid profile (total cholesterol - TC; low-density lipoprotein - LDL; high-density lipoprotein – HDL and triglyceride – TG) – FLI – NFS, FIB-4, – 10-year and lifetime ASCVD risk, – CIMT
Secondary objective(s)	At the end of the 6-month course of treatment for the subgroups with and without weight loss > 5% from baseline: – Liver function tests (LFT: ALT, AST and GGTP) – The lipid profile (total cholesterol - TC; low-density lipoprotein - LDL; high-density lipoprotein – HDL and triglyceride – TG) – FLI – NFS, FIB-4, – 10-year and lifetime ASCVD risk, – CIMT
Number of subjects	210 patients with NAFLD
Subject selection criteria	Inclusion criteria: - primary health care settings; - age over 18; - proven NAFLD case based on US abdominal data; - FLI index value > 60; - the physician's decision to prescribe UDCA regardless of the patient's inclusion in the study; - availability of the patient's written informed consent to participate in the program.

	Non-inclusion criteria: – pregnancy; – hepatic decompensation (serum albumin ≤ 35 g/L, international normalized ratio ≥ 1.2, platelets < 150 × 10^9/L); – UDCA allergy in past medical history; – presence of atherosclerosis complications; – use of statins; – use of other drugs that potentially affect the studied parameters; – use of medications in past medical history associated with secondary hepatic steatosis development (amiodarone, methotrexate, tamoxifen, glucocorticoids, valproic acid, and antiretroviral drugs); – unhealthy alcohol use (40 g ethanol per day for men and 20 g ethanol per day for women); – scores on the AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) questionnaire > 8 for both men and women; – type 1 diabetes mellitus; parenteral nutrition; fasting; and presence of a secondary etiology of liver disease (viral, metabolic, autoimmune, cholestatic, or drug etiology). Exclusion criteria – A patient's decision to discontinue participation in the study at any stage; – acute hepatocellular or cholestatic injury that occurred during the study: Increased ALT, AST, GGT, or alkaline phosphatase levels by two or more times; – the need to take other drugs that potentially affect the studied parameters, arising during the study.
Product, dose, and route of administration	Daily UDCA (Ursosan®) therapy at a dose of 15 mg/kg body weight per os for 6 months In addition, total sample were given standard recommendations to modify their lifestyle and diet: strength or aerobic exercise for at least 150 min per week, Mediterranean diet, and consumption of no more than 1500 kcal/d.
(Control) product, dose, and route of administration	not provided by protocol
Duration of subject participation and study duration	
Screening	01.10.2017 – 01.04.2018
Treatment	08.10.2017 – 29.10.2018
Follow-up	post-study follow-up is not provided by the protocol

Protocol agreement protocol was signed by principal investigator and all investigators in Russia, Kazakhstan and Uzbekistan on September 19, 2017.

All procedures for this study will be performed in accordance with Good Clinical Practice principles and to abide by the terms of this protocol. The principles of the 1975 Helsinki Declaration, revised in 2013, will be respected.

Clinical research protocol “Ursodeoxycholic acid as a meanS of Preventing athErosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoHolic fatty liver disease – USPEH” was approved by the ethics committee of "Russian Society for the Study of the Liver" on September 12, 2017.

APPROVED DOCUMENTS by “Russian Scientific Liver Society” (RSLS) for Clinical research protocol “Ursodeoxycholic acid as a meanS of Preventing athErosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoHolic fatty liver disease – USPEH” Protocol No. RSLS-CT-2017-15, Ind No.327-93:

1. Case report form
2. Informed consent
3. Medication log
4. Adverse event (ae) report form
5. Concomitant medication log

РАЗДЕЛ: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неинтервенционная наблюдательная программа “Опыт применения препарата Урсосан ® (урсодезоксихолевая кислота) для профилактики атеросклероза и фиброза печени в реальной клинической практике у больных неалкогольной жировой болезнью печени” проводится общественной организацией "Российское общество изучения печени".

Научный руководитель Программы - академик Российской академии наук, профессор В. Т. Ивашкин.

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

“Урсодезоксихолевая кислота как средство профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени – УСПЕХ”

Грант предоставлен JSC “PRO.MED.CS Marketing”

Протокол №	RSLS-CT-2017-15	Версия №	1.1
Инд №	327-93	Дата	28.08.2017
Название исследуемого продукта	Урсодезоксихолевая кислота УДХК (Ursosan®) PRO.MED.CS Marketing		
Фаза исследования	IV (*пост-маркетинг)*		
Спонсор(ы), название и адрес	Грант предоставлен JSC “PRO.MED.CS Marketing” 115088, Москва, Угрешская ул., 2, Россия		
Финансирующая организация	нет		
Главный исследователь, ФИО и контактная информация	Маевская Марина Викторовна e-mail: liver.orc@mail.ru тел. +7 (903) 779 44 03		
Координирующий центр (если имеется)	119881, Москва, Погодинская ул.,1, стр.1, , Россия		

Обоснование	До 30-35% населения страдает неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Среди факторов риска НАЖБП ожирение считается одним из ключевых факторов. Такая высокая заболеваемость ставит это заболевание в число важнейших заболеваний первичного звена здравоохранения. НАЖБП часто ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые стали основной причиной снижения продолжительности жизни пациентов. В ряде исследований было отмечено, что стеатоз печени является ранним предиктором

	коронарного атеросклероза и связан с увеличением толщины интима-медиа сонных артерий (CIMT). Экспериментальные и клинические исследования показали противовоспалительное, антиапоптическое, антифибротическое и цитопротекторное действие урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Более того, клинические исследования показали нормализацию уровня аланин трансаминазы (АЛТ), аспартат трансаминазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), а также снижение выраженности фиброза печени. Кроме того, УДХК оказывает положительное влияние на дислипидемию, снижая уровень общего холестерина (ТС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) и повышая уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Этот эффект может быть связан с изменением уровня риска развития ССЗ.
Дизайн исследования	Открытое международное несравнительное исследование.
Первичная цель(и)	В конце 6-месячного курса лечения для общей выборки и для мужчин и женщин отдельно: • Функциональные тесты печени (АЛТ, АСТ и ГГТП) • Липидный профиль (общий холестерин (ОХ); липопротеины низкой плотности (ЛПНП); липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ) • FLI • NFS, FIB-4, • 10-летний жизненный риск по ASCVD, • CIMT
Вторичная цель(и)	В конце 6-месячного курса лечения для подгрупп со снижением массы тела и без нее> 5% от исходного уровня: • Функциональные тесты печени (АЛТ, АСТ и ГГТП) • Липидный профиль (общий холестерин (ОХ); липопротеины низкой плотности (ЛПНП); липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ) • FLI • NFS, FIB-4, • 10-летний жизненный риск по ASCVD, • CIMT
Количество участников	210 пациентов с НАЖБП
Критерии отбора участников	Критерии включения: – Амбулаторный пациент; – Возраст более 18 лет; – Доказанный случай НАЖБП, основанный на данных УЗИ органов брюшной полости; – Индекс FLI > 60;

	– Решение врача назначить УДХК, вне зависимости от включения пациента в исследование; – Наличие письменного информированного согласия пациента об в программе. Критерии невключения: – Беременность; – Печеночная декомпенсация (сывороточный альбумин ≤ 35 г/л, международное нормализованное отношение ≥ 1.2, тромбоциты < 150 × 10^9/L); – Аллергическая реакция на УДХК в анамнезе; – Наличие осложнений атеросклероза; – Прием статинов; – Прием других препаратов, которые потенциально влияют на исследуемые параметры; – В анамнезе прием лекарственных средств, связанных с развитием вторичного стеатоза печени (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, глюкокортикоиды, вальпроевая кислота и антиретровирусные препараты); – Злоупотребление алкоголем (40 гр этанола в день для мужчин и 20 гр этанола в день для женщин); – Баллы по вопроснику AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) > 8 как для мужчин, так и для женщин; – Сахарный диабет тип 1; парентеральное питание; голодание; наличие вторичной этиологии заболевания печени (вирусной, метаболической, аутоиммунной, холестатической или лекарственной этиологии). Критерии исключения – Решение пациента прекратить участие в исследовании на любом этапе; – Острое гепатоцеллюлярное или холестатическое повреждение, возникшее во время исследования: повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ или щелочной фосфатазы в два и более раз; – необходимость приема других препаратов, потенциально влияющих на исследуемые параметры, возникшее в ходе исследования.
Продукт, доза и способ введение	Ежедневный прием УДХК (Ursosan®) в дозе 15 мг/кг веса тела per os в течение 6 месяцев Кроме того, общей выборке были даны стандартные рекомендации по изменению своего образа жизни и рациона питания: физические или аэробные упражнения не менее 150 мин в неделю, средиземноморская диета и потребление не более 1500 ккал/сутки.

(Контроль) продукта, дозы и способа введения	Не предусмотрен протоколом
Длительность участия пациента и длительность исследования	
Скрининг	01.10.2017 – 01.04.2018
Лечение	08.10.2017 – 29.10.2018
Динамическое наблюдение	Динамическое наблюдение после исследования не предусмотрено протоколом

Протокольное соглашение было подписано главным исследователем и всеми исследователями в России, Казахстане и Узбекистане 19 сентября 2017 года.

Все процедуры по данному исследованию будут выполняться в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и в соответствии с условиями настоящего протокола. Принципы Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году, будут соблюдаться.

Протокол клинических исследований “Урсодезоксихолевая кислота как средство профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени – УСПЕХ” был утвержден этическим комитетом Российского общества по изучению печени 12 сентября 2017 года.

УТВЕРЖДЕННЫЕ ДОКУМЕНТЫ Российского общества по изучению печени (РОПИП) по протоколу клинического исследования “Урсодезоксихолевая кислота как средство профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени – УСПЕХ” Протокол № РОПИП-КИ-2017-15, Инд № 327-93:

1. Форма клинического случая

2. Информированное согласие

3. Журнал приема лекарств

4. Форма отчета о неблагоприятном событии

5. Журнал приема сопутствующего лекарственных препаратов