

ХАРВОНІ / HARVONI®

ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг



HARVONI®
ledipasvir/sofosbuvir

**ПЕРШИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С
(ГЕНОТИП 1) F0-F4 (КОМПЕНСОВАНИЙ) У ДОРΟΣЛИХ
У ДОЗУВАННІ ОДНА ТАБЛЕТКА ОДИН РАЗ НА ДОБУ¹⁻⁴**

1 ДО 99% ВИЛІКОВУВАННЯ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С (ГЕНОТИП 1)¹⁻³

Стабільно високі показники виліковування в 94–99% за результатами базових досліджень 3-ї фази^{1,5-7}

2 99% ЗАВЕРШЕНИХ КУРСІВ ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛІСТЮ ДО 12 ТИЖНІВ^{1,5-7}

≤1% пацієнтів припинили лікування препаратом ХАРВОНІ через побічні реакції¹

3 ОДНА ТАБЛЕТКА НА ДОБУ^{1,4}

Спосіб застосування для більшості пацієнтів з гепатитом С (генотип 1) – 1 таблетку на добу¹

1. HARVONI® Summary of Product Characteristics, June 2015. 2. Рівень виліковування в 99% спостерігався в дослідженні ION-1 серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які раніше не отримували лікування та застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 12 тижнів. У дослідженні ION показники сталої вірусологічної відповіді в 94–99% спостерігали серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 8–24 тижнів. 3. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. 2015. Available at <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>. Accessed July 2015. EASL (Європейська асоціація з вивчення печінки) визначає виліковування як досягнення сталої вірусологічної відповіді SRV12. 4. При застосуванні препарату ХАРВОНІ пропонується режим, що передбачає прийом 1 таблетки без застосування рибавірину для більшості пацієнтів з вірусним гепатитом С (генотип 1), за виключенням пацієнтів з декомпенованим цирозом печінки або до чи після трансплантації печінки. 5. *Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (20). – P. 1879–1888. 6. *Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (16). – P. 1483–1493. 7. *Kowdley K.V. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (20). – P. 1879–1888.

ХАРВОНІ (HARVONI®). Склад: діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру; допоміжні речовини: коповідон, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка таблетки: полівініловий спирт частково гідролізований, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, тальк. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: білі ромбовидні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рельєфним надписом «GS» з одного боку та «7985» з протилежного. Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ: J05A X65. Фармакодинаміка. Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріона ВГС. Фармакокінетика. Після перорального прийому ледіпасвіру/софосбувіру ВГС-інфікованими пацієнтами медіана максимальної концентрації ледіпасвіру в плазмі крові спостерігалася через 4,0 години після введення. Показання. Препарат Харвоні показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих пацієнтів. Протипоказання. Печерчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини. Особливості застосування. Застосування у період вагітності або годування груддю. Жінки репродуктивного віку / контрацепція в чоловіків та жінок. Дозування. Рекомендована доза Харвоні складає одну таблетку 1 раз на добу, під час їди або незалежно від прийому їжі. Пацієнтам з декомпенованим цирозом рибавірин слід приймати у початковій дозі 600 мг, наведений у розділеній добовій дозі. За достатньої переносимості препарату у початковій дозі допускається титрування дози до максимуму 1000–1200 мг на добу (1000 мг, якщо маса тіла пацієнта <75 кг; та 1200 мг, якщо маса тіла пацієнта ≥75 кг). За недостатньої переносимості препарату у початковій дозі її необхідно зменшити за клінічними показаннями, виходячи з рівня гемоглобіну. Діти. Безпечність препарату Харвоні для дітей та підлітків віком до 18 років не вивчена. Дані відсутні. Можлива побічна дія. Частка пацієнтів, які достроково припинили лікування через небажані явища, складала 0%, <1% та 1% серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно; і <1%, 0% та 2% серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів, відповідно. Небажані реакції, що спостерігалися при застосуванні Харвоні: дуже часто – головний біль, втомлюваність, часто – висип на шкірі, набряк квінке. Термін придатності. Зроки. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. Виробник. Гілеад Сайенсиз Айленд ЮС / Gilead Sciences Ireland UC. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: ІДА Бізнес і Технологіч Парк, Каррігтохілл, Ко. Корк, Ірландія / IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland. Заявник. Гілеад Сайенсиз, Інк./Gilead Sciences, Inc. Місцезнаходження заявника: 333 Лайксайд Драйв, Фостер Сіті, Каліфорнія, США / 333 Lakeside Drive, Foster City, California, USA. Дата останнього перегляду: 13.03.2018. РП. МОЗ України: UA/15873/01/01 від 29.03.2017. Представник. Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ» в Україні: 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43; тел. (044) 585-00-41.

Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Торгова марка «GILEAD», логотипи «GILEAD» і «HARVONI» є торговими марками корпорації «Gilead Sciences, Inc.» або пов'язаних з нею компаній. © 2016 Gilead Sciences, Inc. Усі права застережені. AO&EM 09/16.



GILEAD



Новая эра в лечении вирусного гепатита С: рекомендации EASL-2018

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), в настоящее время является одной из основных причин развития хронических заболеваний печени. Согласно последним экспертным оценкам, HCV инфицированы около 71 млн человек в мире (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017; European Union HCV Collaborators, 2017). В последние годы в лечении HCV-инфекции был совершен впечатляющий прорыв – благодаря значительному расширению фундаментальных научных знаний о патофизиологии заболевания и биологии самого вируса были разработаны высокоэффективные инновационные противовирусные препараты прямого действия (ППД), и вирусный гепатит С (ВГС) из категории хронического заболевания перешел в разряд тех вирусных инфекций, которые можно полностью излечить. Начало 2018 г. ознаменовалось важным и долгожданным событием для всех клиницистов, занимающихся ведением пациентов с HCV-инфекцией: в авторитетном издании *Journal of Hepatology* были опубликованы новые рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) по лечению ВГС, внимательное ознакомление с которыми, безусловно, необходимо всем инфекционистам, гастроэнтерологам и гепатологам. В этом контексте нелишним будет напомнить, что в Украине, согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751», международные рекомендации теперь имеют равную юридическую силу с национальными протоколами. Предлагаем читателям краткий обзор основных положений этого фундаментального документа с акцентом на те предлагаемые режимы лечения и включенные в них лекарственные препараты, которые уже зарегистрированы и успешно применяются в Украине либо находятся на финальном этапе регистрации. Рекомендации приведены в соответствии с общеизвестной системой оценки, разработки и изучения рекомендаций GRADE – с указанием их силы (строгая рекомендация – 1, слабая рекомендация – 2) и качества доказательной базы (высокое – А, среднее – В, низкое – С).

Цели лечения ВГС и конечные критерии оценки его эффективности

Цель терапии ВГС – полное излечение пациентов с HCV-инфекцией, что позволяет решить следующие задачи:

1) предотвратить осложнения ВГС, включая некроз и воспаление печени, фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), тяжелые внепеченочные проявления и смертельный исход;

2) улучшить качество жизни пациента и устранить стигматизацию;

3) предотвратить дальнейшую передачу HCV (A1).

Конечной точкой терапии является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как отсутствие обнаружения РНК HCV в сыворотке или плазме крови через 12 недель (УВО12) или 24 недели (УВО24) после окончания лечения (при выполнении данного анализа с использованием чувствительного молекулярного метода с нижней границей определения ≤ 15 МЕ/мл; A1). Учитывая, что конкордантность УВО12 и УВО24 превышает 99%, оба этих показателя приняты регуляторными органами Европы и США в качестве конечных критериев оценки эффективности терапии при HCV-инфекции.

Долгосрочные исследования показали, что достижение УВО соответствует окончательному излечению HCV-инфекции в подавляющем большинстве случаев (M.G. Swain et al., 2010).

Невыявляемый ядерный антиген HCV через 24 недели после окончания терапии может использоваться в качестве альтернативного тестированию на РНК HCV конечного критерия оценки эффективности терапии у тех пациентов, у которых данный антиген определялся до начала лечения (A1). У пациентов с прогрессирующим фиброзом (стадия F3 по шкале METAVIR) и циррозом печени (стадия F4) достижение УВО снижает частоту декомпенсации и уменьшает (но не нивелирует) риск развития ГЦК, поэтому наблюдение за такими пациентами обязательно должно быть продолжено (A1).

Показания к лечению: кого следует лечить?

Следует лечить всех пациентов с HCV-инфекцией (ранее не получавших лечения и уже получавших его, но не достигших УВО), которые хотят лечиться и не имеют противопоказаний к терапии (A1). Лечение обычно не рекомендуется пациентам с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни ввиду сопутствующих заболеваний, не связанных с поражением печени (B2).

Назначение лечения необходимо безотлагательно рассмотреть у следующих категорий пациентов (A1):

- с выраженным фиброзом (стадии F2 или F3 по шкале METAVIR) или циррозом печени (стадия F4 по шкале METAVIR) – как компенсированным (класс А по классификации Чайлда – Пью),

так и декомпенсированным (класс В или С по классификации Чайлда – Пью);

- с клинически значимыми внепеченочными проявлениями ВГС (например, с симптомным васкулитом, ассоциированным со смешанной HCV-связанной криоглобулинемией, HCV-связанной иммунокомплексной нефропатией и неходжкинской В-клеточной лимфомой);

- с рецидивом ВГС после пересадки печени;
- с риском быстрого прогрессирования заболевания печени ввиду наличия сопутствующей патологии (реципиентов пересаженного солидного органа или стволовых клеток, лиц, коинфицированных вирусом гепатита В (HBV), пациентов с сахарным диабетом);
- с высоким риском передачи HCV другим лицам (потребители инъекционных наркотиков; мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами с высокорискованным сексуальным поведением; женщины репродуктивного возраста, планирующие беременность; пациенты, которым проводится гемодиализ; заключенные в тюрьмах).

Доступные лекарственные препараты

ППД, доступные в Европе и в Украине для лечения ВГС по состоянию на 2018 г. (отметим, что выведение на рынок комбинации софосбувир/велпатасвир ожидается уже в ближайшее время), перечислены в таблице.

Ниже описаны фармакокинетические профили данных препаратов.

Софосбувир

Приблизительно 80% софосбувира экскретируется почками, тогда как 15% выводится с калом. Большая часть дозы софосбувира, выделяемого с мочой, является полученным путем дефосфорилирования нуклеозидным метаболитом GS-331007 (78%), а 3,5% выводится в неизменном виде. Почечный клиренс является основным путем элиминации GS-331007, при этом значительная его часть активно секретируется. С учетом этого в настоящее время ни одна рекомендованная доза софосбувира не может быть назначена пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией болезни почек из-за значительного (до 20 раз) повышения содержания в плазме крови GS-331007. Однако накапливаются данные о возможно безопасном использовании схем на основе софосбувира у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², в том числе у пациентов, проходящих процедуру гемодиализа. Содержание софосбувира в плазме крови существенно не изменяется у пациентов с легкой почечной недостаточностью, но оно увеличивается в 2,3 раза у пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Софосбувир хорошо переносится в течение 12-24 недель приема. Наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq 20\%$), наблюдаемыми при применении

препарата в комбинации с рибавирином, были утомляемость и головная боль.

Софосбувир/ледипасвир

Ледипасвир в неизменном виде выводится преимущественно с желчью (основной путь экскреции), в то время как с мочой выводится лишь около 1% препарата (второстепенный путь экскреции). После приема софосбувира/ледипасвира средние периоды полувыведения софосбувира и его основного метаболита GS-331007 составляли 0,5 и 27 ч соответственно. Ни софосбувир, ни ледипасвир не являются субстратами для транспортеров печеночного захвата; GS-331007 не является субстратом для почечных транспортеров.

Содержание ледипасвира в плазме крови (площадь под фармакокинетической кривой – AUC) было сходным у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и у пациентов контрольной группы с нормальной функцией печени. Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов, инфицированных HCV, показал, что цирроз печени (в том числе декомпенсированный) не оказывает клинически значимого влияния на содержание ледипасвира в плазме крови.

Хотя для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы софосбувира и ледипасвира, безопасность комбинации софосбувир/ледипасвир не оценивалась у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией болезни почек, требующей гемодиализа. Однако сейчас появляется все больше доказательств о приемлемом соотношении пользы и риска у данной категории пациентов. По сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией (рСКФ > 80 мл/мин/1,73 м²), AUC софосбувира была на 61, 107 и 171% выше у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, тогда как AUC GS-331007 – на 55, 88 и 451% выше соответственно. Таким образом, у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется какой-либо коррекции дозы, однако в настоящее время не могут быть даны какие-либо рекомендации в отношении дозирования у пациентов с тяжелым нарушением почечной функции (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией болезни почек.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, о которых сообщалось при приеме этого комбинированного препарата, были утомляемость и головная боль.

Софосбувир/велпатасвир

Велпатасвир метаболизируется *in vitro* изоферментами CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Однако из-за медленного метаболизма большая часть лекарственного препарата в плазме крови остается в неизменном виде. Важно отметить, что велпатасвир транспортируется белками P-гр и BCRP и в меньшей степени с участием транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1. Экскреция неизмененного велпатасвира с желчью является основным путем его элиминации. Медиана периода полувыведения велпатасвира после приема комбинации софосбувир/велпатасвир составляет приблизительно 15 ч.

Содержание велпатасвира в плазме крови (AUC) у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью является аналогичным таковому у лиц с нормальной функцией печени. Цирроз печени (включая декомпенсированный) не оказывает клинически значимого влияния на содержание велпатасвира в плазме крови согласно данным популяционного фармакокинетического анализа с участием у HCV-инфицированных лиц.

Продолжение на стр. 10.

Продукт	Форма выпуска	Дозирование
Пангенотипические препараты или комбинации препаратов		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Одна таблетка один раз в сутки
Софосбувир/велпатасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	Одна таблетка один раз в сутки
Генотип-специфические препараты или комбинации препаратов		
Софосбувир/ледипасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	Одна таблетка один раз в сутки
Паритапревир/омбитасвир/ритонавир	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	Две таблетки один раз в сутки
Дасабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	Одна таблетка два раза в сутки (утром и вечером)

Новая эра в лечении вирусного гепатита С: рекомендации EASL-2018

Продолжение. Начало на стр. 3.

Фармакокинетика велпатасвира была изучена у HCV-отрицательных пациентов с тяжелым нарушением почечной функции (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²). По сравнению с лицами с нормальной функцией почек AUC велпатасвира была на 50% выше, что не считалось клинически значимым.

Оценка безопасности комбинации софосбувир/велпатасвир была основана на объединенных данных исследований III фазы. При применении данной комбинации наиболее часто сообщалось о таких нежелательных явлениях, как головная боль, утомляемость и тошнота. При этом они возникали с той же частотой, что и у пациентов, получавших плацебо.

Усиленная ритонавиром комбинация паритапревира, омбитасвира и дасабувира

Паритапревир выводится из организма преимущественно с калом. Омбитасвир демонстрирует линейную кинетику и также преимущественно элиминируется с калом. Дасабувир метаболизируется в печени, и его основной метаболит выводится преимущественно с желчью и калом, в то время как почечный клиренс является минимальным.

Результаты фармакокинетических исследований при участии пациентов с нарушением функции печени показали, что у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд – Пью) AUC паритапревира увеличивалась в 9,5 раза, тогда как AUC омбитасвира уменьшилась на 54%, а AUC дасабувира увеличивалась в 3,3 раза. У пациентов с циррозом печени класса В по классификации Чайлда – Пью наблюдается увеличение содержания паритапревира в крови на 62% на фоне уменьшения содержания омбитасвира на 30%. Таким образом, у пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлда – Пью) не требуется коррекция дозы этого комбинированного препарата, но он не должен использоваться у пациентов с умеренной (класс В по классификации Чайлда – Пью) или тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлда – Пью).

У пациентов с тяжелым нарушением почечной функции (клиренс креатинина – 15–29 мл/мин) AUC паритапревира увеличивалась на 45%, ритонавира – на 114%, а дасабувира – на 50%. В настоящее время не требуется какая-либо коррекция дозы препарата у пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением почечной функции. Паритапревир, омбитасвир и дасабувир также могут использоваться в условиях проведения диализа.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, о которых сообщалось при приеме усиленной ритонавиром комбинации паритапревира, омбитасвира и дасабувира, являлись утомляемость и тошнота.

Лечение хронического ВГС, в том числе у пациентов без цирроза печени и у пациентов с компенсированным циррозом (класс А по классификации Чайлда – Пью)

В настоящее время ввиду высокой вирусологической эффективности, простоты использования, безопасности и хорошей переносимости не содержащие интерферона и рибавирина режимы на основе ППД являются наилучшими вариантами лечения HCV-инфицированных пациентов без цирроза печени и с циррозом печени (как компенсированным, так и декомпенсированным), включая ранее никогда не получавших лечения больных и уже получавших противовирусную терапию больных, в том числе пегилированным ИФН-α и рибавирином; пегилированным ИФН-α, рибавирином и софосбувиром; софосбувиром и рибавирином (A1).

Показания к назначению терапии зависят от генотипа и подтипа HCV, тяжести заболевания печени и/или предшествующей терапии. У пациентов с коинфекцией ВИЧ следует использовать те же схемы лечения на основе ППД (без ИФН и рибавирина), что и у пациентов без ВИЧ-инфекции, так как вирусологические результаты лечения идентичны. В случае межлекарственного взаимодействия ППД с антиретровирусными препаратами следует изменять схему лечения либо корректировать дозирование лекарственных средств (A1).

По возможности (одинаковая продолжительность лечения, эквивалентная частота достижения УВО) следует использовать комбинированные схемы лечения, содержащие два препарата, вместо схем с включением трех препаратов для того, чтобы минимизировать риск побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий (B1).

Лечение инфекции, вызванной генотипом 1a HCV

В соответствии с рекомендациями пациентам, инфицированным генотипом 1a HCV, могут быть назначены следующие комбинированные ППД (A1):

- комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в сутки;

- комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в сутки.

Генотип 1a HCV, пангенотипический препарат: софосбувир/велпатасвир

Ранее не получавшим лечения пациентам и уже получавшим его больным, инфицированным генотипом 1a HCV без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по классификации Чайлда – Пью), следует назначать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (A1).

Данная рекомендация основана на результатах исследования III фазы ASTRAL-1 с участием пациентов с инфекцией HCV генотипа 1 (22% – с циррозом печени; 66% – ранее не получавшие лечение; 34% – уже получавшие лечение пациенты, из которых 44% ранее принимали ППД), в ходе которого они принимали комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель. УВО12 был достигнут у 98% (206/210, один рецидив) пациентов, инфицированных генотипом 1a HCV. Данные результаты были подтверждены исследованиями в реальных условиях.

В исследовании ASTRAL-5 у ранее не получавших лечения пациентов и уже получавших его больных (с циррозом печени или без такового), инфицированных генотипом 1a HCV и с коинфекцией ВИЧ, частота достижения УВО12 при использовании такого же режима лечения составляла 95% (63/66, 2 рецидива).

Генотип 1a HCV, генотип-специфический препарат: софосбувир/ледипасвир

Ранее не получавшим лечения пациентам, инфицированным генотипом 1a HCV (без цирроза печени или с компенсированным циррозом), должна быть назначена терапия комбинированным препаратом с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира на протяжении 12 недель (A1).

Ранее не получавшие лечения пациенты без цирроза печени, инфицированные генотипом 1a HCV, могут принимать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в течение 8 недель (B2).

Комбинация софосбувира и ледипасвира не рекомендуется инфицированным генотипом 1a HCV пациентам, которые ранее уже получали лечение (B1).

Данная рекомендация основана на результатах трех исследований III фазы ION-1, ION-3 и ION-4, а также на ретроспективном анализе объединенных данных клинических исследований II и III фазы и на реальных данных, которые были опубликованы либо представлены на международных медицинских конференциях.

В исследовании ION-1 ранее не получавшие лечения пациенты с генотипом 1a HCV (в том числе около 15% пациентов с компенсированным циррозом печени) достигли УВО12 в 98% (141/144, один рецидив) случаев через 12 недель приема фиксированной дозой комбинации софосбувир/ледипасвир. Общий анализ данных ранее не получавших лечения пациентов с генотипом 1a HCV и компенсированным циррозом печени, которые принимали софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель в различных исследованиях II и III фазы, продемонстрировал общую частоту достижения УВО12, равную 98% (84/86).

В открытом исследовании ION-4, в котором принимали участие ранее не получавшие лечения пациенты или уже получавшие его больные, одновременно инфицированные генотипом 1a HCV (с циррозом печени или без него) и ВИЧ, частота достижения УВО12 на фоне приема фиксированной дозой комбинации софосбувир/ледипасвир и антиретровирусной терапии (тенофовир и эмтрицитабин с эфавирензом, рилпивиринном или ралтегравиром) составила 96% (240/250; 8 рецидивов).

В исследовании ION-3 у ранее не получавших лечения пациентов с генотипом 1a HCV без цирроза печени частота достижения УВО12 на фоне приема фиксированной дозой комбинации софосбувир/ледипасвир в течение 8 недель составляла 93% (159/171; 10 рецидивов), а в течение 12 недель – 95% (163/172; 2 рецидива). Эти данные были подтверждены исследованиями в реальных условиях в Европе и США в такой же подгруппе пациентов, результаты которых продемонстрировали аналогичные высокие показатели достижения УВО12. Одно исследование показало, что сокращенный курс лечения фиксированной дозой комбинацией софосбувир/ледипасвир может быть использован у пациентов с исходным уровнем РНК HCV <6 000 000 МЕ/мл (6,8 log₁₀ МЕ/мл). Метаанализ различных проведенных в реальных условиях исследований включал данные о 566 ранее не получавших лечения пациентах с генотипом 1a HCV без цирроза печени; 527 из них соответствовали критериям возможного назначения 8-недельного

курса терапии фиксированной дозой комбинацией софосбувир/ледипасвир согласно маркировке Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США. Частота достижения УВО12 составила 98% (518/527; 9 рецидивов). В ходе логистического регрессионного анализа установлено, что мужской пол, афроамериканское происхождение и стадия фиброза печени F3 выступали в качестве независимых предикторов развития рецидива после лечения. Однако в более поздних исследованиях не было подтверждено влияние стадии фиброза печени (F3) на риск рецидива.

Такая же частота УВО12, что и в клинических исследованиях, наблюдалась у пациентов с компенсированным циррозом печени или без него в исследованиях, проводившихся в реальных клинических условиях в различных географических регионах мира.

Лечение инфекции, вызванной генотипом 1b HCV

Согласно рекомендациям, пациентам, инфицированным генотипом 1b HCV, могут быть назначены следующие ППД (A1):

- комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в сутки;
- комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в сутки;
- комбинированный препарат с фиксированной дозой омбитасвира (12,5 мг), паритапревира (75 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (принимать 2 таблетки один раз в сутки с пищей) и дасабувира (250 мг), принимать одну таблетку два раза в сутки.

Генотип 1b HCV, пангенотипический препарат: софосбувир/велпатасвир

Ранее не получавшим лечения пациентам и уже получавшим его больным, инфицированным генотипом 1b HCV (без цирроза или с компенсированным циррозом печени), следует принимать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (A1). Данная рекомендация основана на результатах исследования III фазы ASTRAL-1, в ходе которого инфицированным генотипом 1b HCV пациентам (22% – с циррозом печени, 66% – ранее не получавшие лечения пациенты, 34% – уже получавшие лечение больные, из числа которых 44% ранее принимали ППД) назначался комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель. УВО12 был достигнут у 99% (117/118, один рецидив) пациентов, инфицированных генотипом 1b HCV. В исследовании ASTRAL-5 у ранее не получавших лечения пациентов и уже получавших его больных, инфицированных генотипом 1b HCV (без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени) и ВИЧ, частота достижения УВО12 при использовании такого же режима лечения составила 92% (11/12, отсутствия вирусологического ответа не наблюдалось). Эти результаты были подтверждены в исследованиях в реальных клинических условиях.

Генотип 1b HCV, генотип-специфический препарат: софосбувир/ледипасвир

Ранее не получавшим лечения пациентам и уже получавшим его больным, инфицированным генотипом 1b HCV (без цирроза или с компенсированным циррозом печени), следует назначать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в течение 12 недель (A1). Ранее не получавшие лечения пациенты без цирроза печени, инфицированные генотипом 1b HCV, могут принимать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в течение 8 недель (B2).

Данная рекомендация основана на результатах четырех исследований III фазы ION-1, ION-2, ION-3 и ION-4, а также на ретроспективном анализе объединенных данных клинических исследований II и III фазы. В исследовании ION-1 ранее не получавшие лечения пациенты, инфицированные генотипом 1b HCV (в том числе около 15% – с компенсированным циррозом печени), достигли УВО12 в 100% (66/66) случаев через 12 недель приема комбинированного препарата с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира. Общий анализ данных пациентов с компенсированным циррозом печени, инфицированных с генотипом 1b HCV, которые принимали софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель в ходе различных исследований II и III фазы, продемонстрировал, что общая частота достижения УВО12 составляла 97% (72/74) у ранее не получавших лечения пациентов и 96% (124/129) у пациентов, ранее уже получавших терапию.

В исследовании ION-2 у пациентов, ранее уже получавших лечение пегилированным ИФН-α и рибавирином или пегилированным ИФН-α и рибавирином в комбинации с теллапревиром либо боцепревиром (в том числе приблизительно 20% пациентов с циррозом печени), у инфицированных генотипом 1b HCV частота достижения УВО12 составляла 87% (20/23; 3 рецидива).

В открытом исследовании ION-4 были включены ранее не получавшие лечения пациенты и уже получавшие его больные (с циррозом печени или без него), инфицированные генотипом 1b HCV и ВИЧ, которые принимали

антиретровірусну терапію на основі тенофовіра і емтрицитабіна з ефавірензом, рилпівірином або ралтегравіром. Частота досягнення УВО12 у даній категорії пацієнтів становила 96% (74/77; 3 рецидива).

В дослідженні ION-3 у раніше не отримувалих лікування пацієнтів з циррозою печінки (стадія F3 була виявлена тільки у 13% пацієнтів з генотипом 1 HCV, котрим була виконана біопсія печінки) при інфікуванні генотипом 1b HCV частота УВО12 становила 98% (42/43; 1 рецидив) на фоні приєму фіксованої дозової комбінації софосбувір/ледіпасвір в течение 8 тижнів. Ці високі показники досягнення УВО12 були підтвержені дослідженнями в реальних умовах в Європі і США в такій же підгрупі пацієнтів. В метааналізі даних різних досліджень в реальних умовах досліджень частота досягнення УВО12 становила 99% (235/237, 2 рецидива) у інфікуваних генотипом 1b HCV пацієнтів, котрі приймали софосбувір/ледіпасвір в течение 8 тижнів в відповідності з маркуванням FDA.

Така ж частота УВО12, як і в клінічних дослідженнях, спостерігалася у пацієнтів з компенсованим циррозою печінки або без нього в дослідженнях, проведених в реальних клінічних умовах в різних географічних регіонах світу.

Генотип 1b HCV, генотип-специфічні препарати: усилена ритонавіром комбінація парітапревіра, омбітасвіра і дасабувіра

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалим його більшим, інфікуваним генотипом 1b HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), слід призначати комбінований препарат на основі омбітасвіра, парітапревіра і ритонавіра в поєднанні з дасабувіром в течение 12 тижнів (A1).

Раніше не отримувалих лікування пацієнти з фіброзом печінки в стадіях F0-F2, інфікувані генотипом 1b HCV, можуть приймати комбінований препарат омбітасвіра, парітапревіра і ритонавіра в поєднанні з дасабувіром в течение 8 тижнів (B2).

Лікування інфекції, викликаній генотипом 2 HCV

Згідно рекомендаціям EASL, інфікуваним генотипом 2 HCV пацієнтам в якості терапії першої лінії може бути призначено комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємої один раз в сутки (A1).

Генотип 2 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалим його більшим, інфікуваним генотипом 2 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), слід приймати комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (A1).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-2 з участієм інфікуваних генотипом 2 HCV пацієнтів (14% – з компенсованим циррозою, 86% – раніше не отримувалих лікування, 14% – вже отримувалих лікування), котрі приймали фіксовану дозову комбінацію софосбувіра і велпатасвіра без рибавіріну в течение 12 тижнів. УВО12 був досягнутий у 99% (133/134) учасників дослідження ASTRAL-2. В дослідженні ASTRAL-1 частота досягнення УВО12 становила 100% (104/104) у раніше не отримувалих лікування пацієнтів (дві треті учасників дослідження) і у раніше отримувалих терапію більших (одна третя учасників дослідження), серед котрих приблизно у 30% пацієнтів мав місце цирроз печінки. В дослідженні ASTRAL-5 у пацієнтів з коінфекцією HCV/ВІЧ частота досягнення УВО12 на фоні використання такої ж схеми лікування становила 100% (11/11) в підгрупі більших з генотипом 2 HCV.

Лікування інфекції, викликаній генотипом 3 HCV

Згідно рекомендаціям EASL у пацієнтів, інфікуваних генотипом 3 HCV, в якості терапії першої лінії може бути використано комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємої один раз в сутки (A1).

Генотип 3 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалим його більшим, котрі інфікувані генотипом 3 HCV і не мають циррозу печінки, необхідно приймати комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (A1). Комбінований препарат на основі софосбувіра і велпатасвіра не рекомендується раніше не отримувалих лікування і вже отримувалим його більшим, інфікуваним генотипом 3 HCV і маючим компенсований цирроз печінки (клас А по класифікації Чайлда – Пью), оскільки повідомлялося про субоптимальні результати його застосування (B2).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-3 з участієм інфікуваних генотипом 3 HCV пацієнтів (29% – з компенсованим циррозою печінки, 74% – раніше не отримувалих лікування, 26% – вже отримувалих терапію), котрі приймали комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів. Частота досягнення УВО12 у раніше не отримувалих лікування пацієнтів без циррозу печінки становила 98% (160/163). Більш низькі показники частоти досягнення УВО12 на фоні призначення даного режиму терапії спостерігалися у пацієнтів, котрі вже отримували лікування або мали цирроз печінки: загальна частота досягнення УВО12 становила 90% (104/116; 12 випадків відсутності вірусологічного відповіді); 93% (40/43) – у раніше не отримувалих лікування пацієнтів з компенсованим циррозою печінки; 91% (31/34) – у пацієнтів без циррозу печінки, вже отримувалих лікування, і 89% (33/37) – у вже отримувалих лікування пацієнтів з компенсованим циррозою печінки. Таким чином, необхідно додати до даного режиму лікування третього препарату – по крайній мірі, у пацієнтів, інфікуваних генотипом 3 HCV з компенсованим циррозою. Це обґрунтовує застосування у даній категорії більших трьохкомпонентного комбінованого препарату на основі софосбувіра, велпатасвіра і воксілапревіра. При цьому в дослідженні ASTRAL-5 у пацієнтів з коінфекцією HCV/ВІЧ частота досягнення УВО12 при використанні такої ж схеми лікування становила 92% (11/12).

Лікування інфекції, викликаній генотипом 4 HCV

Згідно рекомендаціям EASL у інфікуваних генотипом 4 HCV пацієнтів можуть бути використані наступні режими лікування (A1):

- комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємої один раз в сутки;
- комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра (400 мг) і ледіпасвіра (90 мг) в одній таблетці, приймаємої один раз в сутки.

Генотип 4 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалим його більшим, інфікуваним генотипом 4 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки) слід приймати комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (A1).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-1 з участієм інфікуваних генотипом 4 HCV пацієнтів (23% – з циррозою печінки, 55% – раніше не отримувалих лікування, 54% – вже отримувалих терапію), котрі приймали фіксовану дозову комбінацію софосбувіра і велпатасвіра без рибавіріну в течение 12 тижнів. В цьому дослідженні УВО12 був досягнутий у 100% (116/116) пацієнтів. В дослідженні ASTRAL-5 у пацієнтів з коінфекцією HCV/ВІЧ, котрих лічили по такій же схемі, частота досягнення УВО12 становила 100% (4/4).

Генотип 4 HCV, генотип-специфічний препарат: софосбувір/ледіпасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнти, інфікувані генотипом 4 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), повинні приймати комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і ледіпасвіра в течение 12 тижнів (B1). Комбінований препарат на основі софосбувіра і ледіпасвіра не рекомендується інфікуваним генотипом 4 HCV пацієнтам, котрі вже отримували терапію (B1).

В дослідженні SYNERGY оцінювалися ефективність і безпеку застосування фіксованої дозової комбінації софосбувір/ледіпасвір у пацієнтів, інфікуваних генотипом 4 HCV. Після 12 тижнів лікування 95% (20/21, випадки відсутності вірусологічного відповіді не спостерігалися) з них досягли УВО. В іншому дослідженні II фази пацієнти приймали софосбувір/ледіпасвір в течение 12 тижнів. Частота досягнення УВО12 становила 96% (21/22) у раніше не отримувалих лікування пацієнтів і 91% (20/22) у вже отримувалих його більших.

Лікування інфекції, викликаній генотипом 5 HCV

Для лікування пацієнтів, інфікуваних генотипом 5 HCV, рекомендується використовувати наступні схеми (A1):

- комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємої один раз в сутки;
- комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра (400 мг) і ледіпасвіра (90 мг) в одній таблетці, приймаємої один раз в сутки.

Генотип 5 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалим його більшим, інфікуваним генотипом 5 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), слід приймати комбінований препарат

з фіксованою дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (B1).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-1 з участієм інфікуваних генотипом 5 HCV пацієнтів (14% – з циррозою печінки, 69% – раніше не отримувалих лікування, 31% – вже отримувалих терапію більших), котрі приймали комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів, УВО12 був досягнутий у 97% (34/35) учасників цього дослідження.

Генотип 5 HCV, генотип-специфічний препарат: софосбувір/ледіпасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам без циррозу або з компенсованим циррозою печінки, інфікуваним генотипом 5 HCV, слід приймати комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і ледіпасвіра в течение 12 тижнів (B1). Комбінований препарат на основі софосбувіра і ледіпасвіра не рекомендується інфікуваним генотипом 5 HCV пацієнтам, котрі раніше вже отримували лікування (B1).

В дослідженні II фази з участієм раніше не отримувалих лікування пацієнтів і вже отримувалих його більших (n=41, в тому числі 9 пацієнтів з циррозою печінки), інфікуваних генотипом 5 HCV, частота досягнення УВО12 на фоні приєму фіксованої дозової комбінації софосбувір/ледіпасвір без рибавіріну в течение 12 тижнів становила 95% (39/41).

Лікування інфекції, викликаній генотипом 6 HCV

Для лікування пацієнтів, інфікуваних генотипом 6 HCV, рекомендується використовувати наступні схеми (A1):

- комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємої один раз в сутки;
- комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра (400 мг) і ледіпасвіра (90 мг) в одній таблетці, приймаємої один раз в сутки.

Генотип 6 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалим його більшим, інфікуваним генотипом 6 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), слід приймати комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (B1).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-1 з участієм інфікуваних генотипом 6 HCV пацієнтів (15% – з циррозою печінки, 93% – раніше не отримувалих лікування, 17% – вже отримувалих терапію більших), котрі приймали комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і велпатасвіра без рибавіріну в течение 12 тижнів. В цьому дослідженні 100% (41/41) учасників досягли УВО12. Ці результати були підтвержені в дослідженні III фази у інфікуваних генотипом 6 HCV пацієнтів із Сінгапуру, Малайзії, Таїланду і В'єтнаму, частота досягнення УВО в котрому становила 97% (35/36, один рецидив).

Генотип 6 HCV, генотип-специфічний препарат: софосбувір/ледіпасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам без циррозу або з компенсованим циррозою печінки, інфікуваним генотипом 6 HCV, слід приймати комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувіра і ледіпасвіра в течение 12 тижнів (B1). Комбінований препарат на основі софосбувіра і ледіпасвіра не рекомендується призначати інфікуваним генотипом 6 HCV пацієнтам, котрі раніше вже отримували лікування (B1).

На фоні приєму фіксованої дозової комбінації софосбувір/ледіпасвір без рибавіріну в течение 12 тижнів частота досягнення УВО у раніше не отримувалих лікування пацієнтів і у отримувалих його більших становила 96% (24/25).

Таким чином, останніми роками ознаменувалися появою принципово нових специфічних ППД. І сьогодні повне лікування від HCV-інфекції, ще порівняно недавно казавшеся призрачною надією, стало реальністю для подавляючого більшість пацієнтів. Разом з тим вибір схем терапії ВГС потребує від інфекціоністів і гепатологів освоєння величезного обсягу сучасної наукової інформації і здатності постійно «держати руку на пульсі» всіх інновацій, так стремительно з'являються в цій області. Безумовно, такі фундаментальні документи, створюються в строгому відповідності з принципами доказальної медицини, як останні рекомендації EASL по лікуванню ВГС, повинні виступати ключовим керівництвом до дії для кожного практикуючого лікаря, котрий займається веденням пацієнтів з ВГС. Слідуючи їх основним положенням при виборі схеми терапії, а також наявності в Україні найбільш сучасних інноваційних ППД дозволяє вибрати найбільш ефективне і безпечне лікування для кожного конкретного пацієнта.

Підготувала **Елена Терещенко**