

Мета терапії ВГС

Метою терапії ВГС є вилікування інфекції з метою: (i) запобігання ускладненням з боку печінки, що розвиваються внаслідок ВГС, та виникненню позапечінкових захворювань, в тому числі некрозапалення печінки, фіброзу, цирозу, декомпенсованого цирозу, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), тяжких позапечінкових проявів та смерті; (ii) покращення якості життя та подолання стигматизації; (iii) запобігання подальшій передачі ВГС (лікування як профілактика).

Кінцевий результат терапії ВГС

Кінцевим результатом терапії ВГС є досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), що визначається як відсутність РНК ВГС у сироватці або плазмі крові згідно з результатами оцінки за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після завершення лікування, як СВВ12, так і СВВ24 застосовуються в якості критерію кінцевого результату терапії регуляторними органами ЄС та США за умови, що відповідність становить $> 99\%$.⁹⁰

Відсутність корового антигену ВГС через 12 або 24 тижні після закінчення терапії може використовуватися як альтернатива тестуванню на РНК ВГС для визначення СВВ12 та СВВ24 відповідно у пацієнтів, у яких виявлявся коровий антиген ВГС до початку лікування.^{59,60,62,91,92}

В умовах, коли чутливі тести на виявлення РНК ВГС фізично та/або фінансово недоступні, якісний аналіз з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) може бути використаний для оцінки СВВ12 або СВВ24.

Довгострокові дослідження віддалених результатів терапії показали, що досягнення СВВ означає у переважній більшості випадків остаточне вилікування від ВГС.^{5,93} У пацієнтів з вираженим фіброзом (F3 за шкалою METAVIR) та цирозом (F4) досягнення СВВ знижує частоту розвитку декомпенсації, а також зменшує, але не усуває, ризик розвитку ГЦК.¹² Таким чином, у таких пацієнтів необхідно продовжувати спостереження з метою виявлення ГЦК.

Показання до лікування: кого слід лікувати?

Усім пацієнтам, які раніше не отримували лікування (далі – «наївні» пацієнти), та тим, які мають попередній досвід лікування, з нещодавно набутою або хронічною інфекцією ВГС, необхідно пропонувати розпочати лікування без зволікань.

Термінове лікування необхідно пропонувати: пацієнтам із вираженим фіброзом (оцінка за шкалою METAVIR F2 або F3) або цирозом (оцінка за шкалою METAVIR F4), у тому числі з декомпенсованим цирозом; пацієнтам з клінічно значущими позапечінковими проявами (такими як симптоматичний васкуліт пов'язаний кріоглобулінемією змішаного типу пов'язаною з ВГС, нефропатія пов'язана з імунним комплексом ВГС та неходжкінська В-клітинна лімфома); пацієнтам з рецидивом ВГС після трансплантації печінки; пацієнтам з ризиком швидкого розвитку захворювання печінки через супутні захворювання (реципієнти трансплантатів інших паренхіматозних органів або стовбурових клітин, пацієнти з коінфекцією вірусу гепатиту В (ВГВ) та вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), діабетом); та особам, яким загрожує передача ВГС (людям які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН), чоловікам які мають секс з чоловіками (ЧСЧ), сексуальні практики яких наражають їх на підвищений ризик, жінкам репродуктивного віку, які бажають завагітніти, пацієнтам на гемодіалізі, ув'язненим особам. ЛВІН та ЧСЧ, сексуальні практики яких наражають їх на підвищений ризик, повинні бути обізнані з ризиками та шляхами повторного інфікування та передачі інфекції, а також повинні застосовувати профілактичні заходи після успішного лікування.

Лікування, як правило, не рекомендується пацієнтам із обмеженою очікуваною тривалістю життя внаслідок наявності супутніх захворювань, не пов'язаних з захворюванням печінки.

Протипоказання до лікування

Існує невелика кількість протипоказань до лікування ВГС комбінованими протівірусними препаратами прямої дії (ПППД). Застосування певних індукторів СYP/P-gr (таких як карбамазепін, фенітоїн та фенobarбітал) протипоказане до застосування при всіх схемах лікування ВГС на основі ПППД через ризик значного зниження концентрації ПППД і, відповідно, високий ризик відсутності вірусологічної відповіді (див. нижче). Пацієнти, які приймають ці протисудомні препарати і не можуть перейти на іншу протисудомну терапію, залишаються проблематичними, необхідні додаткові дані щодо можливості лікування таких пацієнтів із застосуванням ПППД. Інші супутні медикаментозні протипоказання обговорюються нижче.

Схеми лікування, що включають такі інгібітори протеази NS3-4A як гразопревір, глекапревір або воксілапревір, протипоказані пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю) та пацієнтам з попередніми епізодами декомпенсації через значно вищі концентрації інгібітору протеази у цих пацієнтів та пов'язаний з цим ризик токсичності.⁹⁴

Оцінка перед початком терапії

Необхідно оцінити ступінь тяжкості захворювання печінки та визначити вихідні вірусологічні параметри для індивідуального підбору терапії.

Пошук супутніх захворювань печінки

Слід систематично досліджувати інші причини хронічного захворювання печінки або фактори, які можуть впливати на перебіг або прогресування захворювання печінки та вибір терапії. Усім пацієнтам слід пройти обстеження на наявність інфекції ВГВ, минулої або поточної (поверхневий антиген ВГВ, антитіла до корового антигену ВГВ (anti-HBc) та антитіла до поверхневого антигену ВГВ (anti-HBs)), на антитіла до ВІЛ та сумарні антитіла до вірусу гепатиту А (ВГА). Пацієнтам, які не мають імунітету до ВГВ та ВГА, слід пропонувати щеплення. Необхідно провести кількісне оцінювання щодо вживання алкоголю та зловживання психоактивними речовинами, та надати відповідне консультування. Крім того, ВГС може викликати різноманітні позапечінкові прояви, які необхідно враховувати при обстеженні ВГС-інфікованих пацієнтів. Необхідно оцінювати функцію нирок, наявність цукрового діабету, ожиріння та можливість медикаментозної гепатотоксичності.

Оцінка тяжкості захворювання печінки

До початку лікування необхідно провести оцінку тяжкості захворювання печінки. Діагностика субклінічної (інапарантної) форми цирозу (оцінка за шкалою METAVIR F4) або вираженого фіброзу (мостоподібний фіброз, F3 за шкалою METAVIR) є обов'язковою, оскільки від стадії фіброзу залежить вибір схеми лікування, а також прогноз після завершення лікування та обстеження щодо ГЦК кожні 6 місяців. Пацієнтів з цирозом печінки необхідно обстежити на наявність портальної гіпертензії, в тому числі варикозу вен стравоходу.

При хронічному гепатиті С перед початком лікування замість біопсії печінки слід використовувати неінвазивні методи для оцінки тяжкості захворювання печінки. Для оцінки стадії фіброзу печінки та наявності портальної гіпертензії у пацієнтів з хронічним гепатитом С можна використовувати вимірювання жорсткості печінки. Необхідно враховувати фактори, які можуть негативно впливати на результати вимірювання жорсткості печінки, такі як ожиріння, високий рівень АЛТ або постпрандіальне (після вживання їжі) тестування. Також можна застосовувати

добре вивчені панелі біомаркерів фіброзу. Серед них такі як APRI (індекс співвідношення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) та тромбоцитів) та індекс FIB-4, які є загальнодоступними, простими і недорогими, їх дані є достовірними, при цьому слід враховувати, що ці індекси можуть бути недостатньо чутливими серед представників населення Африки. Такі дослідження, як вимірювання жорсткості печінки та біомаркери успішно використовують для встановлення наявності цирозу або відсутності фіброзу, але вони менш ефективні у визначенні проміжних стадій фіброзу.⁹⁵ Порогові значення, що використовуються разом з поширеними неінвазивними маркерами для визначення різних стадій фіброзу печінки у пацієнтів з хронічним гепатитом С до початку лікування, наведені в Таблиці 3.^{96–101} Поєднання біомаркерів крові або поєднання вимірювання жорсткості печінки та аналізу крові підвищує точність оцінки.^{102,103} Неінвазивні методики не слід використовувати для визначення стадії фіброзу після проведення лікування, оскільки вони недостовірні за цих умов.

Біопсія печінки може знадобитися у випадках, коли відомо або існує підозра, що захворювання має змішану етіологію (наприклад, метаболічний синдром, алкоголізм або аутоімунна патологія).

Таблиця 3. Порогові маркери неінвазивних методів визначення фіброзу печінки, включаючи F3 (виражений фіброз) і F4 (цироз)

Тест	Стадія фіброзу	Кількість пацієнтів	Порогові значення	AUROC	Чутливість	Специфічність	Позитивне прогностичне значення	Негативне прогностичне значення	Еталонні значення
FibroScan®	F3	560 ВГС-позитивних	10 кПа ^a	0.83	72%	80%	62%	89%	96
	F4	1,855 ВГС-позитивних	13 кПа ^a	0.90–0.93	72–77%	85–90%	42–56%	95–98%	96,98,101
ARFI (VTQ®)	F3	2,691 (в тому числі 1428 ВГС-позитивних)	1.60–2.17 м/с	(95% Д.І. 0.91–0.95)	84%	90%	Не застосовується	Не застосовується	100
	F4	2,691 (в тому числі 1428 ВГС-позитивних)	2.19–2.67 м/с	0.91	86%	84%	Не застосовується	Не застосовується	100
				(95% Д.І. 0.89–0.94)	80–91%	80–88%			
Aixplorer®	F3	379 ВГС-позитивних	9 кПа ^a	0.91	90%	77%	Не застосовується	Не застосовується	99
	F4	379 ВГС-позитивних	13 кПа ^a	0.93	(95% Д.І. 72–100%)	(95% Д.І. 78–92%)	Не застосовується	Не застосовується	99
					86%	88%			
					(95% Д.І. 74–95%)	(95% Д.І. 72–98%)			
Fibrotest®	F4	1,579 (в тому числі 1295 ВГС-позитивних)	0.74	0.82–0.87	63–71%	81–84%	39–40	93–94	96,98,101
FIB-4	F4	2,297 ВГС-позитивних	1–45 ^b	0.87*	90%	58%	Не застосовується	Не застосовується	97
APRI	F4	16,694 ВГС-позитивних	3.25 ^b	(0.83–0.92)	55%	92%	Не застосовується	Не застосовується	97
			1.0 ^b	0.84*	77%	75%			
			2.0 ^b	(0.54–0.97)	48%	94%			

^aШкали порогових значень жорсткості печінки (в кПа) різні для FibroScan® та Aixplorer®.

^bДля FIB-4 та для APRI, надано, відповідно, два порогових значення, з власною чутливістю та специфічністю

*медіана (діапазон)

Д.І. – довірчий інтервал

Виявлення/кількісне визначення РНК ВГС або корового антигену ВГС

До початку лікування слід мати результати тестів на виявлення або виявлення/кількісне визначення РНК ВГС або корового антигену ВГС у сироватці або плазмі крові. Визначення РНК ВГС слід проводити за допомогою надійного та чутливого тесту, а рівень РНК ВГС повинен бути вказаний в МО/мл. Кількісне визначення корового антигену ВГС слід проводити за допомогою надійного імуноферментного аналізу ІФА, а рівень корового антигену слід вказувати у фмоль/л.

Визначення генотипу ВГС

Для спрощення лікування можуть застосовуватись пангенотипні схеми лікування ВГС без визначення генотипу та субтипу ВГС, а саме такі як прийом комбінованих препаратів софосбувіру/велпатасвіру та глекапревіру/пібрентасвіру.

Втім, визначення певних генотипів перед початком терапії першої лінії залишається корисним і може бути необхідним у випадках, коли умови закупівлі препаратів та цінова політика вимагають лікування з урахуванням генотипу, або для оптимізації схем лікування. Генотипування/субтипуювання слід проводити за допомогою тесту, який точно відрізняє підтип 1a від 1b, тобто тесту що використовує секвенування 5'-нетрансльованої ділянки генома та частини іншої ділянки генома, як правило, ділянок, що кодують ядро або білок NS5B.¹⁰⁴ Найпоширеніший метод аналізу, який отримав маркування CE-IVD, що ґрунтується на зворотній гібридизації за допомогою аналізу з використанням олігонуклеотидних зондів другого покоління.¹⁰⁵ Також доступний комерційний аналіз, який отримав маркування CE-IVD, заснований на глибокому секвенуванні.^{106,107}

Згідно з останніми даними, окремі субтипи генотипів 1-8, які нечасто зустрічаються в Європі, Північній Америці, Японії та Австралії (визначені як генотип 1 не-1a/1b (non-1a/1b), генотип 2 не-2a/2b (non-2a/2b), генотип 3 не-3a (non-3a), генотип 4 не-4a/4d (non-4a/4d) та субтипи генотипів 5-8), дуже поширені в певних регіонах Африки та Азії, а також у мігрантів з цих регіонів.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Деякі з них (наприклад, генотипи 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v та інші) мають природні поліморфізми, які надають вроджену резистентність до інгібіторів NS5A, що призводить до неприйнятно частих випадків відсутності вірусологічної відповіді як серед місцевого населення, так і серед мігрантів з цих регіонів.^{108,110-115} Таким чином, для оптимізації схеми лікування необхідно визначати і генотип і субтип ВГС до початку лікування в регіонах, де ці субтипи ВГС поширені в значних кількостях, або у мігрантів з цих регіонів. Метод зворотної гібридизації за допомогою лінійного аналізу з використанням олігонуклеотидних зондів точно ідентифікує лише генотипи 1-6 та субтипи 1a і 1b, але неправильно класифікує більшість з цих рідкісних, менш чутливих до лікування субтипів.¹⁰⁵ Їх точне виявлення вимагає секвенування NS5B або іншої кодуючої ділянки геному ВГС з подальшим філогенетичним аналізом. Для цього можна використовувати комерційний аналіз, який отримав маркування CE-IVD, що застосовує метод глибокого секвенування, але для його проведення необхідно спеціальне обладнання та навички.^{106,107} Якщо такий аналіз неможливо провести в зв'язку з його відсутністю та/або якщо він недоступний за ціною, можна використовувати лише внутрішньолабораторне популяційне секвенування (секвенування за Сенгером) або технології глибокого секвенування. Ці технології недоступні для пацієнтів в країнах з низьким та середнім рівнем доходу населення, де поширені ці субтипи. В країнах Африки, Азії та Південної Америки необхідно провести вірусологічні дослідження для визначення епідеміології, розповсюдження та поширеності субтипів ВГС, що мають природну резистентність до інгібіторів NS5A, і таким чином оптимізувати прийняття рішень щодо лікування без індивідуального визначення генотипу та субтипу ВГС.¹¹¹

Тести для визначення резистентності ВГС

Лише 1 стандартизований напіваавтоматичний тест на основі глибокого секвенування для визначення резистентності ВГС до затверджених ПППД доступний у вигляді набору, який можна придбати. Цей тест з маркуванням CE-IVD для визначення резистентності в ділянках NS3 (протеаза), NS5A і NS5B (полімераза) ВГС генотипів 1a, 1b і 3a; інформація про послідовність

також генерується та інтерпретується для більшості інших генотипів і субтипів ВГС.^{116,117} В якості альтернативи, для тестування на резистентність використовують внутрішньолaboratorні методи, засновані на популяційному секвенуванні (секвенування за Сенгером) або глибокому секвенуванні.¹¹⁸ Обмежена кількість лабораторій пропонує такі тести в Європі та інших країнах світу. Тестування на визначення резистентності ВГС може бути технічно складним, особливо для генотипів, відмінних від 1 і 4, а ефективність наявних у лабораторіях тестів значно варіюється.

Доступ до тестування на резистентність обмежений, немає єдиної думки щодо техніки виконання, інтерпретації та звітування про результати цих тестів. Крім того, зараз доступні високоефективні методи лікування пацієнтів, у яких до початку лікування виявлено наявність комплексу замін пов'язаних з резистентністю (RAS). Таким чином, не рекомендовано виконувати систематичне тестування на резистентність ВГС до початку лікування у ППД-«наївних» пацієнтів.¹¹⁹

Чинні рекомендації Європейської асоціації з досліджень печінки (EASL) пропонують використовувати схеми лікування, які не вимагають обов'язкового проведення тестування на резистентність перед початком лікування препаратами першої лінії. У регіонах, де ці схеми недоступні або не відшкодовуються, лікарі, які мають вільний доступ до надійних тестів на резистентність, можуть використовувати результати цих тестів для прийняття рішень щодо лікування відповідно до рекомендацій EASL щодо лікування гепатиту С редакції 2016 року.¹²⁰

Оцінка взаємодії між лікарськими засобами перед початком терапії

Перед початком лікування із застосуванням ППД слід зібрати повний і детальний медикаментозний анамнез пацієнта, включаючи інформацію про всі рецептурні, безрецептурні препарати, трав'яні та вітамінні препарати, а також обговорити та задокументувати інформацію про будь-яке зловживання наркотиками. Зустріч перед початком лікування можна присвятити обґрунтуванню призначення лікування.

Фармакокінетичні профілі та інформація про вплив препаратів для лікування ВГС на ключові взаємодії лікарських препаратів представлені нижче. Для ознайомлення з більш повним переліком взаємодій між лікарськими препаратами див. інформацію представлену в таблицях **Таблиці 4А-4Н**, а також на веб-сайті www.hep-druginteractions.org, де наведено список з 800 препаратів, що приймаються одночасно. Для отримання додаткової інформації щодо фармакокінетики окремих ППД зверніться до короткої характеристики продукту.

Софосбувір

Софосбувір не метаболізується цитохромом Р450 (CYP), але транспортується за допомогою глікопротеїнів-Р (Р-рр). Препарати, які є потужними індукторами Р-рр, суттєво знижують концентрацію софосбувіру в плазмі крові та можуть призвести до зниження терапевтичного ефекту. Таким чином, софосбувір не слід приймати разом з відомими індукторами Р-рр, такими як рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн або звіробій. Інші потенційні взаємодії можуть виникати з помірними індукторами, такими як рифабутин, рифапентин та модафініл. У дослідженнях із застосуванням таких антиретровірусних препаратів, як емтрицитабін, тенофовір, рілпівірин, ефавіренц, дарунавір/ритонавір та ралтегравір не повідомлялося про значні взаємодії між препаратами, щодо інших антиретровірусних препаратів потенційних взаємодій між лікарськими засобами не виявлено.¹²¹

Таблиця 4А. Взаємодії між ПППД для лікування ВГС та антиретровірусними препаратами

		СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПІБ	ГЗР/ЕЛБ
НІЗТ	Абакавір	♦	♦	♦	♦	♦
	Емтрицитабін	♦	♦	♦	♦	♦
	Ламівудин	♦	♦	♦	♦	♦
	Тенофовіру дизопроксилу фумарат (ТДФ)	♦	■*	■*		
	Тенофовір алафенамід (ТАФ)	♦	♦	♦	♦	♦
ННІЗТ	Доравірин	♦	♦	♦	♦	♦
	Ефавіренц	♦	●	●	●	●
	Етравірин	♦	●	●	●	●
	Невірапін	♦	●	●	●	●
	Рілпівірин	♦	♦	♦	♦	♦
Інгібітори протеази	Атазанавір/ритонавір	♦	♦*	●	●	●
	Атазанавір/кобіцистат	♦	♦*	●	●	●
	Дарунавір/ритонавір	♦	♦*	■*	●	●
	Дарунавір/кобіцистат	♦	♦*	♦*	●	●
	Лопінавір/ритонавір	♦	♦*	●	●	●
Інгібітори проникнення/інтегрази	Біктегравір/емтрицитабін/теніфовір алафенамід (ТАФ)	♦	♦	♦	♦	♦
	Каботегравір	♦	♦	♦	♦	♦
	Долутегравір	♦	♦	♦	♦	♦
	Елвітегравір/кобіцистат/емтрицитабін/теніфовіру дизопроксилу фумарат (ТДФ)	♦	■*	■*	♦	●
	Елвітегравір/кобіцистат/емтрицитабін/теніфовір алафенамід (ТАФ)	♦	♦	♦	♦	●
	Маравірок	♦	♦	♦	♦	♦
	Ралтегравір	♦	♦	♦	♦	♦

ПППД, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГРЗ, гразопревір; ННІЗТ, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; НІЗТ, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; ПІБ, пібрентасвір; СОФ, софосбувір; ВЕЛ, велпатасвір; ВОКС, воксілапревір.

Умовні позначення:

♦	Не очікується клінічно значущої взаємодії
■	Потенційна взаємодія, що може потребувати коригування дози, зміни часу прийому препарату або додаткового моніторингу
●	Ці препарати не можна приймати одночасно

Примітки:

- о Для деяких препаратів може знадобитись коригування дози залежно від функції печінки. Для отримання рекомендацій щодо дозування, зверніться до інструкцій по застосуванню окремих препаратів.
- о Символ (зелений, жовтогарячий, червоний), що використовується для ранжування клінічної значущості взаємодії між лікарськими засобами, базується на даних www.hep-druginteractions.org (Ліверпульський університет). Для отримання додаткової інформації про взаємодію між лікарськими засобами, а також інформації щодо більш широкого спектру лікарських засобів, детальних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування дозування, зверніться до вищевказаного веб-сайту.

*Відоме або очікуване підвищення концентрації тенофовіру у схемах, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат. Приймати з обережністю та з частим моніторингом функції нирок.

Схеми лікування із застосуванням софосбувіру протипоказані пацієнтам, які приймають препарат для лікування аритмії аміодарон, в зв'язку з ризиком виникнення аритмії, що загрожує життю. Спостерігалася брадикардія тривалістю від кількох годин до кількох днів після початку прийому ПППД, але окремі випадки могли спостерігатись протягом 2 тижнів після початку лікування ВГС. Розглядалась низка потенційних механізмів, що включають інгібіцію Р-gr, зміщення/заміну білкового зв'язування та прямий вплив софосбувіру та/або інших ПППД на кардіоміоцити або іонні канали. Токсичність, ймовірно, є результатом комбінації механізмів. Через тривалий період напіввиведення аміодарону взаємодія можлива протягом декількох місяців після того, як було припинено прийом препарату. Якщо пацієнт не має кардіостимулятора *in situ*, рекомендується зачекати 3 місяці після припинення прийому аміодарону, перш ніж розпочинати лікування софосбувіром. Схеми лікування із застосуванням софосбувіру у пацієнтів, які не приймали аміодарон, також були пов'язані з кардіотоксичністю, але це залишається спірним питанням. За відсутності конкретних даних про взаємодію між лікарськими препаратами інші антиаритмічні засоби, окрім аміодарону, слід застосовувати з обережністю. ¹²²

Софосбувір/велпатасвір

Протипоказані препарати, які є потужними індукторами Р-gr або СYP (наприклад, рифампіцин, рифабутин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, звіробій), через зменшення експозиції софосбувіру та/або велпатасвіру з потенційною втратою ефективності. Однак існують також препарати, які є помірними індукторами Р-gr або СYP (наприклад, модафініл), що можуть зменшити експозицію велпатасвіру. Наразі така комбінація софосбувіру та велпатасвіру не рекомендується.

При одночасному застосуванні з велпатасвіром підвищується експозиція препаратів, які є субстратами Р-gr та/або білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Комбінація софосбувіру та велпатасвіру може застосовуватися разом із субстратами Р-gr, BCRP, білка-транспортера органічних аніонів (OATP) та СYP. ¹²³ З обережністю слід застосовувати супутні препарати, які мають вузьке терапевтичне вікно, про що свідчить кольорове кодування софосбувіру/велпатасвіру в таблицях 4А-4Н (наприклад, для дигоксину, дабігатрану та тикагрелору).

Розчинність велпатасвіру знижується при підвищенні рН. Тому важливо враховувати рекомендації щодо одночасного прийому антацидів, антагоністів H₂-рецепторів та інгібіторів протонної помпи. Для більшості пацієнтів слід уникати прийому інгібіторів протонної помпи під час лікування софосбувіром/велпатасвіром. Якщо це необхідно, софосбувір/велпатасвір слід приймати з їжею за 4 години до прийому інгібітору протонної помпи у максимальній дозі, що співставна з 20 мг омепразолу (таблиця 5).

Софосбувір/велпатасвір можна приймати з більшістю антиретровірусних препаратів, за винятком препаратів з індукуючим ефектом, а саме: ефавіренцу, етравірину та невірапіну. Ефавіренц спричиняє зниження експозиції велпатасвіру на 50%. Софосбувір/велпатасвір також підвищує експозицію тенофовіру шляхом інгібіції Р-gr. Пацієнтам, які приймають схему лікування, що містить тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF), особливо якщо його призначають з фармакокінетичними підсилювачами ритонавіром або кобіцистатом, необхідно здійснювати регулярний моніторинг ниркової функції. ¹²⁴

Таблиця 4В. Взаємодії між ПППД для лікування ВГС та незаконними/рекреаційними наркотиками

	СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПІБ	ГЗР/ЕЛБ
Амфетамін	◆	◆	◆	◆	◆
Каннабіс	◆	◆	◆	◆	◆
Кокаїн	◆	◆	◆	◆	◆
Діаморфін	◆	◆	◆	◆	◆
Діазепам	◆	◆	◆	◆	◆
Фентаніл	◆	◆	◆	■	■
Гамма-гідроксибутират	◆	◆	◆	■	■
Кетамін	◆	◆	◆	◆	◆
МДМА (екстазі)	◆	◆	◆	◆	◆
Мефедрон	◆	◆	◆	◆	◆
Метамфетамін	◆	◆	◆	◆	◆
Оксикодон	◆	◆	◆	■	■
Фенциклідин (ФЦП)	◆	◆	◆	◆	◆
Темазапам	◆	◆	◆	◆	◆

ПППД, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГЗР, гразопревір; ПІБ, пібрентасвір; СОФ, софосбувір; ВЕЛ, велпатасвір; ВОКС, воксілапревір.

Умовні позначення:

◆	Не очікується клінічно значущої взаємодії
■	Потенційна взаємодія, що може потребувати коригування дози, зміни часу прийому препарату або додаткового моніторингу
●	Ці препарати не можна приймати одночасно

Примітки:

- Для деяких препаратів може знадобитись коригування дози залежно від функції печінки. Для отримання рекомендацій щодо дозування, зверніться до інструкцій по застосуванню окремих препаратів.
- Символ (зелений, жовтогарячий, червоний), що використовується для ранжування клінічної значущості взаємодії між лікарськими засобами, базується на даних www.hep-druginteractions.org (Ліверпульський університет). Для отримання додаткової інформації про взаємодію між лікарськими засобами, а також інформації щодо більш широкого спектру лікарських засобів, детальних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування дозування, зверніться до вищезгаданого веб-сайту.

Таблиця 4С. Взаємодія між ПППД для лікування ВГС та ліпідознижувальними препаратами

	СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПІБ	ГЗР/ЕЛБ
Аторвастатин	◆	■	●	●	■
Безафібрат	◆	◆	◆	◆	◆
Езетиміб	◆	◆	■	■	◆
Фенофібрат	◆	◆	◆	◆	◆
Флувастатин	◆	■	●	■	■
Гемфіброзил	◆	◆	◆	■	■
Ловастатин	◆	■	●	●	■
Пітавастатин	◆	■	●	■	◆
Правастатин	◆	◆	■	■	◆
Розувастатин	◆	■	●	■	■
Симвастатин	◆	■	●	●	■

ПППД, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГЗР, гразопревір; ПІБ, пібрентасвір; СОФ, софосбувір; ВЕЛ, велпатасвір; ВОКС, воксілапревір.

Умовні позначення:

◆	Не очікується клінічно значущої взаємодії
■	Потенційна взаємодія, що може потребувати коригування дози, зміни часу прийому препарату або додаткового моніторингу
●	Ці препарати не можна приймати одночасно

Примітки:

- о Для деяких препаратів може знадобитись коригування дози залежно від функції печінки. Для отримання рекомендацій щодо дозування, зверніться до інструкцій по застосуванню окремих препаратів.
- о Символ (зелений, жовтогарячий, червоний), що використовується для ранжування клінічної значущості взаємодії між лікарськими засобами, базується на даних www.hep-druginteractions.org (Ліверпульський університет). Для отримання додаткової інформації про взаємодію між лікарськими засобами, а також інформації щодо більш широкого спектру лікарських засобів, детальних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування дозування, зверніться до вищезгаданого веб-сайту.

Таблиця 4D. Взаємодія між ПППД для лікування ВГС та препаратами які впливають на ЦНС

		СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПІБ	ГЗР/ЕЛБ
Антидепресанти	Амітриптилін	♦	♦	♦	♦	♦
	Циталопрам	♦	♦	♦	♦	♦
	Дулоксетин	♦	♦	♦	♦	♦
	Есциталопрам	♦	♦	♦	♦	♦
	Флуоксетин	♦	♦	♦	♦	♦
	Пароксетин	♦	♦	♦	♦	♦
	Сертралін	♦	♦	♦	♦	♦
	Тразодон	♦	♦	♦	♦	♦
	Венлафаксин	♦	♦	♦	♦	♦
Антипсихотичні препарати	Амісульприд	♦	♦	♦	♦	♦
	Арипіпразол	♦	♦	♦	■	■
	Хлорпромазин	♦	♦	♦	♦	♦
	Клозапін	♦	♦	♦	■	♦
	Флупентиксол	♦	♦	♦	♦	♦
	Галоперидол	♦	♦	♦	♦	♦
	Оланзапін	♦	♦	♦	♦	♦
	Паліперидон	♦	♦	■	■	♦
	Кветіапін	♦	♦	♦	■	■
	Рisperидон	♦	♦	♦	♦	♦
	Зуклопентиксол	♦	♦	♦	♦	♦

ПППД, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГЗР, гразопревір; ПІБ, пібрентасвір; СОФ, софосбувір; ВЕЛ, велпатасвір; ВОКС, воксілапревір.

Умовні позначення:

♦	Не очікується клінічно значущої взаємодії
■	Потенційна взаємодія, що може потребувати коригування дози, зміни часу прийому препарату або додаткового моніторингу
●	Ці препарати не можна приймати одночасно

Примітки:

- о Для деяких препаратів може знадобитись коригування дози залежно від функції печінки. Для отримання рекомендацій щодо дозування, зверніться до інструкцій по застосуванню окремих препаратів.
- о Символ (зелений, жовтогарячий, червоний), що використовується для ранжування клінічної значущості взаємодії між лікарськими засобами, базується на даних www.hep-druginteractions.org (Ліверпульський університет). Для отримання додаткової інформації про взаємодію між лікарськими засобами, а також інформації щодо більш широкого спектру лікарських засобів, детальних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування дозування, зверніться до вищезгаданого веб-сайту.

Таблиця 4Е. Взаємодія між ППД для лікування ВГС та препаратами для серцево-судинної системи

		СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПІБ	ГЗР/ЕЛБ
Антиаритмічні препарати	Аміодарон	●	●	●	■	■
	Дигоксин	◆	■	■	■	◆
	Вернакалант	◆	◆	◆	◆	◆
	Флекаїнід	◆	◆	◆	◆	◆
Бета-блокатори	Атенолол	◆	◆	◆	◆	◆
	Бісопролол	◆	◆	◆	◆	◆
	Карведилол	◆	■	■	■	◆
	Пропранолол	◆	◆	◆	◆	◆
Блокатори кальцієвих каналів	Амлодипін	◆	◆	◆	◆	◆
	Дилтіазем	◆	■	■	■	◆
	Ніфедипін	◆	◆	◆	◆	◆
Препарати від гіпертонії та серцевої недостатності	Лозартан	◆	◆	◆	◆	◆
	Доксифан	◆	◆	◆	◆	◆
	Еналаприл	◆	◆	■	■	◆

ппд, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГЗР, гразопревір; ПІБ, пібрентасвір; СОФ, софосбувір; ВЕЛ, велпатасвір; ВОКС, воксілапревір.

Умовні позначення:

◆	Не очікується клінічно значущої взаємодії
■	Потенційна взаємодія, що може потребувати коригування дози, зміни часу прийому препарату або додаткового моніторингу
●	Ці препарати не можна приймати одночасно

Примітки:

- о Для деяких препаратів може знадобитись коригування дози залежно від функції печінки. Для отримання рекомендацій щодо дозування, зверніться до інструкцій по застосуванню окремих препаратів.
- о Символ (зелений, жовтогарячий, червоний), що використовується для ранжування клінічної значущості взаємодії між лікарськими засобами, базується на даних www.hep-druginteractions.org (Ліверпульський університет). Для отримання додаткової інформації про взаємодію між лікарськими засобами, а також інформації щодо більш широкого спектру лікарських засобів, детальних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування дозування, зверніться до вищезгаданого веб-сайту.

Таблиця 4F. Взаємодія між ПППД для лікування ВГС та імуносупресантами

	СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПІБ	ГЗР/ЕЛБ
Азатіопрін	◆	◆	◆	◆	◆
Циклоспорин	◆	◆	●	■	●
Етанерцепт	◆	◆	◆	◆	◆
Мікофенолат	◆	◆	◆	◆	◆
Сіролімус	◆	◆	■	■	■
Такролімус	◆	◆	■	■	■

ПППД, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГЗР, гразопревір; ПІБ, пібрентасвір; СОФ, софосбувір; ВЕЛ, велпатасвір; ВОКС, воксілапревір.

Умовні позначення:

◆	Не очікується клінічно значущої взаємодії
■	Потенційна взаємодія, що може потребувати коригування дози, зміни часу прийому препарату або додаткового моніторингу
●	Ці препарати не можна приймати одночасно

Примітки:

- о Для деяких препаратів може знадобитись коригування дози залежно від функції печінки. Для отримання рекомендацій щодо дозування, зверніться до інструкцій по застосуванню окремих препаратів.
- о Символ (зелений, жовтогарячий, червоний), що використовується для ранжування клінічної значущості взаємодії між лікарськими засобами, базується на даних www.hep-druginteractions.org (Ліверпульський університет). Для отримання додаткової інформації про взаємодію між лікарськими засобами, а також інформації щодо більш широкого спектру лікарських засобів, детальних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування дозування, зверніться до вищезгаданого веб-сайту.

Таблиця 4G. Взаємодія між ПППД для лікування ВГС, антиагрегантами та антикоагулянтами

	СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПІБ	ГЗР/ЕЛБ
Клопідогрель	◆	◆	◆	◆	◆
Дабігатран	◆	■	●	●	■
Тікагрелор	◆	■	■	■	■
Ривароксабан	◆	■	■	■	■
Апіксабан	◆	■	■	■	■
Едоксабан	◆	■	●	■	■
Варфарин	■	■	■	■	■

ПППД, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГЗР, гразопревір; ПІБ, пібрентасвір; СОФ, софосбувір; ВЕЛ, велпатасвір; ВОКС, воксілапревір.

Умовні позначення:

◆	Не очікується клінічно значущої взаємодії
■	Потенційна взаємодія, що може потребувати коригування дози, зміни часу прийому препарату або додаткового моніторингу
●	Ці препарати не можна приймати одночасно

Примітки:

- о Для деяких препаратів може знадобитись коригування дози залежно від функції печінки. Для отримання рекомендацій щодо дозування, зверніться до інструкцій по застосуванню окремих препаратів.
- о Символ (зелений, жовтогарячий, червоний), що використовується для ранжування клінічної значущості взаємодії між лікарськими засобами, базується на даних www.hep-druginteractions.org (Ліверпульський університет). Для отримання додаткової інформації про взаємодію між лікарськими засобами, а також інформації щодо більш широкого спектру лікарських засобів, детальних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування дозування, зверніться до вищезгаданого веб-сайту.

Таблиця 4Н. Взаємодія між ПППД для лікування ВГС та протисудомними препаратами

	СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПІБ	ГЗР/ЕЛБ
Карбамазепін	●	●	●	●	●
Клоназепам	◆	◆	◆	◆	◆
Еслікарбазепін	◆	●	●	●	●
Етосуксимід	◆	◆	◆	◆	◆
Габапентин	◆	◆	◆	◆	◆
Лакозамід	◆	◆	◆	◆	◆
Ламотриджин	◆	◆	◆	◆	◆
Леветирацетам	◆	◆	◆	◆	◆
Лоразепам	◆	◆	◆	◆	◆
Оксарбазепін	●	●	●	●	●
Фенобарбітал	●	●	●	●	●
Фенітоїн	●	●	●	●	●
Примідон	●	●	●	●	●
Топірамат	◆	◆	◆	◆	◆
Вальпроат	◆	◆	◆	◆	◆
Зонісамід	◆	◆	◆	◆	◆

ПППД, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГЗР, гразопревір; ПІБ, пібрентасвір; СОФ, софосбувір; ВЕЛ, велпатасвір; ВОКС, воксилапревір.

Умовні позначення:

◆	Не очікується клінічно значущої взаємодії
■	Потенційна взаємодія, що може потребувати коригування дози, зміни часу прийому препарату або додаткового моніторингу
●	Ці препарати не можна приймати одночасно

Примітки:

- о Для деяких препаратів може знадобитись коригування дози залежно від функції печінки. Для отримання рекомендацій щодо дозування, зверніться до інструкцій по застосуванню окремих препаратів.
- о Символ (зелений, жовтогарячий, червоний), що використовується для ранжування клінічної значущості взаємодії між лікарськими засобами, базується на даних www.hep-druginteractions.org (Ліверпульський університет). Для отримання додаткової інформації про взаємодію між лікарськими засобами, а також інформації щодо більш широкого спектру лікарських засобів, детальних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування дозування, зверніться до вищезгаданого веб-сайту.

Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір

Оскільки велпатасвір та воксилапревір є інгібіторами P-гр, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3, одночасний прийом софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру з лікарськими засобами, які є субстратами цих транспортерів, може збільшити експозицію цих препаратів.¹²⁵ Необхідна корекція дози або додатковий моніторинг. Розувастатин протипоказаний через 19-кратне збільшення експозиції статину в плазмі крові. Оскільки цей ефект, ймовірно, більшою мірою пов'язаний з транспортером BCRP, також не рекомендується приймати інші препарати, які є субстратами BCRP, включаючи метотрексат, мітоксантрон, імаїніб, іринотекан, лапатиніб, сульфасалазин і топотекан. Дабігатран протипоказаний через майже 3-кратне збільшення показника AUC (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час»). Причиною цього є те, що і велпатасвір, і воксилапревір є інгібіторами P-гр. Інші субстрати P-гр, включаючи дигоксин, тикагрелор та

карведилол, можуть потребувати корекції дози або моніторингу щодо збільшення експозиції. Аналогічна обережність необхідна при застосуванні інгібіторів ОАТР1В, таких як циклоспорин, оскільки експозиція воксилапревіру в плазмі крові збільшується у 19 разів, або з субстратами ОАТР1В, такими як едоксабан, оскільки очікується, що інгібіція воксилапревіру збільшує експозицію інгібіторів фактору Ха. Жодна з цих комбінацій не рекомендується.

Протипоказане одночасне застосування з препаратами, які є сильними інгібіторами Р-гр та/або сильними індукторами СYP, такими як рифампіцин, рифабутин, звіробій, карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн, через зменшення експозиції софосбувіру, велпатасвіру та/або воксилапревіру з потенційною втратою їх ефективності. Наразі не рекомендується застосування помірних індукторів Р-гр або СYP (таких як модафініл, ефавіренц, окскарбазепін та інші), які також можуть зменшити експозицію цих ПППД.

Протипоказане одночасне застосування контрацептивів, що містять етинілестрадіол, жінкам репродуктивного віку через ризик підвищення рівня АЛТ. Допускається застосування контрацептивів, що містять прогестаген.

Розчинність велпатасвіру зменшується при підвищенні рівня рН. Тому важливо дотримуватися рекомендацій щодо одночасного застосування антацидів, антагоністів H₂-рецепторів та інгібіторів протонної помпи. Інгібітори протонної помпи можна приймати разом із софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром у дозі, що не перевищує дозу, співставну з 20 мг омепразолу (Таблиця 5). Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір слід приймати з їжею і, якщо це можливо, за 4 години до прийому інгібітору протонної помпи.

Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір не рекомендується застосовувати з такими препаратами для лікування ВІЛ як ефавіренц, етравірин та невірапін, а також з інгібіторами протеази атазанавіром/ритонавіром та лопінавіром/ритонавіром. Дарунавір/рітонавір, дарунавір/кобіцистат та атазанавір/кобіцистат, які прописані для прийому двічі на день, необхідно приймати з обережністю, оскільки немає даних щодо одночасного прийому цих препаратів. Ефавіренц спричиняє зниження експозиції велпатасвіру на 50%, а атазанавір - збільшення експозиції воксилапревіру в 4 рази. Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір також підвищує експозицію тенофовіру шляхом інгібіції Р-гр, тому у пацієнтів, які приймають антиретровірусну терапію, що містить TDF, необхідно здійснювати контроль за функцією нирок.

Глекапревір/пібрентасвір

Глекапревір та пібрентасвір є інгібіторами Р-гр, BCRP та ОАТР1В1 і ОАТР1В3. Одночасний прийом лікарських препаратів з препаратом глекапревіру/пібрентасвіру може підвищувати концентрацію препаратів, які є субстратами Р-гр (наприклад, дабігатрану етексилату, який протипоказаний через збільшення експозиції дабігатрану у 2,4 рази), BCRP (наприклад, розувастатин, який потребує зниження дози) або ОАТР1В1/3 (наприклад, аторвастатин або симвастатин, які протипоказані). Для інших субстратів Р-гр, BCRP або ОАТР1В1/3 слід розглянути можливість корекції дози, особливо для препаратів з вузьким терапевтичним індексом.

Концентрації глекапревіру/пібрентасвіру можуть знижуватися завдяки дії сильних індукторів Р-гр та СYP3A, таких як рифампіцин, карбамазепін, звіробій або фенітоїн, що призводить до зниження терапевтичного ефекту або втрати вірусологічної відповіді. Одночасне застосування з цими або іншими потужними індукторами протипоказане. Не рекомендується призначати помірні індуктори, такі як окскарбазепін та еслікарбазепін. Одночасний прийом препаратів, що пригнічують Р-гр та BCRP, може підвищити експозицію в плазмі

глекапревіру/пібрентасвіру. Так само, інгібітори OATP1B1/3, такі як циклоспорин, дарунавір та лопінавір, можуть підвищувати концентрацію глекапревіру.

Потенціал впливу глекапревіру/пібрентасвіру на інші лікарські засоби відносно низький, хоча глекапревір є слабким інгібітором CYP3A (збільшення приблизно на 27% експозиції мідазоламу). Необхідно дотримуватися певної обережності при одночасному застосуванні препаратів, що метаболізуються CYP3A, з вузьким терапевтичним індексом (наприклад, такролімус) або препаратів з широким діапазоном доз, таких як кветіапін, оскільки пацієнтам, які приймають більш високі дози, може знадобитися додатковий контроль, зменшення дози та/або електрокардіограма.

Жінкам репродуктивного віку протипоказане одночасне застосування з контрацептивами, що містять етинілестрадіол, через ризик підвищення рівня АЛТ. Допускається застосування контрацептивів, що містять прогестаген.

Подібно до інших ПППД, розчинність глекапревіру знижується при підвищенні рН. Максимальна концентрація (C_{max}) глекапревіру знижується в середньому на 64% при одночасному застосуванні з омепразолом 40 мг. Дані свідчать, що це не впливає на СВВ, а в ліцензії зазначено, що зміна дози не рекомендується. Однак, призначення доз омепразолу понад 40 мг або еквівалентних (Таблиця 5) одночасно з глекапревіром та пібрентасвіром не вивчалось і може призвести до більшого зниження концентрації глекапревіру. Як і при застосуванні будь-якого ПППД, у першу чергу слід розглянути необхідність застосування інгібітору протонної помпи.

Через описані вище механізми глекапревір/пібрентасвір протипоказано застосовувати з атазанавір-вмісними препаратами, та не рекомендовано приймати одночасно з іншими інгібіторами протеази ВІЛ. Так само, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ефавіренц, етравірин та невірапін не рекомендовано до застосування через очікуване зниження експозиції глекапревіру/пібрентасвіру в плазмі крові. Всі інші антиретровірусні препарати можна застосовувати одночасно, включаючи кобіцистат при застосуванні з інгібітором інтегрази елвітегравіром.¹²⁶

Таблиця 5. Еквівалентність доз інгібіторів протонної помпи та антагоністів H2-рецепторів гістаміну

Група препаратів	Препарат	Доза
Інгібітори протонної помпи (доза еквівалентна 20мг омепразолу раз на день)	Омепразол	20 мг раз на день
	Лансопразол	30 мг раз на день
	Езомепразол	20 мг раз на день
	Пантопразол	40 мг раз на день
	Рабепразол	20 мг раз на день
Антагоністи H2-рецепторів гістаміну (доза еквівалентна 20мг фамотидину двічі на день)	Фамотидин	20 мг двічі на день
	Ранітидин	150 мг двічі на день
	Циметидин	300 мг три-чотири рази на день
	Нізатидин	150 мг двічі на день

Наведені в таблиці дози інгібіторів протонної помпи вважаються еквівалентними. Наведені в таблиці дози антагоністів H2-рецепторів гістаміну вважаються еквівалентними.

Гразопревір/елбасвір

Оскільки елбасвір та гразопревір є субстратами CYP3A та P-gr, індуктори цих білків, такі як ефавіренц, етравірин, фенітоїн, карбамазепін, бозентан, модафініл та звіробій, можуть суттєво знизити експозицію обох ПППД у плазмі крові, і тому вони протипоказані. Сильні інгібітори CYP3A (наприклад, підсилені інгібітори протеази, деякі азольні протигрибкові препарати), які можуть помітно підвищувати концентрацію в плазмі, або протипоказані, або не рекомендовані. Окрім інгібіції CYP3A, концентрація гразопревіру в плазмі крові може також помітно підвищуватися під впливом інгібіторів OATP1B1 (включаючи підсилені інгібітори протеази, кобіцистат, циклоспорин, разову дозу рифампіцину). Однак антацидні препарати не впливають на абсорбцію жодного з цих ПППД.

Потенціал впливу гразопревіру/елбасвіру на інші лікарські засоби відносно низький, хоча гразопревір є слабким інгібітором CYP3A (збільшення експозиції мідазоламу на 34%), а елбасвір - слабким інгібітором P-gr. Необхідна обережність при одночасному застосуванні препаратів, що метаболізуються за допомогою CYP3A та P-gr, особливо таких, що мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, такролімус, деякі статини, дабігатран, тикагрелор), або препаратів з широким спектром дії, таких як кветіапін.

Існують обмеження щодо того, які антиретровірусні препарати можна приймати разом з елбасвіром/гразопревіром. Можна застосовувати нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази абакавір, ламівудин, тенофовір (у вигляді TDF або тенофовіру алафенаміду [TAF]), емтрицитабін, а також рилпівірин, ралтегравір, долутегравір, маравірок, доравірин, біктегравір та каботегравір ([таблиця 4А](#)).

Рекомендації

- Перед тим як починати терапію ВГС із застосуванням ПППД, а також перед початком прийому інших препаратів під час терапії, усім пацієнтам необхідно проводити ретельну оцінку ризику лікарської взаємодії на основі інформації про призначення кожного ПППД (зведені дані щодо ключових взаємодій наведені в [таблицях 4А-4Н](#) цього документу; основним інтернет-ресурсом є www.hep-druginteractions.org, де рекомендації регулярно оновлюються) (A1).
- При призначенні терапії ВІЛ-ВГС ко-інфікованим пацієнтам в першу чергу необхідно враховувати взаємодію між препаратами, і особливу увагу слід приділяти антиретровірусним препаратам, які протипоказані, не рекомендовані або потребують корекції дози при застосуванні певних схем терапії на основі ПППД (A1).
- Необхідно довести до відома пацієнтів інформацію щодо важливості дотримання режиму терапії, рекомендацій щодо дозування препаратів, а також щодо необхідності обов'язково повідомляти, якщо пацієнт/пацієнтка вживає інші рецептурні чи безрецептурні препарати, препарати, придбані через мережу інтернет, а також рекреаційні наркотики (A1).

Вірусологічні результати клінічних випробувань та результати досліджень в умовах реальної клінічної практики, які підтверджують чинні рекомендації щодо лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів без цирозу печінки та у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю).

Софосбувір/велпатасвір

Наведені нижче рекомендації ґрунтуються на результатах випробувань III фази ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 та ASTRAL-5, додаткових випробувань III або IV фази та постреєстраційних досліджень в умовах реальної клінічної практики.

Пацієнти, інфіковані ВГС генотипів 1, 2, 4, 5 або 6

У випробуванні ASTRAL-1 у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1 (22% з цирозом печінки; 66% - «наївні» пацієнти; 34% - з досвідом лікування, 44% з яких раніше отримували терапію на основі ПППД), які отримували комбінований препарат софосбувіру та велпатасвіру з фіксованою дозою протягом 12 тижнів, досягнення СВВ12 спостерігалася у 98% пацієнтів інфікованих ВГС генотипу 1a (206/210; 1 рецидив), та у 99% пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1b (117/ 118; 1 рецидив).¹²⁷ Частка досягнення СВВ12 становила 100% (104/104) у «наївних» пацієнтів (приблизно дві третини) та у пацієнтів, які мали попередній досвід лікування (одна третина), інфікованих ВГС генотипу 2, з яких приблизно 30% мали цироз печінки.¹²⁷ У фазі III випробування ASTRAL-2 у пацієнтів з ВГС генотипу 2 (14% з компенсованим цирозом, 86% «наївних» пацієнтів, 14% - з досвідом лікування), які отримували софосбувір/велпатасвір протягом 12 тижнів, частка досягнення СВВ12 становила 99% (133/134; без вірусологічної невдачі).¹²⁸ У випробуванні ASTRAL-1 у пацієнтів з ВГС генотипу 4 (23% з цирозом печінки, 55% «наївних» пацієнтів, 45% - з досвідом лікування), які отримували аналогічну схему лікування протягом 12 тижнів, було досягнуто СВВ12 у 100% випадків (116/116), у пацієнтів з ВГС генотипу 5 (14% з цирозом печінки, 69% «наївних» пацієнтів, 31% - з досвідом лікування) - у 97% випадків (34/35), а у пацієнтів з ВГС генотипу 6 (15% з цирозом печінки, 93% «наївних» пацієнтів, 17% - з досвідом лікування) - у 100% випадків (41/41).¹²⁷ Ці результати були підтверджені часткою досягнення СВВ12 97% випадків (35/36; 1 рецидив) у випробуванні III фази у пацієнтів, інфікованих генотипом 6 з Сінгапуру, Малайзії, Таїланду та В'єтнаму.¹²⁹ У випробуванні ASTRAL-1, у 1 (одного) пацієнта, у якого згодом було виявлено ВГС генотипу 7, було досягнуто СВВ12 після 12 тижнів прийому софосбувіру/велпатасвіру.¹³⁰

Пацієнти, інфіковані ВГС генотипу 3

Пацієнти, інфіковані ВГС генотипу 3, проходили дослідження у випробуванні III фази ASTRAL-3 (29% з компенсованим цирозом, 74% «наївних» пацієнтів, 26% - з досвідом лікування). Після лікування комбінованим препаратом з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, було досягнуто СВВ12 у 98% випадків (160/163; 1 рецидив) серед «наївних» пацієнтів без цирозу. СВВ12 було досягнуто у 90% (104/116; 10 вірусологічних невдач) пацієнтів, які мали досвід лікування або мали цироз, при застосуванні цієї схеми, включаючи 93% (40/43; 3 рецидиви) «наївних» пацієнтів з компенсованим цирозом, 91% (31/34; 3

рецидиви) пацієнтів з досвідом лікування без цирозу та 89% (33/37; 4 рецидиви) пацієнтів з досвідом лікування з компенсованим цирозом.¹²⁸ Частка досягнення СБВ12 після 12 тижнів лікування софосбувіром/велпатасвіром становила 97% (225/231) у пацієнтів без комплексу замін, пов'язаних з резистентністю (RAS) білка NS5A (далі - NS5A RAS) на початку лікування порівняно з 88% (38/43) у пацієнтів з NS5A RAS, які були виявлені на початку лікування в цьому випробуванні. Невдачі лікування, пов'язані з NS5A RAS, спостерігалися як у пацієнтів без цирозу з досвідом лікування, так і у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які або не отримували раніше лікування, або ж з досвідом лікування.¹²⁸ У випробуванні POLARIS-3, в якому оцінювали безпеку та ефективність комбінованих препаратів з фіксованою дозою софосбувіру, велпатасвіру та воксилапівіру у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, було досягнуто СБВ у 96% випадків (105/109) після 12 тижнів прийому софосбувіру/велпатасвіру в контрольній групі. У цій групі було лише 4 пацієнти з NS5A Y93H RAS (усі вони досягли СБВ).³⁶

У рандомізованому контрольованому випробуванні пацієнти з ВГС генотипу 3 з компенсованим цирозом печінки приймали софосбувір та велпатасвір протягом 12 тижнів або софосбувір та велпатасвір плюс рибавірин протягом 12 тижнів.¹³¹ Хоча дослідження не виявило значущої різниці між групами, у групі, якій не призначався рибавірин, було 6/101 (6%) вірусологічних невдач порівняно з 2/103 (2%) у групі, що отримувала рибавірин. У групі пацієнтів, які приймали софосбувір та велпатасвір без рибавірину, частка пацієнтів з NS5A-RAS, які досягли СБВ, була нижчою, ніж у пацієнтів без NS5A-RAS (84% порівняно з 96% відповідно). У групі пацієнтів, які приймали софосбувір та велпатасвір і рибавірин, наявність NS5A-RAS на початку дослідження мала менший вплив на частку пацієнтів, які досягли СБВ (96% порівняно з 99% відповідно).¹³¹ При об'єднанні результатів випробувань ASTRAL-3, POLARIS-3 та рандомізованого контрольованого випробування у пацієнтів з цирозом печінки, частота досягнення СБВ після лікування софосбувіром/велпатасвіром без рибавірину становила 73/81 (90%) у пацієнтів з будь-якою NS5A-RAS, але лише 27/33 (82%) у пацієнтів з Y93H-RAS.^{36,128,131}

Пацієнти з коінфекцією ВІЛ

У виробуванні ASTRAL-5 у «наївних» пацієнтів або у пацієнтів, які раніше отримували лікування, з цирозом печінки або без нього, коінфікованих ВГС та ВІЛ, при застосуванні комбінованого препарату з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру показник СБВ12 становив 95% (63/66); 2 рецидиви) у пацієнтів з генотипом 1a, 92% (11/12; без вірусологічної невдачі) у пацієнтів з генотипом 1b, 100% (11/11) у пацієнтів з генотипом 2, 92% (11/12; без вірусологічної невдачі) у пацієнтів з генотипом 3 та 100% (4/4) у пацієнтів з генотипом 4.¹³²

Об'єднаний аналіз резистентності

В об'єднаному аналізі резистентності за результатами випробувань III фази із застосуванням софосбувіру/велпатасвіру вірусологічна невдача спостерігалася у 20/1778 пацієнтів (1,1%), включаючи 7/694 (1,0%) інфікованих генотипом 1, 0/316 - генотипом 2, 12/478 (2,5%) - генотипом 3, 1/197 (0,5%) - генотипом 4 та 0/93 - генотипами від 5 до 7.¹³³

Дослідження в умовах реальної клінічної практики

Висока частка досягнення СБВ при застосуванні софосбувіру/велпатасвіру була підтверджена у великій кількості досліджень, проведених в умовах реальної клінічної практики. Зокрема, ефективність клінічного застосування комбінованого препарату з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів була підтверджена у дуже великій гетерогенній групі населення з 12 когорт, що походили з 7 країн Європейського Союзу та Північної Америки.³³

Показник СБВ12/24 у вибірці пацієнтів, яким було призначено лікування (intent-to-treat), становив 93% (5134/5541), тоді як показник СБВ12/24 при лікуванні за протоколом (per protocol) становив 98% (5134/5 214) через 6% невірусологічних невдач (втрата пацієнтів для подальшого спостереження, дострокове припинення лікування, смерть тощо). Загалом, частота вірусологічної невдачі становила 1,4% (80/5541). У пацієнтів, які отримували лікування згідно з протоколом, показники СБВ12/24 становили 99% (1595/1615) для генотипу 1, 99% (1535/1553) для генотипу 2, 98% (1646/1686) для генотипу 3, 99% (238/239) для генотипу 4, 98% (67/68) для генотипів 5 і 6 і 100% (36/36) для змішаних/невідомих генотипів, незалежно від стадії фіброзу або наявності цирозу. Результати для груп населення, які вважаються більш "важковиліковними", становили 98% (753/766) для пацієнтів з досвідом лікування, 98% (678/693) для пацієнтів, які вживали в минулому або вживають зараз наркотики внутрішньовенно, 96% (297/308) для пацієнтів з генотипом 3 з компенсованим цирозом печінки, 98% (263/268) для пацієнтів, які приймали інгібітори протонної помпи до початку лікування, 99% (443/447) для пацієнтів віком понад 70 років та 96% (181/188) для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ.³³

В іншому великому невибіркового когортному дослідженні в умовах реальної клінічної практики на основі Британського реєстру лікування пацієнтів з ВГС (English HCV Treatment Registry), частка досягнення СБВ12 при застосуванні софосбувіру/велпатасвіру та рибавіріну була значно вищою, ніж при застосуванні софосбувіру/велпатасвіру без рибавіріну у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3 з компенсованим цирозом (98,0% [192/196] у порівнянні з 92% [200/218], $p = 0,005$). Додавання рибавіріну не мало значущої різниці у пацієнтів з генотипом 3 без фіброзу, або з фіброзом від початкового до вираженого (F0-F3).¹³⁴

Пацієнти, інфіковані "рідкісними" підтипами ВГС, що мають природню резистентність до інгібіторів NS5A

Наявні обмежені дані щодо ефективності комбінованого препарату з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру у пацієнтів з так званими "рідкісними" (менш поширеними в західних країнах) субтипами ВГС, які природньо резистентні до інгібіторів NS5A. Однак, властиві геному цих вірусів поліморфізми у ділянці NS5A, ймовірно, впливають на показники досягнення СБВ, як свідчать результати досліджень *in vitro*.^{114,115,135} У відкритому клінічному дослідженні III фази за участі однієї групи, яке проводили в Азії (Китай, Таїланд, В'єтнам, Сінгапур і Малайзія) серед пацієнтів, інфікованих генотипами ВГС з 1 по 6, частка досягнення СБВ12 становила 96% (362/375). Слід зазначити, що 42 з 375 включених у дослідження пацієнтів (11%) були інфіковані ВГС субтипу 3b і мали до початку дослідження комплекс замін, пов'язаних з резистентністю (RAS) в ділянці білка NS5A, зазвичай у вигляді комбінації A30K + L31M. Серед пацієнтів з інфекцією підтипу 3b, 89% (25/28) пацієнтів без цирозу і лише 50% (7/14) пацієнтів з цирозом досягли СБВ12.¹¹⁰ Необхідно отримати дані про інші "рідкісні" підтипи, що мають природню резистентність до інгібіторів NS5A, включаючи підтипи 1l, 4r, 3g, 6u, 6v та інші, які ще належить визначити. Зі 114 пацієнтів, які не досягли СБВ після курсу софосбувіру/велпатасвіру, яких направили до Французького національного референс-центру з вірусних гепатитів В, С і D для аналізу субтипів та резистентності, 6 пацієнтів були інфіковані субтипом не-1a/1b (non-1a/1b) генотипу 1, 16 пацієнтів - субтипом не-2a/2c (non-2a/2c) і 6 пацієнтів – субтипом не-4a/4d (non-4a/4d) (Slim Fourati та Jean-Michel Pawlotsky, особисте повідомлення для групи експертів).

Глекапревір/пібрентасвір

Наведені нижче рекомендації ґрунтуються на результатах випробувань II фази SURVEYOR-2, випробувань III фази (ENDURANCE-1, ENDURANCE-3, ENDURANCE-4, EXPEDITION-1,

EXPEDITION-2, EXPEDITION-8, CERTAIN-1, CERTAIN-2, VOYAGE-1 і VOYAGE-2), на інтегрованому аналізі випробувань II і III фаз і на даних реальної клінічної практики.

Пацієнти, інфіковані ВГС генотипами з 1 по 6, без цирозу

У випробуванні III фази ENDURANCE-1 частка досягнення СВВ12 становила 99% (150/152; 1 вірусологічний прорив) серед інфікованих генотипом 1a, та 100% (198/198) серед інфікованих генотипом 1b пацієнтів без цирозу печінки, які отримували протягом 8 тижнів лікування глекапревіром/пібрентасвіром, включаючи відповідно 13 та 2 пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ.¹³⁶ Ці результати були підтверджені в випробуванні III фази CERTAIN-1, яке показало досягнення рівня СВВ 99% (128/129, без вірусологічної невдачі) у пацієнтів з Японії, інфікованих генотипом 1 (97% з яких були інфіковані генотипом 1b), які отримували таку ж схему лікування протягом 8 тижнів.¹³⁷

У дослідженні II фази SURVEYOR-2 показник досягнення СВВ12 становив 98% (53/54; без вірусологічної невдачі) у «наївних» пацієнтів та тих, які мали досвід лікування, інфікованих ВГС генотипу 2 без цирозу, після 8 тижнів прийому глекапревіру/пібрентасвіру.¹³⁸ Ці результати були підтверджені у випробуванні CERTAIN-2, яке показало рівень досягнення СВВ 98% (88/90, без вірусологічної невдачі) у пацієнтів з Японії без цирозу, інфікованих вірусом генотипу 2, які отримували таку ж схему лікування протягом 8 тижнів.¹³⁹

У випробуванні III фази ENDURANCE-3 було досягнуто рівня СВВ12 у 95% (149/157; 5 рецидивів, 1 вірусологічний прорив) «наївних» пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3 без цирозу, які отримували глекапревір/пібрентасвір протягом 8 тижнів. Однак лише 17% пацієнтів у цьому дослідженні мали виражений фіброз (оцінка за шкалою METAVIR F3), решта 83% мали фіброз від легкого до помірного ступеня (F0-F2).¹⁴⁰ Інтегрований аналіз випробувань II і III фази у пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 3, показав досягнення рівня СВВ12 у 95% випадків (198/208; 6 вірусологічних невдач) після 8 тижнів прийому глекапревіру/пібрентасвіру у «наївних» пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 3 без цирозу печінки.¹⁴¹ У дослідженні SURVEYOR-2, рівень досягнення СВВ12 був 91% (20/22; 2 рецидиви) та 95% (21/22; 1 рецидив) у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 3 без цирозу, які отримували лікування протягом 12 або 16 тижнів відповідно.¹³⁸ Об'єднаний аналіз клінічних досліджень II і III фази у пацієнтів, інфікованих генотипом 3, показав рівень СВВ12 у 96% (258/270) «наївних» пацієнтів без цирозу і у 90% (44/49) пацієнтів, які раніше отримували лікування, без цирозу, які отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром протягом 12 тижнів.¹⁴²

У дослідженні II фази SURVEYOR-2 показник досягнення СВВ12 становив 93% (43/46; без вірусологічної невдачі) у «наївних» пацієнтів та тих, які мали досвід лікування, інфікованих ВГС генотипу 4 без цирозу, які отримували глекапревір/пібрентасвір протягом 8 тижнів¹³⁸, тоді як у дослідженні ENDURANCE-4 серед таких же пацієнтів СВВ12 було досягнуто у 99% випадків (75/76; без вірусологічної невдачі) після 12 тижнів лікування.¹⁴³ У двох з 2 пацієнтів без цирозу, інфікованих ВГС генотипу 5, було досягнуто СВВ12 після 8 тижнів лікування в дослідженні SURVEYOR-2,¹³⁸ а в дослідженні ENDURANCE-4 у пацієнтів без цирозу з ВГС генотипу 5, які отримували лікування протягом 12 тижнів, було досягнуто СВВ у 100% (26/26) випадків.¹⁴³ Серед пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 6, у 90% «наївних» пацієнтів (9/10; без вірусологічної невдачі) та тих, які мали досвід лікування, без цирозу, було досягнуто СВВ12 після 8 тижнів лікування в дослідженні SURVEYOR-2,¹³⁸ і у 100% пацієнтів (19/19) було досягнуто СВВ12 після 12 тижнів лікування в дослідженні ENDURANCE-4.¹⁴³

У дослідженні III фази VOYAGE-1 362 пацієнти з Азії без цирозу, інфіковані генотипами ВГС від 1 до 6 (генотип 1a: 5%; генотип 1b: 45%; генотип 2: 38%; генотип 3a: 4%; генотип 3b: 3%; генотип 6: 5%), отримували лікування комбінацією глекапревіру та пібрентасвіру у фіксованій дозі протягом 8 тижнів.¹⁴⁴ Загальний показник СВВ12 становив 97% (352/362; 2 вірусологічні невдачі під час лікування та 6 рецидивів), у тому числі 99,4% (178/179; без вірусологічної невдачі) у пацієнтів, інфікованих генотипом 1, та 98% (136/139) у пацієнтів, інфікованих генотипом 2. Усі 8 пацієнтів, у яких спостерігалася вірусологічна невдача лікування, були з Китаю: 2 пацієнти, у яких спостерігалася вірусологічна невдача під час лікування, були інфіковані генотипом 3b; серед 6 пацієнтів, у яких спостерігався рецидив після лікування, 3 були інфіковані генотипом 3b, 2 - генотипом 2, і 1 - генотипом 3a.¹⁴⁴

Пацієнти, інфіковані ВГС генотипів 1-6 з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю)

У дослідження III фази EXPEDITION-1 були включені «наївні» пацієнти та пацієнти, які раніше отримували лікування, інфіковані ВГС генотипів 1, 2, 4, 5 або 6 з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), які отримували глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів. Показники СВВ12 становили 98% (47/48; 1 рецидив) у пацієнтів з генотипом 1a, 100% (39/39) у пацієнтів з генотипом 1b, 100% (31/31) у пацієнтів з генотипом 2, 100% (16/16) у пацієнтів з генотипом 4, 100% (2/2) у пацієнтів з генотипом 5 і 100% (7/7) у пацієнтів з генотипом 6.¹⁴⁵ Ці результати були підтверджені у пацієнтів з Японії у дослідженнях III фази CERTAIN-1 та CERTAIN-2 для генотипів 1 та 2 з показниками досягнення СВВ12 у 100% (38/38) та 100% (18/18) випадків відповідно.^{137,139}

У зведеному аналізі досліджень II і III фази частка досягнення СВВ12 після 12 тижнів лікування глекапревіром/пібрентасвіром у «наївних» пацієнтів з компенсованим цирозом, інфікованих генотипом 3, становила 97% (67/69; 1 вірусологічний прорив).¹⁴¹ У дослідженні SURVEYOR-2 показники досягнення СВВ12 становили 97% (39/40; без вірусологічної невдачі) у «наївних» пацієнтів з цирозом, які отримували лікування протягом 12 тижнів, і 96% (45/47; 2 вірусологічні невдачі) у пацієнтів з цирозом, які отримували лікування протягом 16 тижнів.¹⁴⁶ Зведений аналіз клінічних досліджень II та III фази у пацієнтів, інфікованих генотипом 3, показав, що частка досягнення СВВ12 становила 98% (64/65) серед «наївних» пацієнтів з компенсованим цирозом, які отримували лікування протягом 12 тижнів, та 94% (48/51) серед пацієнтів з компенсованим цирозом, які мали попередній досвід лікування та отримували лікування протягом 16 тижнів.¹⁴² Не було згенеровано дані щодо 12-тижневого лікування препаратами глекапревір та пібрентасвір пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які мали досвід попереднього лікування.

У дослідженні III фази EXPEDITION-8, 343 «наївних» пацієнта (95 з генотипом 1a, 136 з генотипом 1b, 26 з генотипом 2, 63 з генотипом 3, 13 з генотипом 4, 1 з генотипом 5 та 9 з генотипом 6) з компенсованим цирозом печінки (медіана оцінки за шкалою Fibroscan у 295 пацієнтів: 20,2 [16,4-26,6]) отримували лікування препаратами глекапревір/пібрентасвір протягом 8 тижнів. Серед них у 171 (50%) пацієнта кількість тромбоцитів становила $<150 \times 10^9/\text{л}$, а в 63 (18%) пацієнтів кількість тромбоцитів становила $<100 \times 10^9/\text{л}$. Загальний показник досягнення СВВ становив 98% (335/343). Показники досягнення СВВ12 за генотипами становили: 98% (226/231; без вірусологічної невдачі) для генотипу 1, 100% (26/26) для генотипу 2, 95% (60/63; 1 рецидив) для генотипу 3, 100% (13/13) для генотипу 4, 100% (1/1) для генотипу 5 і 100% (9/9) для генотипу 6.¹⁴⁷

У дослідженні III фази VOYAGE-2 взяли участь 160 пацієнтів з країн Азії з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), інфікованих ВГС генотипів 1-6 (генотип 1a: <1%; генотип 1b: 53%; генотип 2: 33%; генотип 3a: 4%; генотип 3b: 5%; генотип 4: <1%; генотип 6: 4%), які отримували комбінований препарат глекапревіру та пібрентасвіру у фіксованій дозі протягом 12 тижнів, за винятком пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 6, які отримували лікування протягом 16 тижнів.¹⁴⁴ Рівень досягнення СБВ12 становив 99% (159/160; 1 рецидив). Пацієнт, у якого стався рецидив, був з Китаю та був інфікований генотипом 3b.¹⁴⁴

Пацієнти з ко-інфекцією ВІЛ

У дослідження III фази EXPEDITION-2 було включено сто п'ятдесят три пацієнта з ко-інфекцією ВІЛ, в тому числі 16 (10%) з компенсованим цирозом печінки. 137 пацієнтів без цирозу (66 з генотипом 1a, 21 з генотипом 1b, 9 з генотипом 2, 22 з генотипом 3, 16 з генотипом 4 і 3 з генотипом 6) отримували глекапревір/пібрентасвір протягом 8 тижнів, тоді як 16 пацієнтів з цирозом (5 з генотипом 1a, 5 з генотипом 1b, 1 з генотипом 2, 4 з генотипом 3, 1 з генотипом 4) отримували терапію протягом 12 тижнів. Частка досягнення СБВ12 становила 98% (150/153; без вірусологічних невдач) серед 137 пацієнтів, які отримували лікування протягом 8 тижнів. В одного пацієнта з цирозом печінки, інфікованого генотипом 3, під час лікування спостерігалась вірусологічна невдача.¹²⁶

Зведений аналіз резистентності

В зведеному аналізі резистентності, отриманому в ході досліджень II та III фаз із застосуванням глекапревіру/пібрентасвіру, вірусологічна невдача спостерігалась у 22/2256 пацієнтів (1,0%), у тому числі у 2/889 (0,2%) інфікованих ВГС генотипу 1, 2/466 (0,4%) - генотипом 2, 18/643 (2,8%) - генотипом 3 та 0/258 - генотипами від 4 до 6.¹⁴⁸ Вища частота невдач терапії із застосуванням глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, була підтверджена в мета-аналізі, що включав 3302 пацієнти з 17 досліджень.¹⁴⁹ Серед 50 пацієнтів з вірусологічною невдачею 48% були інфіковані генотипом 3, а 44% мали ВГС генотипу 1. RAS були присутні у 44/50 пацієнтів (88%) до початку дослідження. Наявність RAS у NS5A, Y93H та A30K на початку терапії суттєво впливала на показники СБВ12 у пацієнтів, інфікованих генотипом 3; навпаки, наявність RAS у NS5A на початку лікування не впливала на показники СБВ12 у пацієнтів, інфікованих генотипом 1.¹⁴⁹

Дослідження в умовах реальної клінічної практики

Високі показники досягнення СБВ при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру були підтверджені у великій кількості досліджень в умовах реальної клінічної практики. Один із звітів містив дані про 16 реальних когорт, що включали 11101 дорослого пацієнта, кожен (кожна) з яких отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром протягом 8 або 12 тижнів. Загальний аналіз у вибірці пацієнтів, яким було призначено лікування (intent-to-treat), та модифікований аналіз у вибірці пацієнтів, яким було призначено лікування (mITT: за винятком невірусологічних невдач) показав, що рівні досягнення СБВ становили відповідно 97% (7808/ 8082 з 14 когорт) та 98% (5757/5863 з 12 когорт), при цьому частота вірусологічних невдач становила 2,4% (143/5863 пацієнта mITT).¹⁵⁰ Загальний аналіз досягнутого рівня СБВ12 у вибірці пацієнтів, яким було призначено лікування (intent-to-treat), та модифікований аналіз у вибірці пацієнтів, яким було призначено лікування (mITT: за винятком невірусологічних невдач) становив за генотипами,

відповідно: 95% (1609/1685 з 6 когорт) та 98% (2288/2335 з 5 когорт) для генотипу 1; 96% (361/375 з 6 когорт) та 98% (359/368 з 5 когорт) для генотипу 2; 95% (1032/1084 з 6 когорт) і 96% (651/679 з 7 когорт) для генотипу 3; і 99% (212/214 з 4 когорт) і 98% (194/197 з 3 когорт) для генотипу 4. Не було різниці в показниках СБВ12 залежно від наявності або відсутності цирозу (intent-to-treat: 98% та 97%; mITT: 98% та 98% відповідно), або від тривалості лікування 8 або 12 тижнів (intent-to-treat: 96% та 96%; mITT: 98% та 97% відповідно). У вибірці пацієнтів, яким було призначено лікування (mITT: за винятком невірусологічних невдач), СБВ12 було досягнуто у понад 99% (3267/3280 з 8 когорт) пацієнтів без цирозу печінки, які отримували лікування протягом 8 тижнів, та у 99% (295/298 з 7 когорт) пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які отримували лікування протягом 12 тижнів. Результати аналізу mITT для груп населення, які, згідно наявних даних, "важче піддаються лікуванню", становили 98% для пацієнтів з фіброзом печінки F3 (180/183 з 4-х когорт), 96% у пацієнтів, які зловживають алкоголем або мають алкогольну залежність (111/115 з 2-х когорт), 99% у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 4 або 5 стадії (58/59 з 2-х когорт), 97% у пацієнтів, які вживають наркотики або перебувають на замісній підтримувальній терапії (227/233 з 3 когорт), 98% у пацієнтів з психіатричними розладами (103/105 з 2 когорт) та 98% у пацієнтів, які застосовують інгібітори протонної помпи (179/183 з 3 когорт).¹⁵⁰

Пацієнти, інфіковані підтипами ВГС, природньо резистентними до інгібіторів NS5A

Існує мало даних щодо ефективності комбінованого препарату глекапревіру та пібрентасвіру у фіксованій дозі у пацієнтів з "рідкісними" підтипами ВГС, що мають природню резистентність до інгібіторів NS5A. Пібрентасвір має вищий бар'єр резистентності, ніж інші інгібітори NS5A, в порівнянні з деякими RAS у NS5A, притаманними геному цих вірусів.^{114,115,135} З 24 пацієнтів, у яких не вдалося досягти СБВ після курсу глекапревіру/пібрентасвіру, направлених до Французького національного референс-центру з вірусних гепатитів В, С і D для визначення субтипу та аналізу резистентності (глекапревір/пібрентасвір почали застосовувати у Франції нещодавно, в порівнянні з комбінацією софосбувір/велпатасвір, що принаймні частково пояснює невелику кількість випадків, що спостерігалися до цього часу), 1 був інфікований субтипом не-1a/1b (non-1a/1b) генотипу 1, 2 - субтипом не-2a/2c (non-2a/2c), 6 - підтипом не-4a/4d (non-4a/4d) і 1 - субтипом не-6a (non-6a) (Slim Fourati та Jean-Michel Pawlotsky, особисте повідомлення для групи експертів). Серед 20 пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3b, включених в дослідження III фази VOYAGE-1 і VOYAGE-2 (пацієнти з Азії), у 6 пацієнтів (30%) спостерігалася вірусологічна невдача (із загальної кількості 9 з вірусологічною невдачею серед 522 пацієнтів, які отримували лікування глекапревіром і пібрентасвіром).¹⁴⁴

Гразопревір/елбасвір для генотипу 1b

У дослідженні III фази C-EDGE-TN у «наївних» пацієнтів, інфікованих генотипом 1b, які приймали гразопревір та елбасвір протягом 12 тижнів, показник досягнення СБВ12 становив 98% (129/131; 1 рецидив).¹⁵¹ У випробуванні C-CORAL, що проводилося в Росії та Азіатсько-Тихоокеанському регіоні, показник досягнення СБВ12 становив 98% при застосуванні тієї ж схеми лікування (382/389; 5 рецидивів).¹⁵² У пацієнтів з попереднім досвідом лікування, включених у дослідження III фази C-EDGE-TE, в якому приблизно третина пацієнтів мала компенсований цироз, показник досягнення СБВ12 у пацієнтів з генотипом 1b становив 100% (34/34) після 12 тижнів прийому гразопревіру/елбасвіру.¹⁵³ Зведений аналіз усіх досліджень II та III фаз показав рівень досягнення СБВ 97% (1040/1070; 15 рецидивів та 15 невірусологічних невдач) серед пацієнтів, інфікованих генотипом 1b, які отримували цю схему лікування протягом 12 тижнів.⁴⁷

У відкритому дослідженні C-EDGE-COINFECTION показник досягнення СВВ12 становив 95% (42/44) серед «наївних» пацієнтів з генотипом 1b, ко-інфікованих ВІЛ, з компенсованим цирозом печінки або без нього, які отримували лікування гразопрівіром та елбасвіром протягом 12 тижнів.¹⁵⁴

У дослідженні STREAGER серед «наївних» пацієнтів інфікованих ВГС генотипу 1b з фіброзом F0-F2 (за винятком пацієнтів з вираженим фіброзом або цирозом), які отримували гразопрівір/елбасвір протягом 8 тижнів, показник досягнення СВВ12 становив 97% (109/112; 3 рецидиви), а показник досягнення СВВ24 становив 95% (106/111; 5 рецидивів).¹⁵⁵ У дослідженні EGALITE (пацієнти з Китаю) 8 тижнів і 12 тижнів лікування дали показники СВВ12 відповідно 88% (36/41, 4 рецидиви) і 100% (41/41) у «наївних» пацієнтів інфікованих ВГС генотипу 1b з помірним фіброзом.¹⁵⁶

Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір для генотипу 3a

Пацієнти, інфіковані ВГС генотипу 3, отримували лікування софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром у 2 дослідженнях III фази: POLARIS-2 та POLARIS-3. У дослідженні POLARIS-2, в якому брали участь приблизно три чверті «наївних» пацієнтів, чверть пацієнтів з досвідом лікування і приблизно 20% пацієнтів з цирозом, рівень досягнення СВВ12 становив 99% (91/92; без вірусологічної невдачі) після 8 тижнів прийому комбінованого препарату софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру у пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 3.³⁶ У дослідженні POLARIS-3, після 8 тижнів прийому комбінованого препарату софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру рівень досягнення СВВ12 становив 96% (106/110; 2 рецидиви) серед пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, як «наївних», так і з досвідом лікування.³⁶ У цих дослідженнях III фази не було отримано даних щодо 12-тижневої терапії.

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів без цирозу печінки та у пацієнтів з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю)

Загальні принципи лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів без цирозу печінки та з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю)

Завдяки своїй вірусологічній ефективності, простоті застосування, безпеці та переносимості, безінтерферонові, безрибавіринові, пангенотипні схеми терапії на основі ПППД (що включають софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір) є рекомендованими схемами лікування для ВГС-інфікованих пацієнтів без цирозу печінки та з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), включаючи "наївних" пацієнтів (які визначаються як пацієнти, які ніколи не отримували лікування від ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (які визначаються як пацієнти, які раніше отримували лікування із застосуванням пегільованого інтерферону-α та рибавіріну; пегільованого інтерферону-α, рибавіріну та софосбувіру; або софосбувіру та рибавіріну).

Показання однакові для пацієнтів з моноінфекцією ВГС та тих, які мають ко-інфекцію ВІЛ. Однак, для останніх може знадобитися зміна схеми лікування або корекція дози через взаємодію між препаратами (див. вищенаведену інформацію та таблицю 4А).

Генеричні препарати та їх комбінації, вироблені компаніями за ліцензією Патентного фонду ЮНІТЕЙД та прекваліфіковані ВООЗ та/або іншими регуляторними органами, демонструють результати, подібні до оригінальних сполук, з аналогічною безпекою та переносимістю.¹⁵⁷⁻¹⁶⁷

Група експертів визнає неоднорідність доходів на душу населення та систем медичного страхування в Європі та інших регіонах та відповідні обмеження, що обумовлюють необхідність продовження застосування схем лікування, що були описані у попередніх версіях цих рекомендацій, але які більше не рекомендовані для застосування. В умовах, коли жодна із запропонованих у цьому документі безінтерферонових та безрибавіринових схем лікування не доступні, схеми лікування що були запропоновані в попередніх версіях цих рекомендацій залишаються прийнятними для пацієнтів, які ймовірно відреагують на ці схеми лікування, доки нові ПППД не стануть фізично та/або фінансово доступними; див. попередні Рекомендації щодо лікування гепатиту С Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL).¹²⁰

Рекомендації

- Завдяки своїй вірусологічній ефективності, простоті застосування, безпеці та переносимості, безінтерферонові, безрибавіринові, пангенотипні схеми на основі ПППД є рекомендованими схемами лікування для ВГС-інфікованих пацієнтів без цирозу печінки або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), включаючи "наївних" пацієнтів (які визначаються як пацієнти, які ніколи не отримували лікування від ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (які визначаються як пацієнти, які раніше отримували лікування із застосуванням пегільованого інтерферону- α та рибавіриу; пегільованого інтерферону- α , рибавірину та софосбувіру; або софосбувіру та рибавірину). (A1).
- Рекомендовано застосовувати наступні пангенотипні схеми лікування пацієнтів, інфікованих ВГС, відповідно до наведених нижче рекомендацій (A1):
 - комбінований препарат з фіксованою дозою (софосбувіру (400 мг) та велпатасвіру (100 мг)) в одній таблетці, що приймається один раз на день;
 - комбінований препарат з фіксованою дозою (глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг)) у кількості 3 таблеток (одна таблетка містить 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру), які приймають разом один раз на день під час їжі;
 - комбінований препарат з фіксованою дозою (софосбувіру (400 мг), велпатасвіру (100 мг) та воксилапревіру (100 мг)) в одній таблетці, яку приймають один раз на день під час їжі.
 - Непангенотипний комбінований препарат з фіксованою дозою (гразопревіру (100 мг) та елбасвіру (50 мг)) в одній таблетці, яку приймають один раз на день, також може застосовуватись для лікування пацієнтів з ВГС генотипу 1b (A1).
 - У пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ слід застосовувати такі ж безінтерферонові та безрибавіринові схеми лікування, як і у пацієнтів без ВІЛ-інфекції, оскільки вірусологічні результати терапії є ідентичними (A1).
 - У пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ слід змінювати схему лікування або коригувати дозу у разі можливої взаємодії призначених препаратів з антиретровірусними препаратами (A1).
 - В умовах, коли жодна із запропонованих у цьому документі безінтерферонових та безрибавіринових схем лікування не доступна, схеми лікування, що були запропоновані в попередніх версіях цих рекомендацій, залишаються прийнятними для пацієнтів, які ймовірно відреагують на ці схеми лікування, доки нові ПППД не стануть фізично та фінансово доступними (A1).
 - Генеричні препарати можна використовувати за умови, якщо постачальник гарантує дотримання та контроль стандартів якості препаратів (A1).
 - У країнах з низьким та середнім рівнем доходу, де безрибавіринові схеми, рекомендовані в цьому документі, фізично та/або фінансово недоступні, пангенотипна комбінація генеричного софосбувіру та генеричного даклатасвіру

безпечна, високоєфективна та доступна. Цю комбінацію слід застосовувати відповідно до рекомендацій EASL щодо лікування гепатиту С 2016 року (A1).

- У пацієнтів з вираженим фіброзом (F3) або компенсованим (клас А за шкалою Чайлд-П'ю) цирозом печінки (F4), необхідно забезпечити нагляд після досягнення СВВ для можливого діагностування ГЦК та направлення на лікування ГЦК, якщо воно доступне (A1).

Спрощене лікування хронічного гепатиту С без генотипування/субтипуювання за допомогою пангенотипних схем лікування у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю).

Покращення доступу до терапії ВГС стало пріоритетом у всьому світі. Досі існує багато перешкод, які заважають досягненню максимально позитивного ефекту від лікування ВГС, це, зокрема, кількість інфікованих осіб, вартість діагностичних тестів, обсяг інформації, необхідної для прийняття рішень щодо лікування, та відносна складність стратегій лікування в залежності від генотипу. Таким чином, у випадках, коли визначення генотипу/субтипу ВГС фізично та/або фінансово недоступне, або ж воно обмежує доступ до терапії ВГС, слід використовувати спрощене лікування без визначення генотипу та субтипу ВГС для полегшення каскаду лікування. Групи населення, які історично менш охоплені послугами системи охорони здоров'я, такі як ЛВІН, ув'язнені, люди без визначеного місця проживання, мігранти, мешканці сільських громад з обмеженим доступом до медичної допомоги, пацієнти з психічними розладами або з розладами, що пов'язані з вживанням психоактивних речовин (ПАР), ЧСЧ, секс-працівники (СП) та представники автохтонного населення - це ті групи, які отримують більше переваги від доступу до спрощеної схеми лікування.

Єдиною інформацією, необхідною для початку лікування із застосуванням софосбувіру/велпатасвіру або глікапревіру/пібрентасвіру пацієнтів без цирозу печінки або з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), включаючи «наївних» пацієнтів або тих, хто мав досвід лікування (як визначено вище), є наявність реплікації ВГС (за результатами тестування РНК ВГС або корового антигену ВГС, як описано вище) та інформації щодо можливої взаємодії між лікарськими засобами. Наявність вираженого фіброзу (F3) або цирозу (F4) необхідно перевірити до початку лікування, оскільки це визначатиме тривалість лікування (8 або 12 тижнів) при певних генотипах ВГС та схемах лікування, а також те, чи потребує пацієнт спостереження після лікування з метою виявлення ГЦК, за умови, що лікування ГЦК доступне. Для цього можна використовувати прості неінвазивні методи оцінки, а саме, визначення індексу FIB-4 або APRI (див. Таблицю 3). Якщо така інформація недоступна, рекомендується універсальна тривалість лікування протягом 12 тижнів, незалежно від схеми лікування, яка застосовується. У пацієнтів з ВГС генотипу 3 та компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю) частота досягнення СВВ12 може бути нижчою, ніж в інших пацієнтів, але існують ефективні стратегії повторного лікування осіб з вірусологічною невдачею.

Зведені спрощені рекомендації щодо лікування наведені в [Таблиці 6А](#).

Рекомендації

- Спрощене, без визначення генотипу/субтипу, пангенотипне лікування ВГС повинно використовуватися для покращення доступу до лікування ВГС та підвищення загального рівня виживності від інфекції в будь-яких умовах, де визначення генотипу та субтипу

- фізично та/або фінансово недоступне, або ж воно обмежує доступ до терапії ВГС (A1).
- Обстеження до початку лікування може обмежуватися підтвердженням наявності віремії ВГС (наявність РНК ВГС або корового антигену ВГС) та визначенням наявності або відсутності цирозу печінки неінвазивним методом (A1).
 - Слід ретельно перевіряти можливі взаємодії між лікарськими засобами та, за необхідності, змінювати дозу (A1). «Найвних» пацієнтів без цирозу печінки або з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю) та пацієнтів з досвідом лікування без цирозу печінки слід лікувати без визначення генотипу/субтипу із застосуванням: (i) комбінованого препарату софосбувіру та велпатасвіру з фіксованою дозою протягом 12 тижнів або (ii) комбінованого препарату глекапревіру та пібрентасвіру з фіксованою дозою протягом 8 тижнів (B1).
 - Пацієнтів з досвідом лікування з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю) слід лікувати без визначення генотипу/субтипу за допомогою однієї з наступних схем: (i) комбінованого препарату софосбувіру та велпатасвіру з фіксованою дозою протягом 12 тижнів або (ii) комбінованого препарату глекапревіру та пібрентасвіру з фіксованою дозою протягом 12 тижнів (B1).
 - Враховуючи, що висока частка пацієнтів, які досягають СВВ12, очікується у всіх групах пацієнтів за умови дотримання ними режиму лікування, тестування на СВВ можна не проводити (за винятком пацієнтів з високими поведінковими ризиками та ризиками повторного інфікування, яким необхідно проводити тестування на СВВ через 12 тижнів після закінчення лікування та, за можливості, щороку після цього) (B1).

Лікування хронічного гепатиту С відповідно до генотипу/субтипу у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю).

В умовах, коли визначення генотипу та субтипу ВГС є фізично та фінансово доступним і не обмежує доступ до медичної допомоги, ця інформація залишається корисною для оптимізації результатів лікування ВГС. Виявлення пацієнтів з генотипом 3а з компенсованим цирозом дає можливість застосування посиленого лікування, тоді як виявлення пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1b, дозволяє лікувати дешевшим непангенотипним комбінованим препаратом гразопревіру та елбасвіру.

Комбінований препарат софосбувіру та велпатасвіру без рибавіріну є субоптимальним для пацієнтів з компенсованим цирозом, інфікованих ВГС генотипу 3а, який є носієм Y93H RAS в ділянці NS5A вірусного геному. Клінічні дані підтверджуються дослідженнями резистентності *in vitro* в культурі клітин, які вказують на середній рівень резистентності до велпатасвіру, що спричинена тільки Y93H RAS, і високий рівень резистентності, коли Y93H поєднується з іншими NS5A RAS, зокрема в позиції L31.¹³⁵ Ці дані отримані в дослідженнях *in vitro* були підтверджені в клінічних звітах, як детально описано вище.^{36,128,131,134} Таким чином, якщо обрано варіант лікування з застосуванням комбінованого препарату софосбувіру/велпатасвіру, пацієнти, інфіковані ВГС генотипу 3а, з компенсованим цирозом повинні отримувати лікування за однією з наступних схем лікування: або протягом 12 тижнів приймати комбінований препарат софосбувіру/велпатасвіру плюс рибавірін з урахуванням маси тіла (1000 мг рибавіріну для пацієнтів з масою тіла <75 кг або 1200 мг рибавіріну для пацієнтів з масою тіла ≥75 кг), або протягом 12 тижнів приймати комбінований препарат з фіксованою дозою, який містить три діючі речовини (софосбувір, велпатасвір та воксилапревір). Якщо тестування на резистентність до NS5A доступне та проведене, лише тим пацієнтам, які мають у своєму геномі Y93H RAS, слід призначати лікування за однією з

наступних схем лікування: або протягом 12 тижнів приймати комбінований препарат софосбувіру/велпатасвіру плюс рибавірин з урахуванням маси тіла (1000 мг рибавіріну для пацієнтів з масою тіла <75 кг або 1200 мг рибавіріну для пацієнтів з масою тіла ≥75 кг), або протягом 12 тижнів приймати комбінований препарат з фіксованою дозою, який містить три діючі речовини (софосбувір, велпатасвір та воксилапневір), тоді як пацієнтів без Y93H у геномі можна лікувати протягом 12 тижнів із застосуванням лише комбінованого препарату софосбувіру/велпатасвіру.

Невелику кількість пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3а з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), які приймали комбінований препарат з фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіру (див. вище), було включено в клінічні дослідження. Досі не з'ясовано, чи 16-тижневий курс лікування є кращим за 12-тижневий у пацієнтів, які мають попередній досвід лікування¹⁴², а дані досліджень в умовах реальної клінічної практики були непереконливі. У дослідженні ІІІ фази EXPEDITION-8 ефективність 8-тижневої схеми лікування у «наївних» пацієнтів з ВГС генотипу 3а та цирозом печінки підтверджується включенням групи, яка налічувала лише 63 пацієнти, в якій спостерігався 1 рецидив після лікування.¹⁴⁷ У дослідженні в умовах реальної клінічної практики за участю 11101 дорослого пацієнта, які отримували глекапревір/пібрентасвір протягом 8 або 12 тижнів, модифікований аналіз у вибірці пацієнтів, яким було призначено лікування, показав, що рівень досягнення СВВ12 був нижчим у 679 пацієнтів, інфікованих генотипом 3 (95,8%), ніж у 2900 пацієнтів, інфікованих генотипами 1, 2 і 4 (97,6-98,5%), але прогностичні фактори вірусологічної невдачі не виявлено.¹⁵⁰ Таким чином, рекомендації щодо тривалості лікування пацієнтів з ВГС генотипу 3а та компенсованим цирозом ґрунтуються на доказах помірної якості. Незалежно від генотипу ВГС, ще належить визначити, чи достатньо 8 тижнів лікування із застосуванням глекапревіру/пібрентасвіру у «наївних» пацієнтів з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю) та ознаками портальної гіпертензії, тобто жорсткістю печінки >20 кПа при кількості тромбоцитів <150×10⁹/л (за класифікацією Бавено VI).

Після лікування за допомогою комбінованого препарату з фіксованою дозою grazoprevir/velpatasvir частка пацієнтів інфікованих генотипом 1b які досягли СВВ12 була високою, але 8 тижнів виявляється субоптимальним терміном для лікування «наївних» пацієнтів з фіброзом F0-F2.^{155,156} Таким чином, 12 тижнів – це рекомендована тривалість лікування із застосуванням цього комбінованого препарату, незалежно від стадії фіброзу.

В умовах, коли аналіз секвенування ділянки NS5A за допомогою популяційного секвенування або глибокого секвенування (поріг 15%) є фізично та фінансово доступним, його слід проводити у пацієнтів, які народилися в країнах Африки на південь від Сахари, Китаї або Південно-Східній Азії, з метою: (і) виявлення рідкісних підтипів ВГС, які не виявляються за допомогою лінійного зонд-аналізу (олігонуклеотидними зондами) (визначаються як генотип 1 не-1a/1b (non-1a/1b), генотип 2 не-2a/2b (non-2a/2b), генотип 3 не-3a (non-3a), генотип 4 не-4a/4d (non-4a/4d) та субтипи генотипів 5-8) за допомогою філогенетичного аналізу отриманих послідовностей, та (іі) складання характеристики профілю NS5A RAS для виявлення пацієнтів, що є носіями вірусів, природньо стійких до інгібіторів NS5A. За відсутності даних клінічних досліджень або даних реальної клінічної практики, пацієнтів, інфікованих субтипами 1l, 4r, 3b, 3g, 6u та 6v, а також пацієнтів, інфікованих іншими рідкісними субтипами, що мають ≥1 RAS(s), які, згідно даних, стійкі до інгібіторів NS5A (див. нижче), слід призначати лікування із застосуванням комбінованого препарату з фіксованою дозою софосбувіру, велпатасвіру та воксилапневіру (препарат першої лінії), до отримання даних щодо застосування подвійних пангенотипних схем лікування.

Рекомендації щодо лікування залежно від генотипу/підтипу наведені в Таблиці 6В.

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з декомпensoваним цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю) з показанням або без показань до трансплантації печінки.

Загальні принципи лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з декомпensoваним цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю) або з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю А) з попередніми епізодами декомпенсації.

Пангенотипні безінтерферонові схеми лікування на основі ПППД найбільш прийнятні для пацієнтів з декомпensoваним цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю). Однак застосування інгібіторів протеази протипоказане пацієнтам з декомпensoваним цирозом або з попередніми епізодами декомпенсації через суттєво сильніший вплив препарату та ризик токсичності.¹⁷² Таким чином, комбінований препарат софосбувіру та велпатасвіру з фіксованою дозою є терапією вибору для пацієнтів з декомпensoваним (клас В або С за Чайлд-П'ю В) або компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю А) цирозом печінки з попередніми епізодами декомпенсації.

У дослідженні ASTRAL-4 пацієнти з декомпensoваним цирозом печінки (клас В за Чайлд-П'ю), інфіковані ВГС генотипів 1-4, були рандомізовано розподілені в групи для отримання таких схем лікування: комбінованого препарату софосбувіру та велпатасвіру з фіксованою дозою протягом 12 тижнів без рибавіріну, протягом 12 тижнів з рибавірином дозованим з урахуванням маси тіла, або протягом 24 тижнів без рибавіріну.¹⁷³ Частки досягнення СВВ12 при застосуванні цих 3 схем лікування становили, відповідно: 88% (44/50), 94% (51/54) та 93% (51/55) серед пацієнтів з ВГС генотипу 1a; 89% (16/18), 100% (14/14) та 87% (14/16) серед пацієнтів з ВГС генотипу 1b; 100% (4/4), 100% (4/4) та 75% (3/4) серед пацієнтів з ВГС генотипу 2; 50% (7/14), 85% (11/13) та 50% (6/12) серед пацієнтів з ВГС генотипу 3; та 100% (4/4), 100% (2/2) та 100% (2/2) серед пацієнтів з ВГС генотипу 4. У дослідження не було включено жодної групи, яка отримувала комбінований препарат софосбувіру, велпатасвіру та рибавіріну протягом 24 тижнів.¹⁷³ Перевага додавання рибавіріну до терапії на основі ПППД була підтверджена у пацієнтів з декомпensoваним цирозом печінки в когортному дослідженні хронічних гепатитів (США).¹⁷⁴

Лікування пацієнтів з декомпensoваним цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю) з показаннями або без показань до трансплантації печінки.

Основною метою терапії ВГС у пацієнтів з декомпensoваним цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю В), які не включені до списків очікування на трансплантацію, є досягнення покращення функції печінки та виживання. Кілька досліджень із застосуванням комбінованих ПППД, що містили софосбувір та інгібітор NS5A, продемонстрували високі рівні досягнення СВВ, що були еквівалентними у пацієнтів з цирозом класу В і С за шкалою Чайлд-П'ю, у осіб з декомпensoваним цирозом, а також продемонстрували сприятливий вплив елімінації вірусу на функцію печінки зі значним покращенням показників білірубіну, альбуміну та протромбінового часу (Міжнародне нормалізоване відношення) і, як наслідок, покращення показників в моделі для оцінки термінальної стадії захворювання печінки (MELD) та за шкалою Чайлд-П'ю у пацієнтів, які складали від третини до половини загальної кількості.^{173,175 -178} Подібні результати були отримані в дослідженнях в умовах реальної клінічної практики.¹⁷⁹⁻¹⁸⁴ Пацієнти з цирозом класу В за Чайлд-П'ю мали більше переваг від елімінації вірусу з точки зору виживання без несприятливих подій протягом 15 місяців, ніж пацієнти з цирозом класу С за Чайлд-П'ю.¹⁷⁹

Лікування ВГС-інфекції до трансплантації у пацієнтів, які очікують на пересадку печінки, має 2 взаємопов'язані цілі: запобігання інфікуванню печінкового трансплантата після трансплантації та стабілізація або покращення функції печінки до трансплантації. У деяких регіонах лікування ВГС-інфекції збільшує доступ до маргінальних трансплантатів, які можуть бути недоступними для пацієнтів з поточною ВГС-інфекцією. Профілактика інфекції печінкового трансплантата суттєво полегшує посттрансплантаційне лікування. Покращення функції печінки є показанням до виключення деяких пацієнтів зі списку очікування.¹⁸⁵ Однак, за винятком використання трансплантатів від живих донорів, настання часу можливої трансплантації непередбачуване та може змінюватись, тому пацієнт може отримати трансплантат до елімінації вірусу. Крім того, у разі виключення зі списку очікування, пацієнт матиме хвору печінку з ризиком розвитку подальшої декомпенсації, виникнення ГЦК і смерті, потенційно втративши можливість вилікувати захворювання печінки та інфекцію, оскільки ВГС-інфекцію можливо вилікувати за допомогою терапії у переважної більшості пацієнтів після трансплантації.

У кількох дослідженнях оцінювали, чи призведе до виключення пацієнтів зі списку очікування на трансплантацію той факт, що вони досягли СВВ до того часу, як буде проведено трансплантацію печінки. У багатоцентровому європейському дослідженні в умовах реальної клінічної практики, медіана тривалості якого становила 34,9 місяців (IQR (міжквартильний діапазон) 29,0-39,5 місяців), спостерігали за 142 пацієнтами, які отримували безінтерферонову терапію на основі ПППД та були включені до списку очікування на трансплантацію; 7 пацієнтів з цього списку померли, 49% пацієнтів (69/142) була проведена трансплантація, а 31% пацієнтів (44/142) виключили зі списку очікування. Тринадцять пацієнтів все ще залишалися в списку очікування, а 9 були виключені з нього з причин, не пов'язаних з клінічним покращенням. Чотирьох пацієнтів, яких було виключено зі списку, повторно включили до нього через ГЦК в 1 випадку та асцит у 3 випадках.¹⁸⁶ У французькому когортному дослідженні, в якому брали участь 18 центрів трансплантації із медіаною спостереження 68 тижнів (діапазон: 12-95 тижнів), 18% пацієнтів (14/77) були виключені зі списку очікування, а у 16% пацієнтів (12/77) покращився стан.¹⁸⁰ В аналогічному іспанському дослідженні 24% (29/122) пацієнти були виключені зі списку очікування після терапії на основі ПППД. Жодного пацієнта з вихідним балом за шкалою MELD >20 не було виключено зі списку очікування.¹⁸⁷ Ретроспективний аналіз даних 4 досліджень щодо впливу терапії на основі софосбувіру на пацієнтів з декомпенованим цирозом печінки (502 з цирозом класу В за Чайлд-П'ю і 120 з цирозом класу С за Чайлд-П'ю) виявив 5 вихідних факторів, що пов'язані зі зниженням класу за Чайлд-П'ю до А (компенсований цироз), до яких належить індекс маси тіла, енцефалопатія, асцит, а також рівні АЛТ та альбуміну в сироватці крові пацієнта.¹⁸⁸

У дослідженні ASTRAL-4 серед пацієнтів з вихідним балом за шкалою MELD <15, які приймали софосбувір та велпатасвір з рибавірином або без нього, 51% (114/223) мали покращення балу MELD через 12 тижнів після завершення лікування, 22% (49/223) не мали змін балу за шкалою MELD, а 27% (60/223) мали погіршення балу за шкалою MELD. Серед пацієнтів, які мали вихідний бал за шкалою MELD ≥ 15 , у 81% (22/27) бал за шкалою MELD покращився, у 11% (3/27) показник MELD не змінився, а у 7% (2/27) бал за шкалою MELD погіршився.¹⁷³ У цих дослідженнях медіана покращення балу за шкалою MELD становила 2 бали (діапазон: 1-17), але це не завжди супроводжувалося клінічним покращенням. Практично відсутні дані про пацієнтів на останніх стадіях захворювання (оцінка за шкалою Чайлд-П'ю >12 балів або за шкалою MELD >20 балів), які були виключені з досліджень. Дані довгострокового клінічного спостереження відсутні.

Загалом, слід ретельно зважувати короткотривалі переваги такого лікування з відповідними ризиками смертності серед пацієнтів у списку очікування та ймовірністю проведення трансплантації. Американське дослідження, що поєднувало реальні дані та дані моделювання, показало, що лікування ВГС до, а не після трансплантації печінки збільшує тривалість життя лише у пацієнтів з балом за шкалою MELD ≤ 23 -27, залежно від регіону згідно Об'єднаної мережі трансплантації органів (United Network for Organ Sharing). Результати моделювання продемонстрували, що, якщо бал за шкалою MELD складає більше 20, очікувана тривалість життя при лікуванні перед проведенням трансплантації печінки завжди була меншою за 1 рік, що свідчить на користь трансплантації у осіб з дуже важким перебігом хвороби перед початком лікування ВГС.¹⁸⁹ Крім того, лікування перед проведенням трансплантації печінки виявилось економічно обґрунтованим для пацієнтів без ГЦК з балом за шкалою MELD ≤ 20 , тоді як противірусна терапія після трансплантації печінки була економічно обґрунтованою для пацієнтів з балом за шкалою MELD > 20 .¹⁹⁰

Лікування гепатиту С у реципієнтів трансплантатів паренхіматозних органів (включаючи печінку).

Лікування гепатиту С у ВГС-позитивних реципієнтів трансплантатів печінки з рецидивом ВГС після трансплантації.

Рецидиви ВГС-інфекції часто зустрічаються у пацієнтів з виявленою РНК ВГС на момент трансплантації печінки.¹⁹¹ Перебіг захворювання печінки, пов'язаного з ВГС, прискорюється у реципієнтів трансплантатів печінки, приблизно у третини з яких розвивається цироз протягом 5 років після трансплантації за відсутності противірусного лікування.¹⁹²⁻¹⁹⁵ Загалом, у ВГС-інфікованих реципієнтів показник виживання трансплантату на 30% нижчий порівняно з неінфікованими, що пов'язано з рецидивами ВГС, а також з позапечінковими проявами ВГС-інфекції, проблемами ведення пацієнтів та ускладненнями, що пов'язані з імуносупресією.

Вилікування ВГС-інфекції після трансплантації печінки значно покращило виживання після трансплантації.^{196,197} Пацієнти з фіброзуючим холестатичним гепатитом і пацієнти з помірним або вираженим фіброзом або портальною гіпертензією через 1 рік після трансплантації мають високий ризик втрати трансплантата і потребують термінової противірусної терапії.^{198,199}

Реципієнти трансплантатів печінки з рецидивом ВГС отримували лікування комбінованим препаратом софосбувіру та велпатасвіру з фіксованою дозою протягом 12 тижнів без рибавіріну. Загальний показник частоти досягнення СВВ12 склав 96% (76/79; 2 рецидиви). Один пацієнт з 15 з генотипом 1a та 1 пацієнт з 35 з генотипом 3 мали рецидиви.²⁰⁰ Не очікується клінічно значущих лікарських взаємодій між цим комбінованим препаратом та поширеними імуносупресивними препаратами, що призначаються після трансплантації печінки, такими як такролімус, циклоспорин, кортикостероїди, мофетилу мікофенолат або еверолімус (див. взаємодію між лікарськими засобами вище). Рибавірін слід додавати до софосбувіру/велпатасвіру у разі декомпенсованого цирозу печінки.

У дослідженні MAGELLAN-2 80 реципієнтів трансплантата печінки без цирозу трансплантата, які перебували на стабільній імуносупресивній терапії, отримували лікування комбінованим препаратом глекапревіру та пібрентасвіру з фіксованою дозою протягом 3 місяців і більше після трансплантації. Преднізон/преднізолон було дозволено застосовувати у дозі ≤ 10 мг/на день, а циклоспорин А - у дозі ≤ 100 мг/на день на момент скринінгу. Всі пацієнти, окрім 1, досягли СВВ12.²⁰¹ Через можливу взаємодію між інгібітором протеази глекапревіром та імуносупресантами,

необхідно поводити ретельний нагляд з метою можливої корекції дози препаратів в разі такої необхідності. Оскільки прийом інгібіторів протеази протипоказаний пацієнтам з декомпенсованим цирозом, глекапревір/пібрентасвір не слід застосовувати для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом після трансплантації печінки.

Лікування гепатиту С у ВГС-позитивних реципієнтів трансплантатів паренхіматозних органів (окрім печінки)

Інфекція ВГС у реципієнтів ниркового трансплантата може бути пов'язана з прискореним розвитком фіброзу печінки. У більшості когорт пацієнтів з трансплантованою ниркою спостерігалось, що наявність ВГС-інфекції пов'язана з низькими показниками виживання ниркового трансплантата та пацієнта, особливо у пацієнтів з цирозом печінки. Погіршення виживання трансплантата опосередковано свідчить про підвищений рівень смертності пацієнтів. Крім того, деякі специфічні причини, пов'язані з ВГС, такі як гломерулонефрит і підвищений ризик розвитку діабету, впливають на результат трансплантації. Позитивний результат аналізу на ВГС асоціюється з підвищеною смертністю від усіх причин і смертністю, пов'язаною з хворобами печінки, хоча серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смертності пацієнтів.²⁰² Оскільки цироз печінки є важливим прогностичним фактором низького рівня виживання після трансплантації нирки, доцільно оцінювати стадію фіброзу печінки у всіх ВГС-позитивних кандидатів на пересадку нирки.¹⁸⁵ Для пацієнтів зі встановленим цирозом печінки та портальною гіпертензією, у яких противірусне лікування ВГС було неефективним (або яким не підходить таке лікування), слід розглянути можливість комбінованої трансплантації печінки та нирок.²⁰³

Згідно даних звітів, 97% (406/418) реципієнтів ниркових трансплантатів, які отримували терапію на основі ПППД, в більшості випадків із застосуванням схем на основі софосбувіру, успішно вилікувалися від ВГС.²⁰⁴ У дослідженні MAGELLAN-2 100% (20/20) реципієнтів ниркових трансплантатів досягли СВВ12 через 12 тижнів прийому комбінованого препарату глекапревіру та пібрентасвіру з фіксованою дозою. Кілька пацієнтів потребували корекції дозування імуносупресантів під час терапії.²⁰¹

Дані щодо інфекції ВГС після трансплантації серця є нечисленними та суперечливими, а дослідження показують незмінний або низький рівень виживання пацієнтів, інфікованих ВГС. Хоча досвід застосування ПППД в таких умовах обмежений, лікування на основі софосбувіру було безпечним та ефективним у 12 пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС.¹⁶⁴ Досвід лікування реципієнтів легеневих трансплантатів також обмежений, але схеми на основі софосбувіру виявилися безпечними та ефективними в окремих клінічних випадках.²⁰⁵ Відсутні дані про вплив ВГС-інфекції та її лікування після трансплантації підшлункової залози або тонкого кишківника.

Досвід, накопичений у лікуванні реципієнтів трансплантатів печінки, свідчить про те, що реципієнтів паренхіматозних органів можна лікувати з очікуванням високої частки досягнення СВВ і прийнятного рівня безпечності. Комбінований препарат софосбувіру та велпатасвіру є оптимальним препаратом вибору, оскільки не потребує корекції дози імуносупресивних препаратів. Також можна застосовувати комбінований препарат глекапревіру та пібрентасвіру з фіксованою дозою протягом 12 тижнів, але необхідно коригувати дозування імуносупресивних препаратів згідно показань під час та після закінчення лікування.

Лікування гепатиту С у ВГС-негативних реципієнтів ВГС-позитивного донорського органу

Існує дуже велика невідповідність між кількістю пацієнтів, які потребують трансплантації органів, та кількістю потенційних донорів. У деяких європейських країнах рівень смертності в черзі на ортотопічну трансплантацію печінки становить від 15% до 30%.²⁰⁶ Таким чином, дозвіл використання органів для трансплантації, взятих у донорів, які мають позитивний результат аналізу на антитіла до ВГС, у тому числі з позитивним результатом аналізу на РНК ВГС, збільшує доступ до трансплантації органів і є економічно обґрунтованим.²⁰⁷

Кількість донорів з позитивними результатами аналізу на антитіла до ВГС, які мають негативний результат аналізу на РНК ВГС, може суттєво зрости з появою вискоєфективної противірусної терапії на основі ПППД. Повідомлялося про рідкісні випадки передачі вірусу після трансплантації печінки від донорів, які мали позитивний результат аналізу на антитіла до ВГС та негативний результат аналізу на РНК ВГС, можливо, через наявність гострої інфекції в період "вікна".^{206,208}

На противагу цьому, існує дуже високий ризик передачі ВГС реципієнтам трансплантатів паренхіматозних органів від донорів які мають позитивний результат аналізу на РНК ВГС. Після трансплантаційне лікування на основі ПППД від ВГС дає дуже високі показники досягнення СВВ у цих пацієнтів. Однак трансплантація паренхіматозних органів від донорів, які інфіковані ВГС, неінфікованим реципієнтам була ускладнена гострою інфекцією ВГС у кількох пацієнтів, з подальшим розвитком фіброзуючого холестатичного гепатиту та гломерулярної хвороби *de novo*.^{209,210}

Оцінка якості печінкового трансплантату шляхом візуального та гістологічного дослідження має вирішальне значення при прийнятті трансплантатів від донорів, позитивних на антитіла до ВГС. Для цього незабаром стануть доступними нові методи, такі як еластографія або рідинна біопсія. Трансплантати з вираженим фіброзом (F3) не слід застосовувати, тоді як трансплантати без фіброзу або з легким фіброзом (F0-F1) є прийнятними. Досі не з'ясовано, чи слід приймати для трансплантації трансплантати з помірним фіброзом (F2). Перш, ніж широко застосовувати практику прийому таких трансплантатів, необхідно отримати подальші дані щодо прогресування фіброзу після ранньої посттрансплантаційної терапії з використанням ПППД від ВГС.

Використання ВГС-позитивних органів значно зросло після затвердження схем лікування на основі комбінованих ПППД, хоча значна кількість трансплантатів все ще не схвалюється для пересадки.^{207,211} Деякі центри, особливо в регіонах з високим рівнем виявлення позитивних до ВГС осіб внаслідок "епідемії вживання опіоїдів" та високим рівнем смертності в списку очікування, почали використовувати органи донорів, що мають позитивний результат аналізу на РНК ВГС для неінфікованих реципієнтів трансплантатів печінки та нирок, що дало хороші попередні результати.^{207,212} У нещодавньому дослідженні ранні результати трансплантації печінки були подібними у реципієнтів з позитивними та негативними результатами аналізів на РНК ВГС.²¹³ Дані іншого дослідження свідчать на користь більш тривалого життя у реципієнтів з балом за шкалою MELD ≥ 20 , при чому цей показник був максимальним у реципієнтів з балами за шкалою MELD ≥ 28 .¹⁸⁹ ВГС-позитивні органи не слід пропонувати неінфікованим реципієнтам з балами за шкалою MELD < 20 , якщо доступ до терапії від ВГС-терапії не гарантований.

Наразі можлива також трансплантація ВГС-позитивних нирок ВГС-негативним реципієнтам завдяки доступності пероральної терапії на основі ПППД. У дослідженні, що включало 10 кандидатів на трансплантацію нирки, які отримали нирку інфіковану ВГС генотипу 1, медіана часу перебування в списку очікування до того, як пацієнтів було включено в дослідження після отримання права на участь у ньому, була дуже короткою (58 днів, IQR: 53-100), всі реципієнти

досягли СВВ після лікування ПППД та мали задовільну функцію трансплантата через 6 місяців спостереження.²¹⁴ Інші дані свідчать про дуже високу частку досягнення СВВ після лікування на основі ПППД у ВГС-негативних реципієнтів ВГС-позитивних нирок, які отримували ПППД після трансплантації.^{209,215} У дослідженні, проведеному Мережею із збору, збереження та трансплантації донорських органів (Organ Procurement Transplant Network), порівнювалися короткострокові результати трансплантації нирок від 196 донорів з позитивним тестом на РНК ВГС з даними пересадки від 352 донорів з позитивним результатом аналізу на антитіла до ВГС та негативними результатами аналізу на РНК ВГС, а також з даними 36934 донорів, у яких не було виявлено маркерів ВГС. Порівняно з останньою групою, відстрочена функція трансплантата спостерігалася рідше при трансплантації органів від ВГС-серопозитивних донорів, невірулентних та вірулентних. Реципієнти трансплантатів позитивних на РНК ВГС мали кращу функцію алотрансплантата через 6 місяців після трансплантації, тоді як не було статистичної різниці в загальному ризику відторгнення трансплантата через 12 місяців між різними групами.²¹⁶

Досі не визначено, який підхід є найкращим – профілактичний, превентивний (початок прийому ПППД до або в день трансплантації) чи відстрочений (початок лікування після підтвердження вірусної інфекції у реципієнта). Ефективність ультракороткострокової періопераційної профілактики на основі ПППД була перевірена у ВГС-негативних реципієнтів ниркових трансплантатів з позитивним результатом аналізу на РНК ВГС в одноцентровому пілотному дослідженні. Троє з 10 пацієнтів (30%), які отримували 1 дозу софосбувіру/велпатасвіру до трансплантації, а потім 1 дозу на 1-й день після трансплантації, були інфіковані. Ще троє з 40 пацієнтів (7,5%), які отримували додаткові дози софосбувіру/велпатасвіру на 2-й та 3-й день після трансплантації (загалом 4 дози), були інфіковані. У п'ятьох з 6 інфікованих пацієнтів спостерігалася елімінація ВГС після чергового курсу лікування на основі ПППД.²¹⁷ Ці результати є обнадійливими, але для досягнення 100% запобігання інфекції, ймовірно, необхідна більш тривала превентивна терапія.

Також повідомлялося про позитивні результати у реципієнтів серцевих трансплантатів, яким було пересаджено орган що мав позитивний результат аналізу на РНК ВГС.^{215,218-220} У відкритому дослідженні превентивний прийом глекапревіру/пібрентасвіру призвів до наступних результатів: прискорення трансплантації органів, швидка супресія ВГС, профілактика хронічної інфекції ВГС та відмінна рання функція алотрансплантату у пацієнтів, які отримували донорські серця, інфіковані ВГС.²²¹ В іншому дослідженні 36 пацієнтам було проведено трансплантацію легень, а 8 - трансплантацію серця від ВГС-інфікованих донорів. Реципієнти з профілактичною метою приймали препарат софосбувіру/велпатасвіру протягом 4 тижнів, з початком терапії через кілька годин після трансплантації. У всіх перших 35 пацієнтів, які завершили 6-місячне спостереження, було досягнуто СВВ, а також спостерігалась відмінна функція трансплантата.²²² У нещодавньому одноцентровому відкритому дослідженні III фази 30 реципієнтів трансплантатів (легені, нирки-серце та нирки-підшлункова залоза) отримували глекапревір/пібрентасвір та езетиміб, не схвалений до використання блокатор проникнення ВГС, одноразово перед трансплантацією та щодня протягом 7 днів після трансплантації. Через 12 тижнів після трансплантації у всіх пацієнтів не визначалася РНК ВГС.²²³ Для оцінки оптимальної тривалості противірусної терапії у реципієнтів органів з позитивною РНК ВГС необхідні більш масштабні дослідження.

Перед трансплантацією органу від донора, який має позитивний результат тесту на антитіла до ВГС, незалежно від того, чи є він РНК-позитивним, чи РНК-негативним, реципієнт повинен підписати інформовану згоду.²²³

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з ГЦК

ВГС є основною причиною розвитку ГЦК у всьому світі, а захворюваність і смертність від ВГС-асоційованої ГЦК зростають. ГЦК виникає з частотою 1-7% на рік у пацієнтів з цирозом печінки, але існує значна гетерогенність ризиків. Серед інших факторів ризику, виділяють такі, як ризики, пов'язані з тяжкістю фіброзу, статтю, віком, діабетом та рівнем альфа-фетопротейну на момент лікування.

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з ГЦК без цирозу печінки або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), які мають показання до радикальної терапії, включаючи трансплантацію печінки

Досі залишається дискусійним питанням найкращого часу для проведення протівірусної терапії (до або після лікування ГЦК) у пацієнтів з ГЦК без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), які мають показання для проведення радикальної терапії (включаючи трансплантацію печінки). Повідомлялося про нижчі показники досягнення СВВ при застосуванні різних схем лікування на основі ПППД у пацієнтів з ГЦК.²²⁴ У систематичному огляді з мета-аналізом, що включав 5522 пацієнта з ГЦК з 56 досліджень, загальний показник досягнення СВВ становив 88%. У 27 дослідженнях, які також включали пацієнтів без ГЦК, СВВ була досягнута у 88% пацієнтів з ГЦК і у 92% пацієнтів без ГЦК ($p < 0,001$). Вищий показник досягнення СВВ спостерігався у пацієнтів, які отримували радикальну терапію ГЦК, ніж у тих, хто отримував нерадикальну терапію або зовсім не отримував терапії.²²⁵

У ретроспективному одноцентровому когортному дослідженні 149 кандидатів на трансплантацію печінки з ВГС-інфекцією та ГЦК, які отримували ПППД для лікування ВГС-інфекції, мали нижчий ризик виключення зі списку очікування через прогресування пухлини або смерть порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування.²²⁶

Повідомлялося, що лікування ВГС у пацієнтів з ГЦК після трансплантації печінки є економічно обґрунтованим.¹⁹⁰ У пацієнтів з ГЦК, без цирозу або з компенсованим цирозом, з показаннями до трансплантації печінки, показання для протівірусного лікування до або після трансплантації печінки подібні до таких показань у пацієнтів без ГЦК (див. загальні рекомендації).

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів, які проходили курс лікування ГЦК без показань до трансплантації печінки

Кілька великих когортних досліджень і мета-аналізів вивчали взаємозв'язок між СВВ і зниженням ризику розвитку ГЦК у пацієнтів, інфікованих ВГС. Вони показали, що СВВ в результаті застосування ПППД асоціюється зі значним зниженням частоти виникнення ГЦК *de novo*, смертності від усіх причин та смертності, пов'язаної з ураженням печінки, в середньо- та довгостроковій перспективі.^{12,16,227,228} Однак досягнення СВВ не виключає ризиків розвитку ГЦК. Масштабне дослідження, проведене Управлінням у справах ветеранів (Veterans Administration) показало, що підвищений ризик розвитку ГЦК зберігається протягом терміну до 10 років після повної елімінації ВГС у пацієнтів з цирозом або високим показником FIB-4 на початку лікування ВГС, що обґрунтовує необхідність спостереження за цими пацієнтами після досягнення ними СВВ.²²⁹

Доведено, що інтерферон (ІФН) покращує результати після абляції або резекції ГЦК. Було опубліковано дані великої кількості невеликих за обсягом ретроспективних досліджень з суперечливими результатами. За результатами цих досліджень йдуть дискусії щодо того, чи мають

високі показники досягнення СВВ при застосуванні нових безінтерферонових схем лікування сприятливий або згубний вплив на ризик рецидиву після резекції або абляції ГЦК.^{226,230-249} Систематичний огляд, мета-аналіз та аналіз методом мета-регресії, що включали 13875 пацієнтів з 41 дослідження (26 досліджень щодо виникнення ГЦК та 17 - щодо рецидиву ГЦК), дійшли висновку, що немає доказів різниці в частоті виникнення або рецидиву ГЦК *de novo* після досягнення СВВ після терапії на основі ПППД або ІФН.²⁵⁰ Крім того, ретроспективне когортне дослідження в США, що включало 797 пацієнтів з ГЦК асоційованою з ВГС, які досягли повної ремісії після резекції, локальної абляції, трансартеріальної хіміо- або радіоемболізації чи променевої терапії, показало, що лікування ВГС-інфекції за допомогою ПППД асоціювалося зі значним зниженням загального ризику смерті.²⁵¹

Інститут Американської гастроентерологічної асоціації опублікував експертний огляд.²⁵² Після вичерпного огляду літературних джерел експерти дійшли висновку, що лікування ВГС-інфекції за допомогою ПППД асоціюється зі зниженням ризику виникнення ГЦК *de novo*, з аналогічним відносним зниженням ризику у пацієнтів з цирозом і без нього. Наявність активної ГЦК асоціюється з невеликим, але статистично значущим зниженням частоти досягнення СВВ на фоні терапії на основі ПППД. Відсутні переконливі дані про те, що терапія на основі ПППД пов'язана із збільшенням або зменшенням ризиків, різницею тривалості часу до настання рецидиву або різницею агресивності ГЦК в стадії рецидиву у пацієнтів з повною відповіддю на терапію ГЦК. Таким чином, таким пацієнтам не слід повністю припиняти терапію на основі ПППД. Терапію на основі ПППД можна відкласти на 4-6 місяців у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю) для консолідації лікування та підтвердження відповіді на терапію ГЦК у пацієнтів, які отримують терапію з метоювилікування.²⁵²

Лікування хронічного гепатиту С в особливих епідеміологічних групах.

Лікування хронічного гепатиту С у підлітків та дітей

Вважається, що приблизно 3,5 мільйона (0,15%) підлітків та дітей у віці від 1 до 19 років у всьому світі мають хронічну інфекцію ВГС.^{253,254} Передача від матері до дитини є основним шляхом інфікування з рівнем ймовірної передачі від 4% до 8%. Рівень передачі вищий від матерів з коінфекцією ВІЛ-ВГС, з показником перинатальної передачі від 8% до 15%.²⁵⁵ Опіюїдна епідемія в США також пов'язана зі зростаючим ризиком передачі ВГС від матерів до дітей.²⁵⁶ Як наслідок, усі діти, народжені ВГС-інфікованими жінками, повинні проходити тестування на ВГС-інфекцію з 18-місячного віку. Необхідно перевіряти статус дітей з груп ризику. У дітей та підлітків існують й інші джерела інфікування, включаючи внутрішньолікарняний шлях передачі інфекції. Підлітки піддаються ризику через вживання ін'єкційних наркотиків.

Симптоми хронічної інфекції ВГС у дитячому віці зазвичай відсутні. Цироз та ГЦК у дітей зустрічаються рідко.^{254,257} Однак захворювання печінки може прогресувати в ранньому віці.²⁵⁸ В осіб з таласемією та перенасиченням організму залізом, а також серед тих, хто має коінфекцію ВІЛ та гематологічні або солідні пухлини в дитинстві, та отримують хіміотерапію, може розвинутися тяжкий фіброз печінки.²⁵⁹ Дитяче ожиріння, вживання алкоголю та/або вірусні коінфекції можуть сприяти прогресуванню захворювання печінки.²⁵⁴

Підбір дози та безпека були оцінені в міжнародному дослідженні комбінованого препарату софосбувіру та велпатасвіру з фіксованою дозою у пацієнтів віком 6-17 років, інфікованих ВГС, генотипів від 1 до 4.²⁶⁰ Підлітки віком від 12 до 17 років отримували 400 мг софосбувіру та 100 мг

велпатасвіру протягом 12 тижнів, або у формі однієї таблетки дозуванням 400 мг/100 мг, або ж двох таблеток дозуванням 200 мг/50 мг кожна, щодня. Діти віком від 6 до 11 років отримували половину дози для дорослих/підлітків протягом 12 тижнів, тобто 200 мг софосбувіру та 50 мг велпатасвіру щодня у вигляді однієї таблетки 200 мг/50 мг або 4 пероральних гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру. Концентрації софосбувіру, його метаболіту GS-331007 та велпатасвіру в плазмі крові, виміряні в декількох часових точках протягом перших 12-24 годин прийому, були приблизно однаковими в порівнянні з тими, що спостерігалися у дорослих пацієнтів, які отримували повну дозу комбінованого препарату софосбувіру та велпатасвіру. СБВ12 було досягнуто у 95% (97/102; 1 вірусологічна невдача) підлітків віком 12-17 років та у 93% (68/73; 1 вірусологічна невдача) дітей віком 6-11 років. Вісім пацієнтів були втрачені для подальшого спостереження і ще 2 пацієнти припинили лікування через зригування або неможливість проковтнути препарат. Повідомлялося про еквівалентну безпеку, співставну з рівнем безпеки для дорослого населення.²⁶⁰ Діти віком 3-5 років отримували 200 мг/50 мг або 150 мг/37,5 мг софосбувіру/велпатасвіру в залежності від маси тіла ≥ 17 кг або < 17 кг відповідно, або у вигляді однієї таблетки 200 мг/50 мг, або ж у вигляді 4 або 3 гранул для перорального застосування, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру. Показник досягнення СБВ12 становив 83% (34/41). Вірусологічних невдач не було, невдачі були пов'язані з втратою спостереження або раннім припиненням лікування (наявні дані, надані групі експертів компанією Gilead). Найпоширенішими несприятливими подіями були головний біль, втома та нудота у підлітків; блювання, кашель та головний біль у дітей віком від 6 до 11 років; та блювання у дітей віком від 3 до 5 років.

Клінічне випробування DORA проводилося за участю дітей та підлітків, інфікованих ВГС генотипів 1, 2, 3 або 4, які отримували комбінований препарат з фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8-16 тижнів.²⁶¹ У першій частині дослідження, всі 47 підлітків у віці 12-17 років отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром, і 100% з них досягли СБВ12. Профілі безпеки та впливу (експозиції) відповідали аналогічним у дорослих, а фармакокінетичний вплив глекапревіру та пібрентасвіру мав приблизно такі ж показники, як у дорослих пацієнтів.²⁶¹ У другій частині дослідження DORA 80 дітей віком 3-11 років отримували вкриті плівковою оболонкою гранули глекапревіру та пібрентасвіру, які для щоденного прийому змішували з невеликою кількістю їжі. Препарат застосовували у формі саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру: 250 мг/100 мг (5 саше) глекапревіру та пібрентасвіру відповідно для дітей віком 9-11 років з вагою 30-44 кг; 200 мг/80 мг (4 саше) для дітей віком 6-8 років з вагою 20-29 кг; 150 мг/60 мг (3 саше) для дітей віком 3-5 років з вагою 12-19 кг. Ця лікарська форма ще не отримала регуляторного схвалення. Фармакокінетичні впливи були в межах тих, про які повідомлялося для дорослих та підлітків, які отримували схвалену дозу глекапревіру/пібрентасвіру. Найпоширенішими несприятливими подіями були головний біль (14%) та блювання (14%). Рівень досягнення СБВ12 становив 96% (77/80; 1 рецидив у 9-річного пацієнта з Азії, інфікованого ВГС субтипу 3b, який отримував 8 тижнів лікування) (наявні дані, надані групі експертів компанією Abbvie).

Лікування хронічного гепатиту С у вагітних жінок

Серед жінок репродуктивного віку продовжує зростати поширеність ВГС.²⁵⁶ Дані в деяких частинах світу свідчать про подвоєння рівня захворюваності в період між 2006 та 2014 роками. Проте справжню захворюваність на глобальному рівні важко визначити, оскільки багато випадків залишаються недіагностованими. У більшості регіонів універсальний скринінг на ВГС серед вагітних жінок не проводиться.

Моделі показали, що універсальний пренатальний скринінг на ВГС має позитивний вплив на результати лікування жінок з ВГС-інфекцією, покращує виявлення ВГС у новонароджених з групи ризику та є економічно ефективним.²⁶³ Скринінг залишався економічно ефективним при поширеності інфекції з показником в 0,07%, що можна перенести на європейське населення.²⁶⁴ Тому універсальне тестування на ВГС серед вагітних жінок рекомендується як частина стратегії глобальної елімінації захворювання. Тестування рекомендується проводити на ранніх стадіях вагітності разом з іншими пренатальними тестами з тим, щоб забезпечити належне перенаправлення пацієнтки, але його можна проводити на будь-якому етапі.

ВГС-інфекція може впливати на перебіг вагітності, призводячи до збільшення частоти передчасних пологів, внутрішньоутробної загибелі плода, передчасних пологів та народження дітей з малою вагою для даного терміну вагітності. Повідомлялося про більш високу частоту виникнення допологових та післяпологових кровотеч, гестаційного діабету або передчасного розриву плодових оболонок. Хронічна інфекція ВГС також пов'язана з підвищеною частотою внутрішньопечінкового холестазу під час вагітності. Жінки, у яких було виявлено ВГС під час вагітності, повинні, за можливості, перебувати під наглядом багатопрофільної групи із залученням гепатологів, акушерів та педіатрів.

Наразі немає широкомасштабних опублікованих даних щодо безпеки та ефективності застосування ПППД для лікування ВГС у вагітних жінок, і жоден із препаратів не є ліцензованим для застосування під час вагітності. Дослідження I-ї фази, під час якого вивчали фактор безпеки та вірусологічної відповіді при застосуванні комбінованого препарату софосбувіру/ледіпасвіру з фіксованою дозою у 9 вагітних жінок показало, що всі жінки досягли СВВ з низькою частотою виникнення несприятливих подій.²⁶⁵ Також було представлено серію випадків із 15 жінок в Індії, в тому числі випадки випадкового зачаття під час лікування, обидва з позитивними результатами.^{266,267}

Хоча протівірусні препарати використовуються при ВІЛ-інфекції та гепатиті В для запобігання передачі вірусу від матері до дитини, наразі немає даних щодо використання ПППД для запобігання передачі ВГС від матері до дитини. У зв'язку з цим наразі не можна рекомендувати лікування ВГС під час вагітності. Лікування під час вагітності або у разі випадкового зачаття під час лікування можна розглядати тільки в індивідуальному порядку після ретельного обговорення з пацієнтом потенційних ризиків та переваг, а також у рамках спільного підходу щодо надання послуг, пов'язаних із захворюваннями печінки, та акушерських послуг.

Наразі триває відкрите проспективне дослідження у 2 пологових будинках Австралії за участю вагітних жінок, під час якого жінки будуть отримувати 12-тижневий курс лікування софосбувіром та велпатасвіром. Первинний результат цього дослідження полягає в тому, щоб визначити подібність фармакокінетичних характеристик препаратів софосбувір та велпатасвір у вагітних та невагітних жінок. Вторинні кінцеві результати включатимуть показники досягнення СВВ12, безпеку матері та новонародженого, неонатальну передачу ВГС, а також вподобання матері та прийнятність лікування ВГС.

Грудне вигодовування не протипоказано жінкам з ВГС, оскільки наявні дані свідчать про те, що воно не збільшує ризики передачі вірусу від матері до дитини.²⁶⁸ У випадку виникнення кровотечі або тріщин на сосках, необхідно розглянути питання щодо вжиття заходів для зупинки кровотечі та надання спеціалізованої допомоги таким жінкам з урахування ризиків передачі ВГС через контакт з кров'ю.

Лікування хронічного гепатиту С у ЛВІН та пацієнтів, які отримують замісну підтримувальну терапію

До людей з досвідом вживання наркотиків ін'єкційним шляхом належать колишні споживачі ін'єкційних наркотиків, які припинили їхнє вживання, а також ЛВІН, які нещодавно почали отримувати чи наразі отримують замісну підтримувальну терапію (ЗПТ).²⁶⁹ У Європі дві третини всіх випадків ВГС пов'язано з вживанням ін'єкційних наркотиків.²⁷⁰ Поширеність хронічної інфекції ВГС серед людей, які нещодавно вживали наркотики ін'єкційним шляхом, становить приблизно 40%.²⁷¹

Рекомендації щодо тестування на ВГС у цій групі населення ґрунтуються, зокрема, на: високій поширеності інфекції,^{272,273} підтвердженні того, що усвідомлення свого ВГС-статусу викликає стійкі захисні поведінкові зміни,^{274,275} потенційній користі для громадського здоров'я від зниження передачі інфекції шляхом лікування теперішніх споживачів наркотиків,^{276–280} та на доказових даних щодо користі послуг з догляду та лікування для зниження рівнів захворюваності та смертності, пов'язаних з ВГС.^{10,281} Через високу частоту інфікування ВГС серед ЛВІН^{273,282,283} та переваги, описані вище, тестування на ВГС слід проводити принаймні щорічно та після кожного епізоду високого ризику інфікування у ЛВІН.

Доведено, що ЗПТ асоціюється з 50-відсотковим зниженням ризиків нового інфікування ВГС. Цей ефект збільшується до 74% при одночасному використанні чистих інструментів для введення наркотиків ін'єкційним шляхом.²⁸⁴ Проте рівень глобального охоплення послугами ЗПТ та інтервенціями в рамках програми обміну голок та шприців є низьким.²⁸⁵ Поєднання стратегій профілактики ВГС, в тому числі «лікування в якості профілактики», має вирішальне значення для суттєвого зниження рівня передачі та поширеності ВГС у цих групах населення, особливо в умовах високого рівня охоплення програмами зменшення шкоди.^{286,287}

Цілі лікування ВГС у ЛВІН полягають у здійсненні профілактики ускладнень хронічних печінкових та позапечінкових ВГС-асоційованих захворювань, а також запобіганні подальшій передачі ВГС. Було продемонстровано, що пангенотипна терапія на основі ПППД є безпечною та ефективною і не потребує спеціального коригування дози метадону або бупренорфіну для пацієнтів, які отримують ЗПТ, а також тих, хто нещодавно почав вживати наркотики ін'єкційним шляхом. Однак необхідно здійснювати моніторинг ознак опіоїдної токсичності або синдрому відміни.^{288,289}

В інтегрованому аналізі даних випробувань, проведених в рамках ASTRAL-1, 2, і 3, ЗПТ не впливала на завершення терапії, прихильність до лікування, безпеку або частоту досягнення СВВ (у 96% [49/51] пацієнтів, які отримували ЗПТ, проти 98% [966/984] пацієнтів, які не отримували ЗПТ).²⁹⁰ Відсутність різниці між пацієнтами, які отримують або не отримують ЗПТ, було підтверджено під час розширеного дослідження, до якого були залучені пацієнти, які отримували софосбувір/ледіпасвір в дослідженні ІІ фази ION та софосбувір/велпатасвір/воксилапревір на ІІ фазі випробувань POLARIS.²⁹¹ Дослідження SIMPLIFY включало лише пацієнтів, які нещодавно (останні 6 місяців) вживали ін'єкційні наркотики, отримували або не отримували ЗПТ і проходили лікування софосбувіром і велпатасвіром протягом 12 тижнів. Рівень прихильності до лікування становив 94%, а СВВ12 було досягнуто у 94% пацієнтів (97/103; без вірусологічного прориву, 1 випадок повторного інфікування). Про вживання наркотиків протягом місяця, що передувало початку терапії, повідомили 74% пацієнтів. Показник досягнення СВВ12 у цій підгрупі становив 96% і не відрізнявся від показника у пацієнтів, які не повідомляли про вживання наркотиків протягом попереднього місяця (94%). Однак за період дослідження було зафіксовано 4 випадки смерті від передозування забороненим

наркотичними засобами (5,0 на 100 людино-років), що свідчить про супутню патологію та ризики смертності в цій групі населення.²⁹²⁻²⁹⁴

В інтегрованому аналізі було об'єднано дані 7 досліджень III-ї фази щодо застосування глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС генотипів 1-6 протягом 8 чи 12 тижнів.²⁹⁵ Серед 1819 пацієнтів 5% і 34% були недавніми або колишніми споживачами наркотиків відповідно, тоді як решта - 61% не вживали наркотики. Рівень прихильності до лікування та його завершення становив $\geq 96\%$, незалежно від статусу вживання наркотиків. СБВ12 досягли 93% (91/98) пацієнтів, які вживали наркотики нещодавно, 97% (591/610) пацієнтів, які вживали наркотики в минулому, та $>99\%$ (1106/1111) пацієнтів, які не вживали наркотики. Серед недавніх споживачів наркотиків не було зареєстровано жодного випадку повторного інфікування ВГС.²⁹⁵ Інший інтегрований аналіз включав 2256 пацієнтів із 8 клінічних досліджень II та III фази, які приймали глекапревір/пібрентасвір, з яких 157 пацієнтів (7%) отримували ЗПТ. Частота досягнення СБВ12 у пацієнтів, які отримували ЗПТ і не отримували ЗПТ, становила 96% (151/157; 1 рецидив) і 98% (2055/2099; 22 рецидиви) відповідно.²⁹⁶ У дослідженні C-EDGE CO-STAR у пацієнтів, які отримували ЗПТ, лікування із застосуванням гразопревіру та елбасвіру також дало високий показник досягнення СБВ у пацієнтів, інфікованих генотипом 1b.²⁸⁸

Ці результати були підтверджені в кількох когортних дослідженнях в умовах реальної клінічної практики. У когорті суб'єктів досліджень щодо гепатитів Британської Колумбії (British Columbia Hepatitis Testers), ЛВІН та пацієнти, які отримують ЗПТ, досягли високих показників СБВ при застосуванні софосбувіру/велпатасвіру, хоча вони були дещо нижчими, ніж у людей, які не вживають наркотики ін'єкційним шляхом. Це дослідження також підкреслило необхідність вживання додаткових заходів для запобігання втрати контактів з пацієнтами для подальшого спостереження та випадків смерті, пов'язаної із передозуванням, серед ЛВІН.²⁹⁷ Тим часом, зведений аналіз пост-маркетингових досліджень в умовах реальної клінічної практики продемонстрував високі показники досягнення СБВ при застосуванні глекапревіру/пібрентасвіру серед тих, хто нещодавно вживав наркотики (98%, 98/100; без вірусологічної невдачі), колишніх споживачів наркотиків (98%, 317/324; 1 прорив та 3 випадки рецидиву) та осіб, які не вживають наркотики (99%, 1,010/1,022; 5 проривів та 6 випадків рецидиву).²⁹⁸ У дослідженні Німецького реєстру гепатиту С показник досягнення СБВ був нижчим у пацієнтів стаціонару, які отримували ЗПТ, ніж у тих, хто не отримував ЗПТ (85% і 91% відповідно), що пояснюється більшою кількістю пацієнтів, втрачених для подальшого спостереження в першій групі. Згідно з протоколом, показник СБВ був подібним в обох групах (96% і 95% відповідно).²⁹⁹ Системний огляд та мета-аналіз як обсерваційних досліджень, так і клінічних випробувань, що включав 3634 пацієнта з 38 досліджень, показав високі показники СБВ серед ЛВІН, які нещодавно вживали наркотики, в тому числі тих, хто все ще вживає ін'єкційні наркотики, а також серед осіб, які отримують ЗПТ.³⁰⁰

Загалом, ці дослідження свідчать про те, що пангенотипні схеми лікування є ефективними та добре переносяться пацієнтами, які активно вживають наркотики або нещодавно почали їх вживати, в тому числі тими, хто перебуває на ЗПТ. Однак надзвичайно важливо, щоб надання допомоги ЛВІН з ВГС інтегрували до системи, спрямованої на усунення шкоди, пов'язаної з вживанням наркотиків, запобігання смертності внаслідок передозування, подолання соціальної нерівності та покращення здоров'я споживачів наркотиків. Вживання ін'єкційних наркотиків і ризикова поведінка залишаються

стабільними або зменшуються під час і після лікування ВГС на основі ПППД.³⁰¹

Успішні моделі були мультидисциплінарними і часто підтримувалися за принципом "рівний-рівному" в клініках за місцем проживання, наркологічних клініках, виправних установах, програмах обміну голок та шприців, кабінетах споживання наркотиків під наглядом, спеціалізованих лікарняних на базі клінік та закладах із надання первинної медико-санітарної допомоги.³⁰²

Повторне інфікування може статися після успішного противірусного лікування в активних споживачів наркотиків. Нещодавній мета-аналіз даних 36 досліджень показав, що тривалість спостереження становила 6311 людино-років.³⁰³ Загальний показник повторної інфекції ВГС становив 5,9/100 людино-років серед осіб, які нещодавно вживали наркотики ін'єкційним або неін'єкційним шляхом, 6,2/100 людино-років серед осіб, які нещодавно вживали ін'єкційні наркотики, та 3,8/100 людино-років серед тих, хто отримував ЗПТ. Показники повторного інфікування були приблизно однаковими після терапії на основі ІФН та ПППД (5,4/100 людино-років в порівнянні з 3,9/100 людино-років відповідно). Вища частота повторного інфікування спостерігалася у людей, які нещодавно вживали наркотики, які отримували або не отримували ЗПТ, ніж серед людей, які отримували ЗПТ і не вживали наркотики в минулому. Мета-регресійний аналіз показав, що триваліший період спостереження асоціювався з нижчим рівнем повторного інфікування, що свідчить про вищий ризик повторного інфікування на ранніх стадіях після лікування.³⁰³ Таким чином, пацієнтам, які вживали наркотики ін'єкційним шляхом протягом року, що передувало лікуванню, в ідеалі слід пропонувати проходити двічі на рік, або щонайменше раз на рік тестування на можливість повторного інфікування після досягнення СВВ із застосуванням ПППД. Крім того, тестування необхідно пропонувати після ризикованої поведінки. У разі позитивного результату слід запропонувати повторне лікування для уникнення подальшої передачі інфекції.

Спрямованість на досягнення елімінації ВГС має вирішальне значення для ЛВІН. Моделювання показує, що елімінації можна досягнути шляхом розширення масштабів лікування в цій групі.³⁰⁴ Профілактичні переваги лікування будуть мати найбільше значення, якщо воно надаватиметься в поєднанні з програмами ЗПТ та обміну голок і шприців.³⁰⁵

Лікування хронічного гепатиту С серед ув'язнених

ЛВІН часто потрапляють до місць позбавлення волі через криміналізацію зберігання наркотиків у більшості країн та високу частоту злочинів, пов'язаних із вживанням наркотиків. Як наслідок, ВГС є поширеним явищем у виправних установах.³⁰⁶ Крім того, більшість ув'язнених не мають доступу до програм зі зменшення шкоди. Тому частота інфікування ВГС серед ув'язнених, які вживають наркотики під час ув'язнення, може бути дуже високою. Вживання наркотиків у в'язницях зростає. Про нещодавнє вживання наркотиків повідомили 30% ув'язнених в Європі. За оцінками, частота інфікування ВГС становить близько 16 випадків на 100 людино-років (діапазон 1-34) серед ув'язнених, які мали досвід вживання наркотиків.³⁰⁶ Незважаючи на високий рівень захворюваності та поширеності вірусу гепатиту С, доступ до тестування та лікування ВГС у в'язницях, як правило, є обмеженим. Проте, слід зазначити, що в країнах, де діють спеціальні програми тестування та лікування, ситуація покращується.

У європейських в'язницях зазвичай проводять тестування за згодою. Однак математичне моделювання, проведене в американських в'язницях, показало, що принцип тестування тих, хто не висловив незгоду, є найбільш економічно ефективним підходом, на відміну від

тестування на основі оцінки ризиків.³⁰⁷ Нетривале перебування у в'язниці та часті переміщення становлять серйозні перешкоди для лікування у в'язниці.³⁰⁸ Короткотривале лікування з використанням сучасних ПППД підвищили можливість проведення лікування ВГС під час ув'язнення, у порівнянні з практикою за часів застосування інтерферону. Тим не менш, забезпечення безперервності лікування у в'язниці є складним завданням.

Можливість лікування ВГС у в'язниці була продемонстрована в рамках проведення дослідження в Австралії, під час якого використовували модель надання допомоги під керівництвом медичної сестри.³⁰⁹ РНК ВГС було виявлено у 562 пацієнтів, 416 з них розпочали лікування ПППД. За результатами аналізу групи пацієнтів, яким було призначено лікування, досягнення СВВ12 становив 72% (301/416). Однак більшість невдач були пов'язані з втратою контакту з пацієнтом для подальшого спостереження після звільнення. Так, серед 313 осіб, які отримували лікування і перебували під медичним наглядом, згідно з протоколом, СВВ12 було досягнуто в 96% випадків (301/313; 11 випадків рецидиву та 1 випадок повторного інфікування).³⁰⁹

Під час проведення дослідження в англійських в'язницях було запропоновано тестування методом СКК, інформаційно-роз'яснювальну роботу під керівництвом медсестер та консультації шляхом застосування телемедицини.³¹⁰ РНК ВГС було виявлено у 374 ув'язнених, 266 з яких розпочали лікування на основі ПППД. Серед 128 осіб, за даними подальшого спостереження, 87% досягли СВВ12 (111/128; 6 випадків рецидиву, 11 незавершених курсів лікування). Було здійснено довгострокове спостереження за 48 особами, 21 особа (44%) була повторно інфікована.³¹⁰

У багатьох країнах ЗПТ доступна лише для осіб, які розпочали лікування до ув'язнення, тоді як програми обміну шприців та голок запроваджено в обмеженій кількості в'язниць у Європі.³¹¹ Співробітники пенітенціарних установ часто виступають проти програм обміну голок і шприців у в'язницях через уявний ризик, пов'язаний з наданням гострих предметів у в'язниці. Навіть якщо програми обміну голок і шприців існують, ув'язнені можуть висловити небажання щодо участі в цих програмах за умови необхідності розкрити інформацію про вживання наркотиків.

Лікування хронічного гепатиту С у хворих із супутніми захворюваннями

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з проявами опосередкованого імунного комплексу інфекції ВГС

Було описано декілька випадків тяжких системних імунних комплекс-опосередкованих проявів хронічної інфекції ВГС. Змішана кріоглобулінемія, пов'язана з експансією клональних В-лімфоцитів, може спричинити системний васкуліт, який уражає численні органи через відкладення імунних комплексів у судинах. Ритуксимаб, моноклональне антитіло до поверхневого антигену В-лімфоцитів CD20, застосовується як при ураженні шкіри, так й інших органів.

Під час проведення проспективного міжнародного багатоцентрового когортного дослідження, серед 148 пацієнтів з кріоглобулін-асоційованим васкулітом було досягнуто СВВ на рівні 87%; терапія з використанням ПППД викликала повну клінічну відповідь (покращення стану всіх уражених органів на етапі перед дослідженням та відсутність клінічного рецидиву) у 73% (106/148) випадків, часткову відповідь (покращення стану деяких, але не всіх уражених органів на етапі перед дослідженням) - у 23% (33/148) випадків та відсутність відповіді - у 5%

(7/148) випадків. Кріоглобуліни більше не було виявлено у 53% пацієнтів. Симптоми пурпури зникли у 97% пацієнтів, ураження нирок - у 91% пацієнтів, артралгії - у 86% пацієнтів та нейропатія - у 77% пацієнтів. Факторами, пов'язаними з відсутністю відповіді або частковою відповіддю, були важка форма кріоглобулін-асоційованого васкуліту та периферична нейропатія.³¹²

Існує значна кореляція між персистуючим гепатитом С та неходжкінською лімфомою, що виникає у В-клітинах. Лімфоми низького ступеня тяжкості лікують ритуксимабом з кортикостероїдами або без них, тоді як під час лікування лімфоми високого ступеня тяжкості пацієнти отримують стандартні схеми терапії R-СНОР (що включає циклофосфамід, гідроксидаунорубіцин, онковин та преднізон у комбінації з ритуксимабом). Результат останньої схеми лікування, згідно наявних даних, покращується при застосуванні ритуксимабу, хоча ритуксимаб може посилювати реплікацію вірусу. Повідомлялося про кілька випадків ремісії В-клітинної неходжкінської лімфоми після успішної протівірусної терапії. В італійському спостережному дослідженні протівірусне лікування на основі ПППД асоціювалося з ремісією агресивних лімфом у ВГС-інфікованих пацієнтів і виявилось незалежним прогностичним фактором виживання без захворювання у поєднанні зі специфічною хіміотерапією.³¹³ Зв'язок між успішним протівірусним лікуванням на основі ПППД та регресією В-клітинної неходжкінської лімфоми був підтверджений під час проведення систематичного огляду та мета-аналізу, що об'єднав дані 13 досліджень.³¹⁴

Добре відомо про зв'язок між хронічною інфекцією ВГС та хронічним захворюванням нирок.³¹⁵ Повідомляється про спектр гістопатологічних уражень. Найчастіше – це мембранопроліферативний гломерулонефрит І-го типу, зазвичай на тлі змішаної кріоглобулінемії ІІ-го типу. Також можуть спостерігатися фокально-сегментарний гломерулосклероз, васкулітичне ураження та інтерстиціальний нефрит. Терапевтичні підходи до лікування ВГС-асоційованого захворювання нирок включають протівірусну терапію, ритуксимаб, плазмообмін, кортикостероїди та циклофосфаміди.³¹⁶ У ретроспективному когортному дослідженні серед 45 260 ветеранів США, які отримували лікування проти ВГС-інфекції із застосуванням ПППД, ризики розвитку гломерулонефриту значно знизилися після досягнення СВВ.³¹⁷ Хоча даних щодо останніх комбінацій ПППД недостатньо, повідомлялося про ремісії гломерулярного захворювання у пацієнтів із СВВ.³¹⁸

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі

Інфекція ВГС поширена серед пацієнтів з нирковою недостатністю, в тому числі пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($eGFR < 30$ мл/хв/1,73 м² [$eGFR$ - рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації]) та пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які потребують гемодіалізу або перитонеального діалізу. За наявності показань для призначення лікування гепатиту С, необхідно враховувати різні групи пацієнтів із захворюваннями нирок.³¹⁶ Зокрема, пацієнтів можна розподілити на наступними групами: пацієнти з хронічним захворюванням нирок (ХЗН) 4-ої стадії з тяжкими порушеннями функції нирок ($pШКФ = 15-29$ мл/хв/1,73 м²) або з ХЗН 5-ої стадії ($pШКФ < 15$ мл/хв/1,73 м² або які перебувають на діалізі); пацієнти після трансплантації нирки; пацієнти з цирозом печінки з нирковою недостатністю (хронічна хвороба нирок, гепаторенальний синдром,

гостре пошкодження нирок, гостра або хронічна печінкова недостатність); пацієнти після трансплантації печінки з кальциневрин-індукованою нирковою недостатністю; або пацієнти зі змішаною есенціальною кріоглобулінемією з ураженням нирок. У деяких з цих груп пацієнтів функція нирок потенційно може покращитися на фоні протівірусного лікування. Однак, у пацієнтів з кріоглобулінемією відновлення органів може уповільнитися після СВВ.³¹⁹ У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, інфекція ВГС асоціюється з підвищеним ризиком смертності від усіх причин та смертності, пов'язаної з ураженням печінки. Проте, серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті пацієнтів на діалізі, незалежно від ступеню тяжкості ВГС.

У пацієнтів із порушенням функції нирок, у тому числі з ХЗН 4-ї або 5-ї стадії та пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, немає необхідності в коригуванні дози для будь-якої із затверджених комбінованих схем терапії ПППД. Тому таких пацієнтів необхідно лікувати відповідно до загальних рекомендацій, наданих раніше.

EXPEDITION-4 - це дослідження III фази, яке проводили за участю пацієнтів з 4-ю або 5-ю стадією ХЗН, які отримували комбінований препарат глекапревір/пібрентасвір з фіксованою дозою протягом 12 тижнів. Серед 104 пацієнтів: 23 пацієнти були інфіковані генотипом 1a, 29 пацієнтів - генотипом 1b, 2 особи - іншим підтипом генотипу 1, 17 пацієнтів - генотипом 2, 11 - генотипом 3, 20 - генотипом 4, 1 - генотипом 5 і 1 пацієнт - генотипом 6. Двадцять пацієнтів (19%) мали компенсований цироз печінки, а 42% раніше отримували лікування. Частота СВВ12 становила 98% (102/104, 2 випадки вірусологічної невдачі).³²⁰ Інтегрований аналіз II-ї та III-ї фаз дослідження, під час яких 2238 інфікованих генотипами 1-6 пацієнтів приймали глекапревір та пібрентасвір протягом 12 тижнів, продемонстрував, що загальний показник СВВ становив 98% (2 188/2 238), без різниці між пацієнтами з ХЗН 1-3 стадій (98%; 2087/2135) або 4-5 стадії (98%; 101/103).³²¹ У японському проспективному багатоцентровому дослідженні, під час якого оцінювали результати застосування глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 або 12 тижнів, показник СВВ було досягнуто у 100% (32/32) пацієнтів з 4-ю стадією ХЗН, 99% (108/109) пацієнтів з 5-ю стадією ХЗН та 99% (99/100) пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.³²² При проведенні мета-аналізу досліджень в умовах реальної клінічної практики, під час якого оцінювали безпеку та ефективність глекапревіру/пібрентасвіру у дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом С, показник СВВ12 становив 99% (58/59) у пацієнтів з ХЗН 4-ї або 5-ї стадії.¹⁵⁰ Таким чином, комбінований препарат глекапревір/пібрентасвір з фіксованою дозою є препаратом, якому надається перевага при лікуванні пацієнтів з хронічним гепатитом С та ХЗН 4-ї або 5-ї стадії (включаючи тих, хто перебуває на гемодіалізі).

Безпеку схем лікування софосбувіром було поставлено під сумнів у пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок ($\text{pШКФ} < 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$), оскільки софосбувір виводиться переважно через нирки.³²⁶ Однак у кількох дослідженнях повідомлялося, що схеми на основі софосбувіру були безпечними та ефективними для пацієнтів з тяжкою формою ХЗН, у тому числі серед пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.^{28,31,324-326} Ґрунтуючись на фармакокінетичних даних, отриманих під час досліджень за участю ВГС-інфікованих пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які потребують діалізу, чинна ліцензія на препарат вказує, що, незважаючи на обмежені дані про безпеку застосування препаратів для пацієнтів з тяжкою

нирковою недостатністю (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) та термінальною стадією захворювання нирок, які потребують гемодіалізу, софосбувір та велпатасвір можуть застосовуватися у таких пацієнтів без коригування дози за відсутності інших відповідних методів лікування. Безпеку застосування комбінованого препарату софосбувір/велпатасвір було оцінено під час 12-тижневого неконтрольованого дослідження за участю 59 пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які потребують гемодіалізу. У цих умовах вплив метаболіту софосбувіру GS-331007 збільшився в 20 разів, перевищивши рівні, на яких спостерігалися несприятливі події під час проведення доклінічних досліджень. У цьому обмеженому наборі даних щодо клінічної безпеки частота виникнення несприятливих подій та летальних випадків не перевищувала очікувані показники серед пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок.³¹

Не очікується суттєвої зміни впливу воксилапревіру серед пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які потребують діалізу. Таким чином, препарат можна застосовувати пацієнтам без цирозу печінки або з компенсованим цирозом печінки (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю). Інгібітори протеази протипоказані пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки (клас В і С за класифікацією Чайлда-П'ю) та ХЗН; таким пацієнтам слід призначати комбінований препарат софосбувір/велпатасвір з фіксованою дозою. Рибавірин можна застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (рШКФ >30 мл/хв/1,73 м²), тоді як пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) слід лікувати протягом 24 тижнів без рибавірину.

Під час проведення дослідження C-SURFER, 55 пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1b з ХЗН 4-ї або 5-ї стадії, 75% з яких перебували на гемодіалізі, отримували лікування гразопревіром та елбасвіром протягом 12 тижнів. Показник СВВ12 становив 92% (54/59; 1 випадок рецидиву). Частота несприятливих подій з боку ниркової системи була співставною між групами лікування.³²⁷ Дослідження в умовах реальної клінічної практики щодо використання тієї ж схеми лікування американських пацієнтів з різними стадіями ХЗН показало однаково високі показники СВВ у пацієнтів, інфікованих генотипом 1b, незалежно від тяжкості захворювання нирок.⁴⁸

Для пацієнтів, які перебувають на діалізі та вже мають термінальну стадію захворювання нирок, важливим фактором є оптимальний час початку лікування, тобто до або після трансплантації нирки, якщо вони є кандидатами на трансплантацію нирки, тоді як у разі неможливості здійснити трансплантацію нирки - необхідно враховувати ризики та переваги. Ураження печінки, пов'язане з ВГС, може бути прискорено імуносупресією. Необхідно розглянути застосування противірусної терапії для всіх пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Дослідження, що демонструють високу ефективність та безпеку запровадження схем лікування ВГС без застосування інтерферону у реципієнтів ниркового трансплантату, дозволяють припустити, що таким пацієнтам також можна здійснювати трансплантацію нирки та лікування ВГС-інфекції після здійснення трансплантації з високою ймовірністю одужання.³²⁸⁻³³² При прийнятті рішення щодо термінів лікування ВГС у зв'язку з трансплантацією нирки необхідно враховувати тип донора (живий чи померлий), час очікування в листі очікування за типом донора, політику центру щодо використання нирок від ВГС-інфікованих померлих донорів, генотип ВГС та ступінь тяжкості фіброзу печінки. Якщо отримання нирки від донора з позитивним результатом аналізу на РНК ВГС збільшує шанси на трансплантацію, пацієнту може бути проведено трансплантацію і розпочато лікування від ВГС-

інфекції після пересадки органу.^{210,214}

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з коінфекцією ВГВ

У пацієнтів з коінфекцією ВГС-ВГВ рівень ДНК ВГВ часто є низьким або невизначуваним, хоча він може коливатися в широких межах, а ВГС зазвичай є основним чинником активності хронічного запалення. Пацієнтів необхідно ретельно оцінити на предмет реплікативного статусу як ВГВ, так і ВГС, а також слід визначити наявність інфекції вірусу гепатиту D. За наявності РНК ВГС лікування ВГС-інфекції слід проводити за тими ж правилами, що й лікування пацієнтів з моноінфекцією ВГС.

Існує потенційний ризик реактивації ВГВ під час або після кліренса ВГС, але цей ризик є непередбачуваним.^{333,334} Під час проведення проспективного дослідження серед 111 тайванських пацієнтів з коінфекцією ВГВ-ВГС, у яких визначався антиген ВГВ та РНК ВГС, 100% пацієнтів досягли СВВ при застосуванні комбінованого препарату софосбувір/ледіпасвір протягом 12 тижнів. Приблизно дві третини з них мали підвищений рівень ДНК ВГВ, не пов'язаний з ознаками або симптомами. Лише у 5 пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АЛТ у сироватці більш ніж у 2 рази від верхньої межі норми, і у 2 випадках довелося розпочати лікування ВГВ.³³⁵

Пацієнти, які починають лікування гепатиту С на основі ПППД, повинні пройти аналіз на наявність поверхневого антигена вірусу гепатиту В (HBs), антитіл до корового антигена гепатиту В (anti-HBc) та на антитіл до поверхневого антигена вірусу гепатиту В (anti-HBs). Якщо антиген HBs присутній, показана одночасна терапія нуклеозидним/нуклеотидним аналогом ВГС. У пацієнтів з негативним результатом аналізу на антиген HBs та позитивним результатом на анти-HBc слід контролювати рівень АЛТ у сироватці, і якщо рівень АЛТ не нормалізується або підвищується під час або після лікування ВГС, слід провести тестування на антиген HBs та ДНК ВГВ.

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з гемоглобінопатіями та порушеннями згортання крові

Велика таласемія є одним із видів гемоглобінопатії, що найчастіше зустрічається та пов'язана з хронічним гепатитом С. Велика таласемія потребує частих переливань крові і поширена в країнах, де скринінг постачання крові може бути або був неоптимальним. Хронічна інфекція ВГС також часто зустрічається у людей із серповидно-клітинною анемією, при цьому перебіг захворювання печінки відбувається швидше через одночасне перенасичення залізом.³³⁶

Гемофілія - це спадкове порушення згортання крові, спричинене дефіцитом фактора VIII або IX при гемофілії А та В відповідно. Люди з гемофілією, які зазнали впливу невірусно інактивованих концентратів до 1985 року, мали майже 100% ймовірність інфікування ВГС під час першої експозиції концентрату. Існує багато інших видів спадкових порушень згортання крові, які лікуються концентратами, включаючи хворобу Віллебранда та дефіцит фібриногену і факторів II, VII, X, XI і XIII. Прогресування до термінальної стадії захворювання печінки у пацієнтів з гемофілією подібне до такого, який спостерігається у ВГС-позитивних осіб у загальній популяції. Трансюгулярна біопсія печінки підвищила безпеку процедури. Неінвазивні методи можна використовувати для моніторингу прогресування захворювання. Смерть внаслідок печінкової недостатності у ВГС-позитивних осіб була однією з найпоширеніших причин смерті серед пацієнтів зі спадковими порушеннями згортання крові.

Лікування хронічного гепатиту С у хворих на гемофілію таке ж саме, як і для популяції, які не хворіють на гемофілію.

Опубліковано дослідження використання протівірусної терапії у пацієнтів зі спадковими порушеннями згортання крові.^{337–342} У ліванському дослідженні 7 пацієнтів з трансфузійно-залежною таласемією та ВГС-інфекцією отримували лікування комбінованим препаратом софосбувір/велпатасвір з фіксованою дозою. Усі вони досягли СВВ і добре переносили лікування.³⁴³ У дослідженні C-EDGE IBLD комбінований препарат grazoprevir/елбасвір з фіксованою дозою застосовували протягом 12 тижнів для пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 1b з гемоглобінопатіями, включаючи серповидноклітинну анемію, β -таласемію, гемофілію A/B або хворобу фон Віллебранда. Кожен четвертий пацієнт хворів на цироз печінки, а пацієнти, у яких рівень гемоглобіну становив <7 г/дл, були виключені з дослідження. У 96% (44/46; 1 рецидив) випадків було досягнуто СВВ12, у той час, як рівні гемоглобіну підтримувалися під час лікування.³⁴⁴ Під час нещодавно проведеного італійського багатоцентрового дослідження СВВ було досягнуто у 99% (193/195) пацієнтів з гемофілією та хронічною реінфекцією ВГС, які отримували лікування за різними схемами ПППД відповідно до рекомендацій EASL. Серйозних несприятливих подій не спостерігалось.³⁴⁵

Понад 100 трансплантацій печінки було виконано пацієнтам з гемофілією в усьому світі. Концентрат фактора VIII/IX вводять безпосередньо перед операцією шляхом болюсної ін'єкції або безперервної інфузії, а також у найближчий післяопераційний період протягом 12–48 годин, після чого не вимагається подальше введення концентрату. Коінфекція ВІЛ та ВГС не є протипоказанням до трансплантації печінки при гемофілії. Показання для трансплантації печінки у пацієнтів з гемофілією такі ж, як і у пацієнтів без гемофілії, але процедура має головну перевагу, оскільки забезпечує фенотипічну терапію гемофілії в результаті вироблення фактора VIII трансплантованою печінкою.

Повторне лікування у випадках невдалої терапії на основі ПППД

За наявних наразі високоефективних пангенотипних схем лікування на основі ПППД невдача лікування, тобто нездатність досягти СВВ, трапляється рідко.³⁴⁶ Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі під час попередньої терапії, можна оптимізувати на основі тестування RAS.^{346–348} Таким чином, консультація фахівця може покращити результати після повторного лікування при невдалій терапії із застосуванням ПППД. У [Таблиці 7](#) наведена підсумкова інформація щодо RASs, які, як було показано, продемонстрували знижену чутливість до відповідних класів препаратів *in vitro* та/або, за наявних даних, були відібрані для терапії на основі ПППД у пацієнтів, які не досягли СВВ.^{119,346,348,349}

Ці численні RASs і кілька альтернативних замінів в одних і тих же позиціях можуть бути присутніми до початку повторного лікування у пацієнтів, які раніше отримували терапію на основі ПППД. Виходячи з поточного стану знань, на основі цих спостережень не можна вивести будь-які конкретні алгоритми для прийняття рішень про повторне лікування. Таким чином, при повторному лікуванні необхідно керуватися або знанням того, які препарати застосовувалися в попередніх курсах лікування за недоступності результатів тесту на стійкість до препаратів, або, якщо проводять тест на стійкість до препаратів, керуватися ймовірністю відповіді згідно зі спостережуваним профілем резистентності та досвідом команди, яка здійснює лікування.

Два дослідження III фази, POLARIS-1 та POLARIS-4, продемонстрували безпеку та ефективність застосування комбінованого препарату софосбувір/велпатасвір/воксилапревір протягом 12 тижнів для пацієнтів, яким не вдалося досягти СВВ за допомогою схем лікування

на основі ПППД, включаючи пацієнтів, які отримували інгібітори протеази та/або NS5A.³⁵ Дослідження POLARIS-1 включало пацієнтів, які не досягли успішних результатів попереднього лікування препаратами, що містять NS5A, 46% з яких мали цироз печінки. Загальний показник СВВ після повторного лікування становив 96% (253/263; 1 випадок вірусологічного прориву та 6 рецидивів) у пацієнтів, які отримували софосбувір, велпатасвір і воксилапревір протягом 12 тижнів. Пацієнти без цирозу печінки частіше досягали СВВ, ніж пацієнти з цирозом (99% у порівнянні з 93%, відповідно). Ані генотип ВГС, ані профіль RAS на початку повторного лікування не впливали на відповідь. Серед 7 пацієнтів з вірусологічною невдачею у 2-х випадках були присутні NS3 RASs (Q80K), а в 6-ти випадках - NS5A RASs (у позиції 30 або 93) на момент початку повторного лікування. За вірусологічної невдачі додаткові NS5A RASs були присутні лише у 2 із них.³⁵

Дослідження POLARIS-4 включали пацієнтів, яким раніше не вдалося досягти СВВ після курсу лікування за схемою ПППД, що не включала інгібітор NS5A, 46% з яких мали цироз печінки. Загальний показник СВВ12 після лікування становив 98% (178/182; 1 рецидив) у пацієнтів, рандомізованих для отримання софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів, порівняно з 90% (136/151; 1 вірусологічний прорив, 14 рецидивів) аналогічних пацієнтів, які отримували тільки софосбувір та велпатасвір впродовж такої ж тривалості лікування. Ні генотип ВГС, ні профіль RAS на початку повторного лікування не вплинули на відповідь у пацієнтів, які отримували комбінований препарат із 3-х лікарських засобів. Дійсно, було досягнуто СВВ у 98% (42/43) пацієнтів без виявлених RASs та у 97% (199/205) пацієнтів з будь-якими NS3 та/або NS5A RASs. Пацієнти, у яких стався рецидив після повторного лікування, не мали виявлених RASs на початковому рівні або при вірусологічній невдачі.³⁵

Таблиця 7. Таблиця 7. RASs, що обумовлюють знижену чутливість до відповідних класів препаратів у дослідженнях *in vitro* та/або відібрані для пацієнтів, які не досягли СВВ при застосуванні схем лікування ПППД без ІФН (за винятком інгібіторів протеази першого покоління - телупревіру та боцепревіру)

Клас препарату (область геному)	Позиція аміно-кислоти	Генотип/субтип						
		1a	1b	2	3	4	5	6
Нуклеотидний аналог (NS5B), <i>наприклад</i> , софосбувір								
	150				A150V			
	159	L159F	L159F	L159F	L159F			
	206				K206E			
	282	S282G/R/T	S282G/R/T	S282G/R/T	S282G/R/T	S282C/G/R/T	S282G/R/T	S282G/R/T
	316	C316H/R	C316F/H/N					
	320	L320I/F/V						
	321	V321A	V321I		V321A	V321A		
Інгібітори NS5A (NS5A)								
	24	K24E/Q/R/T	Q24K	T24A/S	S24F			Q24H
	26	K26E						
	28	M28A/G/S/T/V	L28A/M/T	L/F28C/S	M28T/K	L28M/S/T/V	L28I	F/L28A/I/L/M/T/V
	29	P29R	P29S, del29	P29S				
	30	Q30C/D/E/G/H/K/L/N/T/Y, del30	R/R30G/H/P/Q/S	L30H/S	A30D/E/K/S	L30F/G/H/R/S	Q30H	R30E/H/N/ S
	31	L31I/F/M/P/V	L31F/I/M/V/W	L31I/M/V	L31F/I/M/P/V	M/L31I/V	L31F/I/V	L31I/M/V
	32	P32L/S, del32	P32F/L/S, del32				P32L	P32A/L/Q/R/S
	38	S38F						
	58	H58C/D/L/P/R	P58A/D/L/S/R/T			T58A/P/S		T58A/G/H/N/S
	62		Q/E62D		S62L			
	92	A92K/T	A92E/K/T/V	C92R/S/T/W	E92K			E92T
Інгібітори протеази (NS3)	93	Y93C/F/H/L/N/R/S/T/W	Y93C/H/N/R/S/T	Y93F/N/H	Y93H/N/S	Y93C/H/N/S/R/W		T93A/H/N/ S
	36	V36A/C/F/G/L/M	V36A/C/G/L/M					V36I
	41	Q41R	Q41R		Q41K	Q41R		Q41K/R
	43	F43I/L/S/V	F43I/S/V	F43V				
	54	T54A/S	T54A/C/G/S					
	55	V55I	V55A	V55A/I				
	56	Y56H	Y56H/L/F	Y56H/F	Y56H	Y56H		Y56H
	80	Q80K/L/R	Q80H/K/L/R		Q80K/R	Q80R		L80K/Q
	122	S122G/N/R	S122A/D/G/I/N/R/T					S122T
	155	R155G/I/K/M/Q/S/T/V/W	R155C/G/I/K/L/Q/M/S/T/W		R155K	R155C/K	R155K	
	156	A156G/P/S/T/V	A156G/P/S/T/V	A156L/M/T/V	A156G/P/T/V	A156G/H/K/L/S/T/V	A156T/V	A156T/V
	158	V158I	V158I					
	166				A166S/T/Y			
	168	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/Q/R/T/V/Y	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/Q/T/V/Y	D168A/E/F/G/H/N/S/T/V/Y	Q168H/K/L/R	D168A/E/G/H/T/V	D168A/E/H/K/R/V/Y	D168A/E/G/H/V/Y
	170	I/V170T/V	I/V170A/L/T					I170V
	175		M175L					

(продовження на наступній сторінці)

Таблиця 7. (продовження)

Клас препарату (область геному)	Позиція аміно-кислоти	Генотип/субтип					
		1a	1b	2	3	4	5

Ненуклеозидний інгібітор на пальмовій ділянці-1 (palm-1) (NS5B), напр., дасабувір

314	L314H	
316	C316Y	C316H/N/Y/W
368		S368T
395	A395G	
411		N411S
414	M414I/T/V	M414I/T/V
445		C445F/Y
446	E446K/Q	
448	Y448C/H	Y448C/H
553	A553T/V	A553V
554	G554S	G554S
555	Y555H	
556	S556G/R	S556G/R
557	G557R	
558	G558R	G558R
559	D559G/N	D559G/N
561	Y561H/N	
565	S565F	

Ці RASs та інші заміни на тих самих позиціях можуть бути присутніми на початковому етапі повторного лікування у пацієнтів, які не досягли СВВ, що свідчить про знижену чутливість до препарату(ів) відповідного(их) класу(ів). Однак між препаратами, що належать до одного класу, існують відмінності, тому наявність певної RAS не означає, що всі препарати з цього класу мають знижену ефективність. Адаптовано та оновлено з ¹¹⁹

ПППД (DAA) - противірусні препарати прямої дії; del - видалення; IFN - інтерферон; RAS - заміна(и), пов'язана з резистентністю; SVR - СВВ (стійка вірусологічна відповідь).

Кілька досліджень в умовах реальної клінічної практики, під час яких оцінювали ефективність комбінованого препарату, що містить софосбувір/велпатасвір/ воксилапревір, для повторного лікування за невдачі схем терапії на основі ПППД, підтвердили високі показники СВВ, досягнуті під час застосування цієї схеми, незалежно від статі пацієнта, індексу маси тіла, генотипу ВГС та вихідного рівня РНК ВГС.³⁵⁰⁻³⁵² Єдиним параметром перед лікуванням, пов'язаним із дещо нижчим рівнем СВВ, був цироз печінки.³⁵⁰ Таким чином, комбінований препарат, що містив софосбувір, велпатасвір і воксилапревір, є препаратом, якому надається перевага для повторного лікування пацієнтів, яким не вдалося досягти СВВ після курсу лікування за схемою ПППД без ІФН. Тривають дослідження повторного лікування пацієнтів віком 12-17 років із застосуванням комбінованого препарату софосбувір/велпатасвір/воксилапревір. У доступі не буде лікарської форми препарату для дітей молодшого віку.

Випробування MAGELLAN-1 показало, що комбінований препарат, що містить глекапревір і пібрентасвір, не має достатньо високого бар'єру резистентності для досягнення оптимальних показників СВВ у пацієнтів, які раніше отримували інгібітор NS5A.³⁵³ У рандомізованому дослідженні 177 пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС генотипу 1, які попередньо отримували лікування софосбувіром та інгібітором NS5A, 16-тижнева терапія глекапревіром/пібрентасвіром викликала СВВ12 у 86-97% пацієнтів. Лікування виявилось неефективним у 7,3% пацієнтів з інфекцією генотипу 1a. Обрані для лікування RAS в області білка NS3 і NS5A спостерігалися у 9 та 10 пацієнтів з невдачею лікування відповідно.³⁵⁴ Загалом, не показано застосовувати комбінований препарат глекапревір/пібрентасвір для повторного лікування пацієнтів, які зазнали невдачі під час попередньої схеми лікування на основі ПППД, особливо якщо ця схема містила інгібітор NS5A. Натомість комбінований препарат, який включав софосбувір з інгібітором протеази NS3 та інгібітором NS5A, як видається, краще підходить для повторного лікування пацієнтів, які отримували терапію на основі ПППД.

Оскільки пібрентасвір має вищий бар'єр резистентності, ніж усі інші схвалені інгібітори NS5A *in vitro*,^{115,135,142} потрібна комбінація софосбувіру та комбінованого препарату глекапревір/пібрентасвір з фіксованою дозою може стати альтернативою, яка викликає зацікавленість, для лікування важко виліковних пацієнтів, наприклад, пацієнтів зі складними моделями NS5A RAS та/або пацієнтів з прогресуючими захворюваннями печінки (за винятком декомпенсованого цирозу печінки), які безуспішно пройшли кілька курсів лікування. Спостерігалися окремі випадки успішного повторного лікування таких пацієнтів із застосуванням комбінованого препарату софосбувір/глекапревір/пібрентасвір. Під час випробування II фази пацієнтам, яким не вдалося досягти СВВ після 12-тижневого курсу терапії на основі глекапревіру/пібрентасвіру, повторно призначали комбіновану терапію софосбувіром плюс глекапревіром/пібрентасвіром протягом 12 або 16 тижнів. Лише одному із 23 пацієнтів, які отримували 12-тижневу терапію, не вдалося досягти СВВ.³⁵⁵

Для особливо важковиліковних пацієнтів, які раніше отримували інгібітори NS5A, комбінований препарат софосбувір/велпатасвір/воксилапревір, а також софосбувір плюс глекапревір та пібрентасвір, може теоретично принести користь включення до схеми лікування дози рибавіріну залежно від маси тіла та/або збільшення тривалості лікування до 16-24 тижнів. Однак немає даних, які б підтверджували ці показання, тому рішення про призначення лікування має прийматися в індивідуальному порядку багатoproфільними експертними групами з урахуванням багатьох параметрів на початку повторного лікування, включаючи тяжкість захворювання печінки та/або позапечінкових проявів, попередні

невдалі курси лікування, показники RAS тощо. Наявність декомпенсованого цирозу зводить нанівець використання схем на основі інгібіторів протеази, що підкреслює необхідність якнайшвидшого призначення повторного лікування.

Лікування нещодавно набутого гепатиту С

Історично склалося так, що інфекція ВГС класифікується як гостра або хронічна. За традицією, гострим гепатитом С вважався перший 6-місячний період інфікування, після чого наступала хронічна інфекція за відсутності спонтанного кліренсу. Ці визначення ставляться під сумнів у зв'язку з новими даними щодо природного розвитку стійкості ВГС, новими тенденціями в моделях передачі вірусу та еволюції терапії ВГС.

Гострий гепатит С, як правило, є доброякісним і часто протікає безсимптомно.³⁵⁶ У більшості випадків діагноз ВГС-інфекції ґрунтується на підвищеному рівні АЛТ у сироватці крові, тестуванні груп підвищеного ризику або рутинному скринінгу на ВГС.³⁵⁷ Тому точний час інфікування важко встановити. Деякі фінансові органи відмовили у відшкодуванні витрат на лікування пацієнтів з гострим гепатитом С, оскільки ліцензування ПППД для лікування ВГС ґрунтувалося на дослідженнях, проведених серед пацієнтів із хронічною формою інфекції. Враховуючи високу ефективність та безпеку сучасних ПППД для лікування ВГС, така класифікація є бар'єром на шляху до ліквідації ВГС.

У цьому контексті термін "нещодавно набутий" гепатит С є більш доречним, ніж гострий гепатит С. Нещодавно набута інфекція ВГС *de novo* визначається наявністю антитіл до ВГС, РНК ВГС та/або корового антигену ВГС, які не були виявлені в попередніх зразках протягом 12 місяців. Якщо такі зразки в анамнезі недоступні, діагноз нещодавно набутого гепатиту С базується на наявності РНК ВГС або корового антигену ВГС за наявності або відсутності антитіл проти ВГС, що асоціюється з підвищенням рівня АЛТ у 3 рази або більше порівняно з вихідним рівнем у людини, яка мала ризиковану поведінку протягом попередніх 6 місяців, і за відсутності інших причин гострого ураження печінки. При нещодавно набутій реінфекції ВГС використовуються ті ж самі критерії після спонтанного або спричиненого ПППД вірусного кліренсу. У цьому випадку демонстрація іншого штаму за допомогою аналізу послідовності геному свідчить про повторну інфекцію.

Останні дані свідчать про те, що лікування із застосуванням ПППД на ранній стадії ВГС-інфекції є економічно ефективним і корисним для досягнення мікроелімінації у певних групах пацієнтів,³⁵⁸ тоді як відтермінування терапії до досягнення критеріїв хронічної інфекції підвищує ризики передачі ВГС. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів відсутність 2-логарифмічного зниження рівня РНК ВГС через 4 тижні після першого виявлення захворювання передбачає низьку ймовірність (негативне прогностичне значення <1%) спонтанного кліренсу.³⁵⁹ Таким чином, принаймні у людей, які живуть з ВІЛ, ранню хронічну інфекцію ВГС може бути визначено як передбачувану тривалість інфекції <12 місяців і відсутність 2-логарифмічного зниження рівня РНК ВГС через 4 тижні після первинного прояву нещодавно набутого гепатиту С.

Повідомлялося про високі показники СВВ у невеликій кількості пацієнтів з нещодавно набутим гепатитом С, які отримували схеми лікування на основі ПППД. Ідеальна тривалість лікування залишається невідомою. Було проведено три випробування комбінованого препарату софосбувір/ледіпасвір з фіксованою дозою для лікування пацієнтів, інфікованих генотипом 1. Були встановлені наступні показники досягнення СВВ: 93% (13/14) пацієнтів-споживачів ін'єкційних наркотиків після 4 тижнів лікування,³⁶⁰ 77% пацієнтів (20/26) після 6

тижнів лікування серед ВІЛ-позитивних осіб,³⁶¹ та 100% (20/20) пацієнтів після 6 тижнів лікування у ВІЛ-негативних споживачів неін'єкційних наркотиків.³⁶² Під час дослідження TARGET-3D, застосування комбінації підсиленого ритонавіром парітапревіру, омбітасвіру та дасабувіру протягом 8 тижнів, забезпечила досягнення СВВ у 97% (29/30; 1 невірусна невдача) пацієнтів з нещодавно набутим гепатитом С.³⁶³ Нарешті, 6-тижнева терапія глекапревіром/пібрентасвіром дала 90-відсотковий показник досягнення СВВ12 (27/30; 1 вірусологічна невдача) у пацієнтів з нещодавно набутим гепатитом С.³⁶⁴

У багатоцентровому міжнародному відкритому випробуванні пацієнти з нещодавно набутим гепатитом С були рандомізовані на 2 групи, які отримували фіксовану дозу комбінованого препарату софосбувір/велпатасвір протягом 6 або 12 тижнів. Були представлені проміжні результати аналізів 127 із запланованих 250 включених у випробування пацієнтів. Показник досягнення СВВ12 становив 79% (53/67; 6 рецидивів) у групі, яка проходила лікування протягом 6 тижнів та 95% (57/60; без вірусологічної невдачі) у групі, яка отримувала терапію протягом 12 тижнів. Висока частота рецидивів у групі короткострокового лікування призвела до дострокового припинення випробування.³⁶⁵ Під час проведення відкритого, одномоментного, багатоцентрового, міжнародного пілотного дослідження 30 дорослих з нещодавно набутою інфекцією ВГС (середній вік 43 роки, 90% чоловіків, які мають секс з чоловіками, 77% з ко-інфекцією ВІЛ) отримували лікування комбінованим препаратом глекапревір/пібрентасвір з фіксованою дозою. У 83%, 10% та 7% випадків вони були інфіковані генотипами 1, 4 та 3 відповідно. Показник досягнення СВВ12 становив 90% (27/30; 1 випадок рецидиву).³⁶⁶

Оскільки для досягнення максимальних показників СВВ у пацієнтів з хронічним гепатитом С необхідно запроваджувати принаймні 8-тижневу терапію. Пацієнтів з нещодавно набутим гепатитом С слід лікувати комбінованими формами ПППД протягом 8 тижнів, до отримання додаткових даних для визначення ідеальної тривалості лікування в цій групі пацієнтів.

Наразі немає показань для проведення противірусної терапії в якості постконтактної профілактики за відсутності документально підтвердженої передачі ВГС.

Моніторинг лікування

Моніторинг лікування включає моніторинг ефективності терапії, безпеки препаратів та побічних ефектів, а також взаємодії між ліками.

Оцінка ефективності лікування

Наразі оцінювання ефективності лікування потребує мінімального моніторингу, за винятком груп населення з ризиком поганої прихильності до лікування. У всіх випадках оцінка РНК ВГС або корового антигену ВГС на 12-му або 24-му тижні показує, чи було лікування успішним.

Моніторинг безпеки лікування

Нові схеми лікування на основі ПППД загалом добре переносяться. Частота розвитку

серйозних або тяжких несприятливих подій, що призводять до припинення прийому лікарських препаратів, є низькою. Однак, наразі недостатньо даних щодо пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або реципієнтів трансплантату печінки.

Частка пацієнтів, які остаточно припинили лікування через розвиток несприятливих подій під час прийому лікарських препаратів, становила <1% для пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір протягом 12 тижнів. Під час клінічних досліджень не спостерігалось жодної різниці з плацебо-групами. Найпоширенішими несприятливими подіями у цих пацієнтів були втома та головний біль. Додавання воксилапревіру асоціювалося з частішим виникненням помірної діареї (18% і 15% у пацієнтів, які отримували потрійний комбінований препарат, і 7% і 5% у тих, хто отримував тільки софосбувір і велпатасвір у дослідженнях POLARIS-2 і POLARIS-3 відповідно).³⁶

Частка пацієнтів, які остаточно припинили лікування через розвиток несприятливих подій, становила <0,5% серед пацієнтів, які отримували глекапревір та пібрентасвір протягом 8 або 12 тижнів.³⁶⁷ За даними інтегрованого аналізу результатів клінічних досліджень II та III фази за участю 2265 пацієнтів, які отримували комбінований препарат, найпоширенішими несприятливими подіями були втомлюваність та головний біль.³⁶⁷

Розвиток серйозних несприятливих подій спостерігали у 2,4% пацієнтів, які отримували гразопревір та елбасвір. Вони призводили до переривання лікування в 0,1% випадків. Найчастішими несприятливими подіями були втома, головний біль і нудота, що виникали не частіше, ніж у групі плацебо. Під час проведення II та III етапів випробувань у 0,8% (13/1690) пацієнтів спостерігалось безсимптомне підвищення рівня АЛТ до >5 разів від верхньої межі норми, в середньому через 10 тижнів після початку лікування. Ці явища минали спонтанно при продовженні терапії або припиненні лікування. Три пацієнти (0,18%) припинили лікування через підвищення АЛТ.

Моніторинг взаємодії лікарських засобів

Під час лікування слід контролювати ефективність і токсичність препаратів, які пацієнт приймає одночасно при супутніх захворюваннях, а також потенційну лікарську взаємодію між лікарськими засобами. Важливо переглянути всі препарати, які приймає пацієнт, включаючи безрецептурні препарати та рекреаційні психоактивні речовини. Необхідно перевірити, чи всі препарати, які пацієнти приймають одночасно, є необхідними під час лікування ВГС. Можливо, можна припинити прийом якого-небудь препарата, наприклад, статину, на період 8-12 тижнів. Якщо це неможливо, слід знайти альтернативу в тому ж терапевтичному класі без медикаментозної взаємодії. Взаємодію між препаратами також можна усунути або шляхом зміни дозування, або за допомогою чіткого плану моніторингу. Введення нових препаратів під час лікування ВГС вимагає здійснення моніторингу.

Зменшення дози препарату для лікування

Коригування дози не вимагається і не рекомендується для жодної з вищезазначених комбінованих схем лікування препаратами ПППД. Лікування необхідно припинити у разі виникнення тяжких несприятливих подій чи у разі раптового загострення гепатиту (рівень АЛТ перевищує верхню межу норми в 10 разів, якщо такий рівень не був наявний ще на момент початку лікування). При виникненні вираженої анемії (гемоглобін <10 г/дл) у пацієнтів

з декомпенсованим цирозом (В або С клас за класифікацією Чайлда-П'ю), які отримують рибавірин, необхідно скоригувати дозування рибавіріну в бік зменшення на 200 мг. Для пацієнтів зі стрімким зниженням рівня гемоглобіну, особливо якщо вихідний рівень гемоглобіну був низьким, необхідно запроваджувати більш швидке зменшення дози препарату. Прийом рибавіріну слід припинити, якщо рівень гемоглобіну падає нижче 8,5 г/дл.^{368–376}

Подальше спостереження після лікування пацієнтів, які досягли СВВ

У пацієнтів без цирозу печінки, які досягають СВВ, інфекцію ВГС можна вважати такою, яку остаточно вилікували. Пацієнти з наявними супутніми факторами, що сприяють розвитку захворювання печінки (зокрема, зловживання алкоголем в анамнезі, ожиріння та/або цукровий діабет 2 типу) повинні проходити ретельне та періодичне клінічне обстеження, за необхідності.

Пацієнти з вираженим фіброзом (оцінка F3 за шкалою METAVIR) та пацієнти з цирозом (F4), які досягли СВВ, повинні залишатися під наглядом на предмет виявлення ГЦК і кожні 6 місяців проходити обстеження за допомогою ультразвукового дослідження, а також щодо виявлення варикозного розширення вен стравоходу за допомогою ендоскопії, якщо варикозне розширення було виявлено під час ендоскопії до початку лікування (хоча перша варикозна кровотеча рідко спостерігається після СВВ, якщо тільки не присутні та спостерігаються додаткові причини для триваючого ураження печінки). У пацієнтів без варикозного розширення вен на початковому етапі щорічний моніторинг кількості тромбоцитів та оцінка транзиторної еластографії дозволяє проводити індивідуальний моніторинг за допомогою ендоскопії. Якщо кількість тромбоцитів залишається вище 150 000, а показник еластографії становлять <20 кПа, немає необхідності проводити ендоскопію.³⁷⁷ Наявність супутніх факторів, що призводять до захворювання печінки, наприклад, вживання алкоголю в анамнезі або метаболічний синдром, пов'язаний з ожирінням та/або цукровим діабетом 2-го типу, може вимагати проведення додаткових обстежень. Довгострокові дослідження після СВВ показали, що залишаються ризики розвитку ГЦК у пацієнтів з цирозом, які позбулися ВГС, хоча вони значно знижуються порівняно з пацієнтами, які не проходили лікування, або пацієнтами, які не досягли СВВ.^{6,9,10,12–17,250,378} Таким чином, залишається невизначеною тривалість спостереження за можливим розвитком ГЦК у пацієнтів із вираженим фіброзом або цирозом печінки, які досягли СВВ.

Повідомляється, що після успішного лікування ВГС частота повторного інфікування серед пацієнтів з високим ризиком інфікування, наприклад, ЛВ або ЧСЧ з ризикованою поведінкою, становить 1-8% на рік.^{303,379–388} Простота пангенотипної терапії на основі ПППД може збільшити ймовірність повторного інфікування, стосовно чого було нещодавно зроблено припущення.³⁸⁹ Для досягнення максимального ефекту терапії, пацієнтам з груп ризику слід роз'яснити небезпеку повторного інфікування та заохочувати до позитивних поведінкових змін. Пацієнти групи ризику повинні перебувати під моніторингом на предмет повторного інфікування. Також необхідно запропонувати повторно інфікованим пацієнтам пройти лікування без стигматизації або затримки.

Спостереження за пацієнтами, які не отримували лікування, та пацієнтами із де-факто невдачею лікування

Пацієнти з хронічним гепатитом С, які не отримували лікування, а також ті, які не досягли відповіді впродовж кількох курсів відповідного лікування (невиліковні пацієнти), повинні перебувати під регулярним наглядом. Причину(и) відмови від лікування та випадок(ки) невдачі лікування необхідно чітко документувати. Пацієнти, які не отримували лікування, повинні проходити обстеження кожні 1-2 роки неінвазивним методом.⁹⁵ Пацієнти з прогресуючим фіброзом (оцінка F3 за шкалою METAVIR) та цирозом печінки (оцінка F4 за шкалою METAVIR) повинні проходити спеціальне ультразвукове обстеження кожні 6 місяців.

Конфлікт інтересів

Жан-Мішель Павлоцький: Підтримка гранту і дослідження: Діагностичні тести Abbott, Vela. Консультативні ради: Abbvie, Arbutus, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck, Regulus і Siemens Healthcare. Інформування і навчання: Abbvie і Gilead. Алессіо Агемо: Підтримка гранту і дослідження: Abbvie і Gilead. Консультативні ради: Abbvie, Alfasigma, Gilead, Intercept, Merck і Mylan. Інформування та навчання: Abbvie, Alfasigma, Gilead, Intercept, Merck і Mylan.

Марина Беренгер: Підтримка гранту і дослідження: Gilead. Консультативні ради: Abbvie, Gilead and Intercept. інформування та навчання: Abbvie, Astellas, Intercept and Novartis. Olav Dalgard: Підтримка гранту і дослідження: Abbvie, Gilead and Merck. Консультативні ради: Gilead and Merck. інформування та навчання: Abbvie and Merck. Geoffrey Dusheiko: Підтримка гранту і дослідження: Abbott, Cepheid, Gilead and Merck. Консультативні ради: Abbott, Arbutus, Gilead. Ради з моніторингу безпеки: Epana and Janssen. інформування та навчання: Cepheid and Gilead. Fiona Marra: Підтримка гранту і дослідження: Abbvie and Gilead. Консультативні ради: Abbvie, Gilead, Merck and Viiv. Інформування та навчання: Abbvie, Gilead and Merck. Francesco Negro: Підтримка гранту і дослідження: Abbvie and Gilead. Консультативні ради: Abbvie, Gilead and Merck. Інформування та навчання: Abbvie and Gilead. Massimo Puoti: Підтримка гранту та дослідження: Cepheid, Gilead, Merck and Viiv. Консультативні ради: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck and Viiv. Інформування та навчання: Abbvie, Beckman-Coulter, Bristol-Myers Squibb, Correvio, Gilead, Janssen, Merck, Nordic Pharma, Pfizer, Roche, Roche Diagnostics and Viiv. Heiner Wedemeyer: Підтримка гранту та дослідження: Діагностика Abbott, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Novartis and Roche. Консультативні ради: Діагностика Abbott, Abbvie, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Gilead, Intercept, Janssen, Merck, Myr GmbH, Novartis and Roche. Інформування та навчання: Abbott, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Falk Foundation, Gilead, Novartis, Roche Diagnostics and Siemens.

Більш детальна інформація наведена в супровідних [формах розкриття інформації ICMJE](#).

Висловлення подяки

Група експертів висловлює подяку д-ру Лорану Кастері за його внесок у розробку [Таблиці 3](#), а також д-ру Сліму Фураті за його внесок у розробку [Таблиці 7](#). Група також вдячна за внесок членів групи, які брали участь у розробці попередніх версій цих рекомендацій: Девіду Беку, Ксав'є Форнсу та Крістофу Сарразіну. Насамкінець, ми хотіли б подякувати зовнішнім рецензентам цих Рекомендацій EASL за приділений ними час і критичний аналіз: Керівній раді EASL, Грегу Фостеру, Стефану Зойзему та Крістофу Сарразіну.

Додаткові дані

Додаткові дані до цієї статті можна знайти в Інтернеті за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>

Довідкова інформація

- [1] The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–176.
- [2] European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:325–336.
- [3] Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: the beginning of the end - key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat* 2018;25(Suppl. 1):6–17.
- [4] Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69:718–735.
- [5] Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia ES, Hedskog C, Martin R, Chodavarapu K, et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis* 2017;64:44–52.
- [6] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453–1464.
- [7] Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Chromy D, Semmler G, Stattermayer AF, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology* 2020;71:1023–1036.
- [8] Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londono MC, Hernandez-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virologic response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018;67:1683–1694.
- [9] Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964–973.
- [10] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- [11] Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64:1217–1223.
- [12] Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142–156.
- [13] Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017;153:996–1005.
- [14] Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol* 2018;69:1088–1098.
- [15] Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018;155:411–421.
- [16] Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re 3rd V, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: an ERCHIVES study. *Hepatology* 2018;67:2244–2253.
- [17] Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology* 2020;71:44–55.
- [18] Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345–1360.
- [19] Cacoub P, Comarmond C, Sadoun D, Desbois AC. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting antiviral agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:123–132.
- [20] Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204–2212.
- [21] Caviglia GP, Sciacca C, Abate ML, Olivero A, Rosso C, Touscoz GA, et al. Chronic hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia syndrome, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:742–747.
- [22] van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol* 2016;65:S95–S108.
- [23] Younossi ZM. Hepatitis C infection: a systemic disease. *Clin Liver Dis* 2017;21:449–453.
- [24] Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut* 2018;67:553–561.
- [25] Negro F. Expanded benefits of curing the extrahepatic manifestations of HCV infection. *Gut* 2018;67:1917–1919.
- [26] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–725.
- [27] Elefthery R, El-Serafy M, Anees M, Kasem G, Salama M, Elkhoully R, et al. Sofosbuvir-containing regimens are safe and effective in the treatment of HCV patients with moderate to severe renal impairment. *Liver Int* 2020;40:797–805.
- [28] Lawitz E, Landis CS, Flamm SL, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Huang J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(10):918–926.
- [29] Mogalian E, Brainard DM, Osinusi A, Moorehead L, Murray B, Ling KHJ, et al. Pharmacokinetics and safety of velpatasvir and sofosbuvir/velpatasvir in subjects with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1449–1457.
- [30] Smolders EJ, de Kanter CT, van Hoek B, Arends JE, Drenth JP, Burger DM. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of hepatitis C virus drugs in patients with liver and/or renal impairment. *Drug Saf* 2016;39:589–611.
- [31] Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, Shafran SD, Brown A, Ben-Ari Z, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol* 2019;71:660–665.
- [32] Lawitz E, Feld JJ, Jacobson IM, Weiland O, Sood A, Gordon SC, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of patients with chronic hepatitis C genotype 1-6 infection: integrated analysis of eight Phase 3 clinical trials. *Gastroenterology* 2019;156(Suppl. 1):S1343.
- [33] Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagioli S, Shafran S, Carrat F, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as a simple, effective regimen for the treatment of chronic hepatitis C patients: integrated analysis of 12 clinical practice cohorts. *J Hepatol* 2019;70(Suppl.):e2–e3.
- [34] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209195Orig1s000ClinPharmR.pdf. Accessed September 4, 2020.
- [35] Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134–2146.
- [36] Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113–122.
- [37] Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2019;26:980–990.
- [38] Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, Garcia-Samaniego J, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol* 2019;71:666–672.
- [39] Degasperis E, Spinetti A, Lombardi A, Landonio S, Rossi MC, Pasulo L, et al. Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure. *J Hepatol* 2019;71:1106–1115.

- [40] Lawitz E, Gane EJ, Zadeikis N, Sise M, Zamor PJ, Persico M, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV infection and moderate to severe renal impairment: an integrated analysis. *Hepatology* 2018;68(Suppl.):426A.
- [41] Flamm S, Mutimer D, Asatryan A, Wang S, Rockstroh J, Horsmans Y, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: an integrated phase 2/3 analysis. *J Viral Hepat* 2019;26:337–349.
- [42] Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: an integrated analysis of HCV genotype 1–6 patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:293–300.
- [43] Berg T, Naumann U, Stoeckl A, Sick C, John C, Teuber G, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1052–1059.
- [44] D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2019;70:379–387.
- [45] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_en.pdf. Accessed September 4, 2020.
- [46] Jacobson IM, Lawitz E, Kwo PY, Hezode C, Peng CY, Howe AYM, et al. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis. *Gastroenterology* 2017;152:1372–1382.
- [47] Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperr J, et al. The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Gastroenterol* 2018;53:679–688.
- [48] Kramer JR, Puenpatom A, Erickson KF, Cao Y, Smith D, El-Serag HB, et al. Real-world effectiveness of elbasvir/grazoprevir in HCV-infected patients in the US Veterans Affairs Healthcare System. *J Viral Hepat* 2018;25:1270–1279.
- [49] Flamm SL, Bacon B, Curry MP, Milligan S, Nwankwo CU, Tsai N, et al. Real-world use of elbasvir-grazoprevir in patients with chronic hepatitis C: retrospective analyses from the TRIO network. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1511–1522.
- [50] Hernandez-Conde M, Fernandez I, Perello C, Gallego A, Bonacci M, Pascasio JM, et al. Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir therapy in patients with chronic HCV infection: results from the Spanish HEPA-C real-world cohort. *J Viral Hepat* 2019;26:55–64.
- [51] Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson GT, Verna EC, Bhanja S, et al. Elbasvir/grazoprevir in people with hepatitis C genotype 1 infection and Child-Pugh class B cirrhosis: the C-SALT study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00007.
- [52] Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048.
- [53] Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl. 1):S43–S48.
- [54] Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000;6:578–582.
- [55] Terrault NA, Pawlotsky JM, McHutchison J, Anderson F, Krajden M, Gordon S, et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2005;12:465–472.
- [56] Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. *J Clin Microbiol* 2007;45:2426–2433.
- [57] Bertisch B, Brezzi M, Negro F, Mullhaupt B, Ottiger C, Kunzler-Heule P, et al. Very low hepatitis C viral loads in treatment-naïve persons: do they compromise hepatitis C virus antigen testing? *Clin Infect Dis* 2020;70:653–659.
- [58] van Tilborg M, Al Marzooqi SH, Wong WWL, Maan R, Vermehren J, Maasoumy B, et al. HCV core antigen as an alternative to HCV RNA testing in the era of direct-acting antivirals: retrospective screening and diagnostic cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:856–864.
- [59] Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther* 2018;23:211–217.
- [60] Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-alias M, Pawlotsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2014;61:145–148.
- [61] Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* 2014;21:769–779.
- [62] Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarelli S, Cohn J, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:345–355.
- [63] Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Murashima N, Tsubota A, Suzuki Y, et al. Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2000;35:221–225.
- [64] Cividini A, Cerino A, Muzzi A, Furione M, Rebutti C, Segagni L, et al. Kinetics and significance of serum hepatitis C virus core antigen in patients with acute hepatitis C. *J Clin Microbiol* 2003;41:2144–2146.
- [65] Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:135–184.
- [66] Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I, Soulier A, Roudot-Thoraval F, Laperche S, et al. Prospective assessment of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus, a tool for improving access to care. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:e451–e456.
- [67] Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0121450.
- [68] Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:558–566.
- [69] Tang W, Chen W, Amini A, Boeras D, Falconer J, Kelly H, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC Infect Dis* 2017;17:695.
- [70] Pallares C, Carvalho-Gomes A, Hontangas V, Conde I, Di Maira T, Aguilera V, et al. Performance of the OraQuick Hepatitis C virus antibody test in oral fluid and fingerstick blood before and after treatment-induced viral clearance. *J Clin Virol* 2018;102:77–83.
- [71] Chevaliez S, Pawlotsky JM. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings. *J Hepatol* 2018;69:916–926.
- [72] Chapko MK, Dufour DR, Hatia RI, Drobeniuc J, Ward JW, Teo CG. Cost-effectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2015;62:1396–1404.
- [73] Howes N, Lattimore S, Irving WL, Thomson BJ. Clinical care pathways for patients with hepatitis C: reducing critical barriers to effective treatment. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofv218.
- [74] Sena AC, Willis SJ, Hilton A, Anderson A, Wohl DA, Hurt CB, et al. Efforts at the frontlines: implementing a hepatitis C testing and linkage-to-care program at the local public health level. *Public Health Rep* 2016;131(Suppl. 2):57–64.
- [75] Coyle C, Kwakwa H, Viner K. Integrating routine HCV testing in primary care: lessons learned from five federally qualified health centers in Philadelphia, Pennsylvania, 2012–2014. *Public Health Rep* 2016;131(Suppl. 2):65–73.
- [76] Kapadia SN, Marks KM. Hepatitis C management simplification from test to cure: a framework for primary care providers. *Clin Ther* 2018;40:1234–1245.
- [77] Poiteau L, Soulier A, Rosa I, Roudot-Thoraval F, Hezode C, Pawlotsky JM, et al. Performance of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus in whole blood collected on dried blood spots. *J Viral Hepat* 2016;23:399–401.

- [78] Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis* 2016;213:1087–1095.
- [79] Tuailon E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, et al. Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology* 2010;51:752–758.
- [80] Shepherd SJ, Baxter RE, Gunson RN. Evaluation of the Abbott m2000 system for dried blood spot detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Virol* 2019;110:7–10.
- [81] Vazquez-Moron S, Ardizzone Jimenez B, Jimenez-Sousa MA, Bellon JM, Ryan P, Resino S. Evaluation of the diagnostic accuracy of laboratory-based screening for hepatitis C in dried blood spot samples: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:7316.
- [82] Wlassow M, Poiteau L, Roudot-Thoraval F, Rosa I, Soulier A, Hezode C, et al. The new Xpert HCV viral load real-time PCR assay accurately quantifies hepatitis C virus RNA in serum and whole-blood specimens. *J Clin Virol* 2019;117:80–84.
- [83] Mohamed Z, Mbwambo J, Shimakawa Y, Poiteau L, Chevaliez S, Pawlotsky JM, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification using serum samples and dried blood spots in people who inject drugs in Dar-es-Salaam, Tanzania. *J Int AIDS Soc* 2017;20:21856.
- [84] Lamoury FMJ, Hajarizadeh B, Soker A, Martinez D, Quek C, Cunningham P, et al. Evaluation of a hepatitis C virus core antigen assay in plasma and dried blood spot samples. *J Mol Diagn* 2018;20:621–627.
- [85] Catlett B, Lamoury FMJ, Bajis S, Hajarizadeh B, Martinez D, Mowat Y, et al. Evaluation of a hepatitis C virus core antigen assay from venepuncture and dried blood spot collected samples: a cohort study. *J Viral Hepat* 2019;26:1423–1430.
- [86] Biondi MJ, van Tilborg M, Smookler D, Heymann G, Aquino A, Perusini S, et al. Hepatitis C core-antigen testing from dried blood spots. *Viruses* 2019;11:830.
- [87] McHugh MP, Wu AHB, Chevaliez S, Pawlotsky JM, Hallin M, Templeton KE. Multicenter evaluation of the Cepheid Xpert hepatitis C virus viral load assay. *J Clin Microbiol* 2017;55:1550–1556.
- [88] Grebely J, Lamoury FMJ, Hajarizadeh B, Mowat Y, Marshall AD, Bajis S, et al. Evaluation of the Xpert HCV Viral Load point-of-care assay from venepuncture-collected and finger-stick capillary whole-blood samples: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:514–520.
- [89] Lamoury FMJ, Bajis S, Hajarizadeh B, Marshall AD, Martinello M, Ivanova E, et al. Evaluation of the Xpert HCV viral load Finger-Stick point-of-care assay. *J Infect Dis* 2018;217:1889–1896.
- [90] Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc L, et al. Twelve weeks post-treatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–1126.
- [91] Aghemo A, Degasperis E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D'Ambrosio R, et al. Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1331–1336.
- [92] Lucejko M, Tomaszewicz K, Olczak A, Tudrujek-Zdunek M, Halota W, Jelski W, et al. Hepatitis C virus core antigen as a possible alternative for evaluation of treatment effectiveness after treatment with direct acting antivirals. *Br J Biomed Sci* 2019;76:190–194.
- [93] Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
- [94] Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and>. Accessed September 4, 2020.
- [95] European Association for Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [96] Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:772–779.
- [97] Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807–820.
- [98] Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitto H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–1021.
- [99] Herrmann E, de Ledington V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:260–272.
- [100] Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason* 2017;19:23–31.
- [101] Zarski JP, Sturm N, Desmorat H, Melin P, Raabe JJ, Bonny C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis progression in hepatitis C patients retreated for 96 weeks with antiviral therapy: a randomized study. *Liver Int* 2010;30:1049–1058.
- [102] Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledington V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
- [103] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [104] Chevaliez S, Bouvier-alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
- [105] Yang R, Wei L. Profile of the VERSANT HCV genotype 2.0 assay. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:995–1004.
- [106] Rodriguez C, Soulier A, Demontant V, Poiteau L, Mercier-Darty M, Bouvier-alias M, et al. A novel standardized deep sequencing-based assay for hepatitis C virus genotype determination. *Sci Rep* 2018;8:4180.
- [107] Dirani G, Paesini E, Mascetra E, Farabegoli P, Dalmo B, Bartolini B, et al. A novel next generation sequencing assay as an alternative to currently available methods for hepatitis C virus genotyping. *J Virol Methods* 2018;251:88–91.
- [108] Childs K, Davis C, Cannon M, Montague S, Filipe A, Tong L, et al. Sub-optimal SVR rates in African patients with atypical genotype 1 subtypes: implications for global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2019;71:1099–1105.
- [109] Wasitthanasem R, Vongpunswad S, Siripon N, Suya C, Chulothok P, Chaiear K, et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and Southeast Asia. *PLoS One* 2015;10:e0126764.
- [110] Wei L, Lim SG, Xie Q, Van KN, Piratvisuth T, Huang Y, et al. Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:127–134.
- [111] Pawlotsky JM. DAA failures in African patients with “unusual” HCV subtypes: Hey! Didn't you know there was another world? *J Hepatol* 2019;71:1070–1072.
- [112] Fourati S, Rodriguez C, Hezode C, Soulier A, Ruiz I, Poiteau L, et al. Frequent antiviral treatment failures in patients infected with hepatitis C virus genotype 4, subtype 4r. *Hepatology* 2019;69:513–523.
- [113] Gupta N, Mbituyumuremyi A, Kabahizi J, Ntaganda F, Muvunyi CM, Shumbusho F, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:119–126.
- [114] Smith D, Magri A, Bonsall D, Ip CLC, Trebes A, Brown A, et al. Resistance analysis of genotype 3 hepatitis C virus indicates subtypes inherently resistant to nonstructural protein 5A inhibitors. *Hepatology* 2019;69:1861–1872.
- [115] Nguyen D, Smith D, Vaughan-Jackson A, Magri A, Barnes E, Simmonds P, et al. Efficacy of NS5A inhibitors against unusual and potentially difficult-to-treat HCV subtypes commonly found in sub-Saharan Africa and South East Asia. *J Hepatol* 2020;73(4):794–799.
- [116] Papaluca T, O'Keefe J, Bowden S, Doyle JS, Stooze M, Hellard M, et al. Prevalence of baseline HCV NS5A resistance associated substitutions in genotype 1a, 1b and 3 infection in Australia. *J Clin Virol* 2019;120:84–87.
- [117] Rodriguez C, Mercier-Darty M, Soulier A, Poiteau L, Wlassow M, Fourati S, et al. Performance assessment of a fully automated deep sequencing platform for HCV resistance testing. *Antivir Ther* 2019;24:417–423.

- [118] Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic tools for HCV drug resistance testing. *Viruses* 2015;7:6346–6359.
- [119] Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70–86.
- [120] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
- [121] Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:677–690.
- [122] Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology* 2015;149:1315–1317.
- [123] Mogalian E, German P, Kearney BP, Yang CY, Brainard D, McNally J, et al. Use of multiple probes to assess transporter- and cytochrome P450-mediated drug-drug interaction potential of the pangenotypic HCV NS5A inhibitor velpatasvir. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:605–613.
- [124] Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, Brainard DM, Shen G, Hing K, et al. Drug-drug interaction studies between hepatitis C virus antivirals sofosbuvir/velpatasvir and boosted and unboosted human immunodeficiency virus antiretroviral regimens in healthy volunteers. *Clin Infect Dis* 2018;67:934–940.
- [125] Kirby BJ, Taylor J, Stamm LM, Song Q, Wei H, Li Y, et al. Evaluation of transporter and cytochrome P450-mediated drug-drug interactions with the pangenotypic HCV NS3/4A protease inhibitor voxilaprevir (GS-9857) or sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir and phenotypic probe drugs. 17th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, Washington, DC, June 8-10, 2016.
- [126] Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: the EXPEDITION-2 study. *Clin Infect Dis* 2018;67:1010–1017.
- [127] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–2607.
- [128] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- [129] Lim SG, Mohamed R, Le P, Tee HP, McNabb BL, Lu S, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in a genotype 1-6 HCV-infected population from Singapore, Malaysia, Thailand, and Vietnam: results from a phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2017;66(Suppl.):S86A.
- [130] Schreiber J, McNally J, Chodavarapu K, Svarovskaia E, Moreno C. Treatment of a patient with genotype 7 hepatitis C virus infection with sofosbuvir and velpatasvir. *Hepatology* 2016;64:983–985.
- [131] Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodriguez M, Turnes J, et al. Efficacy of sofosbuvir and velpatasvir, with and without ribavirin, in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2018;155:1120–1127.
- [132] Wyles D, Brau N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2017;65:6–12.
- [133] Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, Doehle BP, Shanmugam R, Dvory-Sobol H, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1-6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *J Hepatol* 2018;68:895–903.
- [134] Drysdale K, Townley C, Mahomed F, Foster GR. Effectiveness of therapy in 16,567 directly-acting antiviral treated people in England: high response rates in genotype 3 hepatitis C infection regardless of degree of fibrosis, but ribavirin improves response in cirrhosis. *J Hepatol* 2019;70:e131.
- [135] Gottwein JM, Pham LV, Mikkelsen LS, Ghanem L, Ramirez S, Scheel TKH, et al. Efficacy of NS5A inhibitors against hepatitis C virus genotypes 1-7 and escape variants. *Gastroenterology* 2018;154:1435–1448.
- [136] Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354–369.
- [137] Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018;53:557–565.
- [138] Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263–271.
- [139] Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018;67:505–513.
- [140] Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S33.
- [141] Flamm SL, Wyles DL, Wang S, Mutimer DJ, Rockstroh JK, Horsmans YJ, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 3: an integrated Phase 2/3 analysis. *Hepatology* 2017;66(Suppl.):35A.
- [142] Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, Ng T, Reisch T, Beyer J, et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S500.
- [143] Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:417–426.
- [144] Wei L, Wang G, Alami NN, Xie W, Heo J, Xie Q, et al. Glecaprevir-pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies - a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:839–849.
- [145] Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062–1068.
- [146] Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2018;67:514–523.
- [147] Brown Jr RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* 2020;72:441–449.
- [148] Krishnan P, Pilot-Matias T, Schnell G, Tripathi R, Ng TI, Reisch T, et al. Pooled resistance analysis in patients with hepatitis C virus genotype 1 to 6 infection treated with glecaprevir-pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01249-18.
- [149] Singh AD, Maitra S, Singh N, Tyagi P, Ashraf A, Kumar R, et al. Systematic review and meta-analysis: impact of baseline resistance-associated substitutions on the efficacy of glecaprevir/pibrentasvir among chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:490–504.
- [150] Cornberg M, Negro F, Lampertico P, Turnes J, Curry M, Brown A, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Hepatol* 2019;70:e113–e114.
- [151] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1–13.
- [152] Wei LJ, Zhdanov K, Burnevich E, Sheen IS, Heo J, Nguyen VK, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naïve patients with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): a phase III randomized multinational clinical trial. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S529.
- [153] Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:164–175.
- [154] Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319–e327.
- [155] Abergel A, Asselah T, Mallat A, Chanteranne B, Faure F, Larrey D, et al. Phase 3, multicenter open-label study to investigate the efficacy of elbasvir and grazoprevir fixed-dose combination for 8 weeks in treatment-naïve, HCV GT1b-infected patients, with non-severe fibrosis. *Liver Int* 2020. Epub ahead of print.
- [156] Huang CF, Hung CH, Cheng PN, Bair MJ, Huang YH, Kao JH, et al. An open-label, randomized, active-controlled trial of 8 versus 12 weeks of elbasvir/grazoprevir for treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection and mild fibrosis (EGALITE study): impact of baseline viral loads and NS5A

- resistance-associated substitutions. *J Infect Dis* 2019;220:557–566.
- [157] Freeman JA, Hill A. The use of generic medications for hepatitis C. *Liver Int* 2016;36:929–932.
- [158] Bwa AH, Nangia G, Win STS, Maung ST, Han KAW, Htar SS, et al. Strategy and efficacy of generic and pan-genotypic sofosbuvir/velpatasvir in chronic hepatitis C virus: a Myanmar experience. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:283–293.
- [159] Hlaing NKT, Nangia G, Tun KT, Lin S, Maung MZ, Myint KT, et al. High sustained virologic response in genotypes 3 and 6 with generic NS5A inhibitor and sofosbuvir regimens in chronic HCV in Myanmar. *J Viral Hepat* 2019;26:1186–1199.
- [160] Lashen SA, Shamseya MM, Madkour MA, Aboufarrag GA. Tolerability and effectiveness of generic direct-acting antiviral drugs in eradication of hepatitis C genotype 4 among Egyptian patients. *Liver Int* 2019;39:835–843.
- [161] Scotto R, Buonomo AR, Moriello NS, Maraolo AE, Zappulo E, Pinchera B, et al. Real-world efficacy and safety of pangenotypic direct-acting antivirals against hepatitis C virus infection. *Rev Recent Clin Trials* 2019;14:173–182.
- [162] Abozeid M, Alsebaey A, Abdelsameea E, Othman W, Elhelbawy M, Rgab A, et al. High efficacy of generic and brand direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis* 2018;75:109–114.
- [163] Goel A, Chen Q, Chhatwal J, Aggarwal R. Cost-effectiveness of generic pan-genotypic sofosbuvir/velpatasvir versus genotype-dependent direct-acting antivirals for hepatitis C treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:2029–2036.
- [164] Liu CH, Chen YS, Wang SS, Liu CJ, Su TH, Yang HC, et al. Sofosbuvir-based interferon-free direct acting antiviral regimens for heart transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;66:289–292.
- [165] Liu CH, Huang YJ, Yang SS, Chang CH, Yang SS, Sun HY, et al. Generic sofosbuvir-based interferon-free direct acting antiviral agents for patients with chronic hepatitis C virus infection: a real-world multicenter observational study. *Sci Rep* 2018;8:13699.
- [166] Morrison C. Gilead injects own generics into shrinking HCV drug market. *Nat Biotechnol* 2018;36:1030.
- [167] Zeng QL, Xu GH, Zhang JY, Li W, Zhang DW, Li ZQ, et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: a real-life observational study. *J Hepatol* 2017;66:1123–1129.
- [168] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
- [169] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- [170] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199–236.
- [171] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
- [172] Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2017;24:936–943.
- [173] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- [174] Lu M, Wu KH, Li J, Moorman AC, Spradling PR, Teshale EH, et al. Adjuvant ribavirin and longer direct-acting antiviral treatment duration improve sustained virological response among hepatitis C patients at risk of treatment failure. *J Viral Hepat* 2019;26:1210–1217.
- [175] Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685–697.
- [176] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [177] Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60(Suppl.):320A.
- [178] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493–1505.
- [179] Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224–1231.
- [180] Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, De Ledinghen V, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? *Hepatology* 2015;62(Suppl. 1):257A.
- [181] Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: a European study. *J Hepatol* 2016;65:524–531.
- [182] Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Facchetti R, Strazzabosco M, Perricone G, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C virus infection after viral eradication: outcome after delisting: a European study. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S39.
- Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Fernandez I, Baliellas C, et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry. *J Hepatol* 2016;64(Suppl. 2):S133
- [183] Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Fernandez I, Baliellas C, et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry. *J Hepatol* 2016;64(Suppl. 2):S133.
- [184] Di Maira T, Torregrosa A, Navarro V, Sanchez D, Forns V, Berenguer M. Liver volume as a predictor of functional improvement post DAA treatment. *Transplantation* 2018;102:e74–e81.
- [185] Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427–437.
- [186] Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, Cortesi PA, Vinaixa C, Facchetti R, et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: outcome 2 years after delisting. *Liver Int* 2018;38:2170–2177.
- [187] Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017;67:1168–1176.
- [188] El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, Huang KC, Zhong A, Osinusi A, et al. Baseline factors associated with improvements in decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2018;154:2111–2121.
- [189] Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology* 2017;65:777–788.
- [190] Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, Mazzarelli C, Perricone G, De Nicola S, et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat* 2018;25:791–801.
- [191] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.
- [192] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
- [193] Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250–256.
- [194] Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673–684.
- [195] Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral

- hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol* 2006;45:127–143.
- [196] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
 - [197] Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459–465.
 - [198] Blasco A, Fornis X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
 - [199] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
 - [200] Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, Rosenberg WMC, McNabb B, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol* 2018;69:603–607.
 - [201] Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown Jr RS, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/pibrentasvir treatment in liver or kidney transplant patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018;68:1298–1307.
 - [202] Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165–1171.
 - [203] Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874–880.
 - [204] Chute DF, Chung RT, Sise ME. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in the kidney transplant recipient. *Kidney Int* 2018;93:560–567.
 - [205] D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int* 2016;36:1585–1589. Selzner N, Berenguer M. Should organs from hepatitis C-positive donors be used in hepatitis C-negative recipients for liver transplantation? *Liver Transpl* 2018;24:831–840.
 - [206] Selzner N, Berenguer M. Should organs from hepatitis C-positive donors be used in hepatitis C-negative recipients for liver transplantation? *Liver Transpl* 2018;24:831–840.
 - [207] Terrault NA, Sher L. Expanding the use of hepatitis C positive donors and keeping recipient safety at the forefront. *Am J Transplant* 2020;20:627–628.
 - [208] Bari K, Luckett K, Kaiser T, Diwan T, Cuffy M, Schoech M, et al. Hepatitis C transmission from seropositive, non-viremic donors to non-hepatitis C liver transplant recipients. *Hepatology* 2018;67:1673–1682.
 - [209] Fabrizi F, Cerutti R, Silva M. HCV-infected solid organ donors, direct-acting antivirals and the current challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:7–14.
 - [210] Kapila N, Al-Khalloufi K, Bejarano PA, Vanatta JM, Zervos XB. Fibrosing cholestatic hepatitis after kidney transplantation from HCV-viremic donors to HCV-negative recipients: a unique complication in the DAA era. *Am J Transplant* 2020;20:600–605.
 - [211] Bowring MG, Kucirka LM, Massie AB, Luo X, Cameron A, Sulkowski M, et al. Changes in utilization and discard of hepatitis C-infected donor livers in the recent era. *Am J Transplant* 2017;17:519–527.
 - [212] Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, Kupronis B, Iqbal K, Ward JW, et al. Increases in acute hepatitis C virus infection related to a growing opioid epidemic and associated injection drug use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health* 2018;108:175–181.
 - [213] Cotter TG, Paul S, Sandikci B, Couri T, Bodzin AS, Little EC, et al. Increasing utilization and excellent initial outcomes following liver transplant of hepatitis C virus (HCV)-viremic donors into HCV-negative recipients: outcomes following liver transplant of HCV-viremic donors. *Hepatology* 2019;69:2381–2395.
 - [214] Goldberg DS, Abt PL, Reese PP. Transplanting HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med* 2017;377:1105.
 - [215] Kapila N, Menon KVN, Al-Khalloufi K, Vanatta JM, Murgas C, Reino D, et al. HCV NAT positive solid organ allografts transplanted into HCV negative recipients: a real-world experience. *Hepatology* 2020;72:32–41.
 - [216] La Hoz RM, Sandikci B, Ariyamuthu VK, Tanriover B. Short-term outcomes of deceased donor renal transplants of HCV uninfected recipients from HCV seropositive nonviremic donors and viremic donors in the era of direct-acting antivirals. *Am J Transplant* 2019;19:3058–3070.
 - [217] Gupta G, Yakubu I, Bhati CS, Zhang Y, Kang L, Patterson JA, et al. Ultra-short duration direct acting antiviral prophylaxis to prevent virus transmission from hepatitis C viremic donors to hepatitis C negative kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2020;20:739–751.
 - [218] Aslam S, Yumul I, Mariski M, Pretorius V, Adler E. Outcomes of heart transplantation from hepatitis C virus-positive donors. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1259–1267.
 - [219] Gernhofer YK, Brambatti M, Greenberg BH, Adler E, Aslam S, Pretorius V. The impact of using hepatitis C virus nucleic acid test-positive donor hearts on heart transplant waitlist time and transplant rate. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1178–1188.
 - [220] Schlendorf KH, Zalawadiya S, Shah AS, Wigger M, Chung CY, Smith S, et al. Early outcomes using hepatitis C-positive donors for cardiac transplantation in the era of effective direct-acting anti-viral therapies. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:763–769.
 - [221] Bethea ED, Gaj K, Gustafson JL, Axtell A, Lebeis T, Schoenike M, et al. Pre-emptive pangenotypic direct acting antiviral therapy in donor HCV-positive to recipient HCV-negative heart transplantation: an open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:771–780.
 - [222] Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, Mallidi HR, Givertz MM, Mehra MR, et al. Heart and lung transplants from HCV-infected donors to uninfected recipients. *N Engl J Med* 2019;380:1606–1617.
 - [223] Feld JJ, Cypel M, Kumar D, Dahari H, Pinto Ribeiro RV, Marks N, et al. Short-course, direct-acting antivirals and ezetimibe to prevent HCV infection in recipients of organs from HCV-infected donors: a phase 3, single-centre, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:649–657.
 - [224] Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;67:32–39.
 - [225] He S, Lockart I, Alavi M, Danta M, Hajarizadeh B, Dore GJ. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:34–52.
 - [226] Huang AC, Mehta N, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatology* 2018;68:449–461.
 - [227] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;68:25–32.
 - [228] Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719–728.
 - [229] Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology* 2019;157:1264–1278.
 - [230] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727–733.
 - [231] Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719–726.
 - [232] Camma C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: much ado about nothing. *J Hepatol* 2016;65:861–862.
 - [233] Ravi S, Kodali S, Simpson H, Alkurdi B, McGuire BM, Singal A. Unusually high HCC rates among patients with HCV cirrhosis after treatment with direct acting antivirals. *Hepatology* 2016;64(Suppl.):663A.
 - [234] Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Goncalves R, Albuquerque A, Pereira P, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:1070–1071.
 - [235] Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis

- C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:859–860.
- [236] Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol* 2016;65:856–858.
- [237] Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wranke A, Smith A, Port K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:516–525.
- [238] Petta S, Cabibbo G, Barbara M, Attardo S, Bucci L, Farinati F, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:160–168.
- [239] ANRS Collaborative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65:734–740.
- [240] Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741–747.
- [241] Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Enooku K, et al. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:1272–1273.
- [242] Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: first, do no harm by withdrawing treatment. *J Hepatol* 2016;65:862–864.
- [243] Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, Mazzarelli C, Pontecorvi V, Ciaccio A, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after pre-treating direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol* 2017;66:236–237.
- [244] Yasui Y, Kurosaki M, Wang W, Okada M, Kubota Y, Goto T, et al. Direct acting antivirals did not increase early recurrences after curative treatment of HCV-related hepatocellular carcinoma in comparison with IFN-based treatment. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S748.
- [245] Innes H, Barclay ST, Hayes PC, Fraser A, Dillon JF, Stanley A, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen. *J Hepatol* 2018;68:646–654.
- [246] Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavo MR, Madonia S, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:688–695.
- [247] Reddy KR, Bourliere M, Agarwal K, Lawitz E, Osinusi A, Kersey K, et al. Sustained viral response following treatment with direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S491.
- [248] Singer AW, Reddy KR, Telep LE, Osinusi AO, Brainard DM, Buti M, et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1278–1287.
- [249] Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, Bailly F, Maynard M, Ouziel G, et al. Interferon-free direct-acting antiviral therapy decreases the rate of hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S745.
- [250] Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204–1212.
- [251] Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch AD, Pillai A, Hoteit M, et al. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection is associated with increased survival in patients with a history of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2019;157:1253–1263.
- [252] Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: expert review. *Gastroenterology* 2019;156:2149–2157.
- [253] Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:505–515.
- [254] Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:477–487.
- [255] Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;59:765–773.
- [256] Koneru A, Nelson N, Hariri S, Canary L, Sanders KJ, Maxwell JF, et al. Increased hepatitis C virus (HCV) detection in women of childbearing age and potential risk for vertical transmission - United States and Kentucky, 2011–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:705–710.
- [257] Gonzalez-Peralta RP, Langham Jr MR, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:630–635.
- [258] Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, Gonzalez-Peralta RP, Rosenthal P, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580–1586.
- [259] Castellino S, Lensing S, Riely C, Rai SN, Davila R, Hayden RT, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood* 2004;103:2460–2466.
- [260] Jonas MM, Romero R, Sokal EM, Rosenthal P, Verucchi G, Lin CH, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2019;70(Suppl.):465A.
- [261] Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: part 1 of the DORA study. *Hepatology* 2020;71:456–462.
- [262] Ly KN, Jiles RB, Teshale EH, Foster MA, Pesano RL, Holmberg SD. Hepatitis C virus infection among reproductive-aged women and children in the United States, 2006 to 2014. *Ann Intern Med* 2017;166:775–782.
- [263] Tasillo A, Eftekhari Yazdi G, Nolen S, Schillie S, Velozzi C, Epstein R, et al. Short-term effects and long-term cost-effectiveness of universal hepatitis C testing in prenatal care. *Obstet Gynecol* 2019;133:289–300.
- [264] Chaillon A, Rand EB, Reau N, Martin NK. Cost-effectiveness of universal hepatitis C virus screening of pregnant women in the United States. *Clin Infect Dis* 2019;69:1888–1895.
- [265] Chappell CA, Krans EE, Bunge K, Macio I, Bogen D, Scarsi KK, et al. A Phase 1 study of ledipasvir/sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington), March 4–7, 2019.
- [266] Yattoo GN. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy. *Hepatol Int* 2018;12(Suppl. 2):S292–S293.
- [267] El-Sayed MH, Elakel W, Elsharkawy A, Eletreby R, Elsaees K, Elshazly Y, et al. DAA therapy in women of child bearing age: accidental conception during therapy and pregnancy outcome. *J Hepatol* 2019;70(Suppl.):e221.
- [268] Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *BMJ* 1998;317:437–441.
- [269] Larney S, Grebely J, Hickman M, De Angelis D, Dore GJ, Degenhardt L. Defining populations and injecting parameters among people who inject drugs: implications for the assessment of hepatitis C treatment programs. *Int J Drug Policy* 2015;26:950–957.
- [270] Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1385–1398.
- [271] Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1192–e1207.
- [272] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571–583.
- [273] Hagan H, Pougnet ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection:

- the influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008;168:1099–1109.
- [274] Aspinall EJ, Weir A, Sacks-Davis R, Spelman T, Grebely J, Higgs P, et al. Does informing people who inject drugs of their hepatitis C status influence their injecting behaviour? Analysis of the Networks II study. *Int J Drug Policy* 2014;25:179–182.
 - [275] Bruneau J, Zang G, Abrahamowicz M, Jutras-Aswad D, Daniel M, Roy E. Sustained drug use changes after hepatitis C screening and counseling among recently infected persons who inject drugs: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2014;58:755–761.
 - [276] de Vos AS, Prins M, Kretzschmar ME. Hepatitis C virus treatment as prevention among injecting drug users: who should we cure first? *Addiction* 2015;110:975–983.
 - [277] Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology* 2014;60:1861–1870.
 - [278] Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;54:1137–1144.
 - [279] Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013;58:1598–1609.
 - [280] Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012;55:49–57.
 - [281] van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE, et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA* 2014;312:1927–1928.
 - [282] Page K, Morris MD, Hahn JA, Maher L, Prins M. Injection drug use and hepatitis C virus infection in young adult injectors: using evidence to inform comprehensive prevention. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl. 2): S32–S38.
 - [283] Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One* 2014;9:e103345.
 - [284] Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD012021.
 - [285] Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1208–e1220.
 - [286] Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from life-style issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014;384:1953–1997.
 - [287] Braun DL, Hampel R, Ledergerber B, Grube C, Nguyen H, Künzler-Heule P, et al. A treatment as prevention trial to eliminate hepatitis C among men who have sex with men living with HIV in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2020. Epub ahead of print.
 - [288] Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:625–634.
 - [289] Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:153–161.
 - [290] Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of Phase 3 ASTRAL trials. *Clin Infect Dis* 2016;63:1479–1481.
 - [291] Grebely J, Feld JJ, Wyles D, Sulkowski M, Ni L, Llewellyn J, et al. Sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapies for HCV in people receiving opioid substitution therapy: an analysis of Phase 3 studies. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy001.
 - [292] Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S513.
 - [293] Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, Bruneau J, Dalgard O, Powis J, et al. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: the SIMPLIFY study. *Int J Drug Policy* 2018;62:14–23.
 - [294] Cunningham EB, Hajarizadeh B, Amin J, Litwin AH, Gane E, Cooper C, et al. Adherence to once-daily and twice-daily direct acting antiviral therapy for hepatitis C infection among people with recent injection drug use or current opioid agonist therapy. *Clin Infect Dis* 2020. Epub ahead of print.
 - [295] Foster GR, Dore GJ, Wang S, Grebely J, Sherman KE, Baumgarten A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: an integrated analysis of 7 Phase III studies. *Drug Alcohol Depend* 2019;194:487–494.
 - [296] Grebely J, Dore GJ, Alami NN, Conway B, Dillon JF, Gschwantler M, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C genotypes 1–6 receiving opioid substitution therapy. *Int J Drug Policy* 2019;66:73–79.
 - [297] Janjua NZ, Darvishian M, Wong S, Yu A, Rossi C, Ramji A, et al. Effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/velpatasvir in people who inject drugs and/or those in opioid agonist therapy. *Hepatol Commun* 2019;3:478–492.
 - [298] Aghemo A, Negro F, Gschwantler M, Asselah T, Bondi MI, Crown ED, et al. From clinical trials to real-world evidence: similar virologic cure rates and safety outcomes following treatment with glecaprevir/pibrentasvir among patients with chronic hepatitis C virus infection and recent drug use. *Hepatology* 2019;70(Suppl. 1):932A.
 - [299] Christensen S, Buggisch P, Mauss S, Boker KHW, Schott E, Klinker H, et al. Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: still a concern in clinical practice? *Addiction* 2018;113:868–882.
 - [300] Hajarizadeh B, Cunningham EB, Reid H, Law M, Dore GJ, Grebely J. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:754–767.
 - [301] Artenie AA, Cunningham EB, Dore GJ, Conway B, Dalgard O, Powis J, et al. Patterns of drug, alcohol use and injection equipment sharing among people with recent injecting drug use or receiving opioid agonist treatment during and following hepatitis C virus treatment with direct-acting antiviral therapies: an international study. *Clin Infect Dis* 2020;70:2369–2376.
 - [302] Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl. 2):S56–S61.
 - [303] Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, Martinello M, Law M, Janjua N, et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: a meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:643–657.
 - [304] Fraser H, Zibbell J, Hoerger T, Hariri S, Vellozzi C, Martin NK, et al. Scaling-up HCV prevention and treatment interventions in rural United States-model projections for tackling an increasing epidemic. *Addiction* 2018;113:173–182.
 - [305] Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl. 2):S39–S45.
 - [306] Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2013;58:1215–1224.
 - [307] He T, Li K, Roberts MS, Spaulding AC, Ayer T, Grefenstette JJ, et al. Prevention of hepatitis C by screening and treatment in U.S. Prisons. *Ann Intern Med* 2016;164:84–92.
 - [308] Vrolijk H, Oordt-Speets AM, Madeddu G, Babudieri S, Monarca R, O'Moore E, et al. A systematic review on models of care effectiveness and barriers to hepatitis C treatment in prison settings in the EU/EEA. *J Viral Hepat* 2018;25:1406–1422.
 - [309] Papaluca T, McDonald L, Craigie A, Gibson A, Desmond P, Wong D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C in prisoners using a nurse-led, statewide model of care. *J Hepatol* 2019;70:839–846.
 - [310] Bhandari R, Morey S, Hamoodi A, Thompson C, Jones D, Hewett M, et al. High rate of hepatitis C reinfection following antiviral treatment in the North East

- England prisons. *J Viral Hepat* 2020;27:449–452.
- [311] Sander G, Lines R. HIV, hepatitis C, TB, harm reduction, and persons deprived of liberty: what standards does international human rights law establish? *Health Hum Rights* 2016;18:171–182.
- [312] Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, Pol S, Thabut D, Hezode C, et al. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:518–526.
- [313] Persico M, Aglitti A, Caruso R, De Renzo A, Selleri C, Califano C, et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 2018;67:48–55.
- [314] Masarone M, Persico M. Hepatitis C virus infection and non-hepatocellular malignancies in the DAA era: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2019;39:1292–1306.
- [315] Lai TS, Lee MH, Yang HI, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Hepatitis C viral load, genotype, and increased risk of developing end-stage renal disease: REVEAL-HCV study. *Hepatology* 2017;66:784–793.
- [316] Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, Fabrizi F, Izopet J, Jha V, et al. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int* 2018;94:663–673.
- [317] El-Serag HB, Christie IC, Puenpatom A, Castillo D, Kanwal F, Kramer JR. The effects of sustained virological response to direct-acting anti-viral therapy on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1442–1447.
- [318] Fabrizi F, Cerutti R, Porata G, Messa P, Ridruejo E. Direct-acting antiviral agents for HCV-associated glomerular disease and the current evidence. *Pathogens* 2019;8:176.
- [319] Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016;63:408–417.
- [320] Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448–1455.
- [321] Pol S, Pockros P, Pugatch D, Brau N, Landis C, Elkhachab M, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1-6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S738.
- [322] Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamura M, Watanabe T, et al. The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment: a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1230–1241.
- [323] Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J, et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2017;66(Suppl.):848A.
- [324] Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST, Hawley MN, Bhattacharya R, Landis CS. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatol Commun* 2017;1:248–255.
- [325] Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;65:40–47.
- [326] Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.
- [327] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545.
- [328] Beinhart S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and post-kidney transplantation setting. *Transpl Int* 2016;29:999–1007.
- [329] Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1474–1479.
- [330] Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2016;11:e0158431.
- [331] Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;166:109–117.
- [332] Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown Jr RS, Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: results from the HCV-TARGET study. *Hepatology* 2017;66:1090–1101.
- [333] Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-alpha-2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487–1490.
- [334] Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132–136.
- [335] Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of hcv infection in patients coinfecting with HBV. *Gastroenterology* 2018;154:989–997.
- [336] Lai ME, Origa R, Danjou F, Leoni GB, Vacquer S, Anni F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur J Haematol* 2013;90:501–507.
- [337] Papatheodoridis G. Hepatitis C virus treatment advances for thalassemia patients. *Thalassemia Rep* 2018;8:7491.
- [338] Zamani F, Ajdarkosh H, Safarnezhad-Tameshel F, Azarkeivan A, Keyvani H, Naserifar F, et al. The effectiveness of sofosbuvir and daclatasvir in the treatment of hepatitis C in thalassaemia major patients and their effect on haematological factors. *Indian J Med Microbiol* 2018;36:224–229.
- [339] Mangia A, Sarli R, Gamberini R, Piga A, Cenderello G, Piazzolla V, et al. Randomised clinical trial: sofosbuvir and ledipasvir in patients with transfusion-dependent thalassaemia and HCV genotype 1 or 4 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:424–431.
- [340] Mehta R, Kabrawala M, Nandwani S, Desai P, Bhayani V, Patel S, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir and daclatasvir for hepatitis C virus infection in patients with beta-thalassemia major. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8:3–6.
- [341] Moon J, Hyland RH, Zhang F, Brainard DM, Lanzkron S, McHutchison JG, et al. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C in persons with sickle cell disease. *Clin Infect Dis* 2017;65:864–866.
- [342] Origa R, Ponti ML, Filosa A, Galeota Lanza A, Piga A, Saracco GM, et al. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs is safe and effective in patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2017;92:1349–1355.
- [343] Sharara AI, Rustom LBO, Marrache M, Rimmani HH, Bou Daher H, Koussa S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for chronic hepatitis C infection in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol* 2019;94:E43–E45.
- [344] Hezode C, Colombo M, Bourliere M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, et al. Elbasvir/grazoprevir for patients with hepatitis C virus infection and inherited blood disorders: a Phase III study. *Hepatology* 2017;66:736–745.
- [345] Mancuso ME, Linari S, Santagostino E, Bartolozzi D, D'Ambrosio R, Borghi M, et al. High rate of sustained virological response with direct-acting antivirals in haemophiliacs with HCV infection: a multicenter study. *Liver Int* 2020;40:1062–1068.
- [346] Pawlotsky JM. Retreatment of hepatitis C virus-infected patients with direct-acting antiviral failures. *Semin Liver Dis* 2019;39:354–368.
- [347] Vermehren J, Susser S, Dietz J, von Hahn T, Petersen J, Hinrichsen H, et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol* 2016;64(Suppl. 2):S188.
- [348] Sorbo MC, Cento V, Di Maio VC, Howe AYM, Garcia F, Perno CF, et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance:

- update 2018. *Drug Resist Updat* 2018;37:17–39.
- [349] Dietz J, Susser S, Vermehren J, Peiffer KH, Grammatikos G, Berger A, et al. Patterns of resistance-associated substitutions in patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antivirals. *Gastroenterology* 2018;154:976–988.
- [350] De Gasperi E, Spinetti A, Lombardi A, Landonio S, Scotton PG, Pasulo L, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir for retreatment of chronic hepatitis C patients with a previous failure to direct-acting antivirals: a real-life study from the NAVIGATORE Lombardia and Veneto Networks. *J Hepatol* 2019;70:e217.
- [351] Krajden M, Cook D, Wong S, Wilton J, Butt ZA, Bartlett S, et al. Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir as a hepatitis C virus infection salvage treatment. *Hepatology* 2019;70(Suppl.):914A.
- [352] Da BL, Lourdasamy V, Kushner T, Dieterich D, Saberi B. Efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in direct-acting antiviral experienced patients with hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020. Epub ahead of print.
- [353] Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253–1260.
- [354] Lok AS, Gardiner DF, Hezode C, Lawitz EJ, Bourliere M, Everson GT, et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/ RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol* 2014;60:490–499.
- [355] Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2019;70:1019–1023.
- [356] Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:321–327.
- [357] Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. *J Hepatol* 2012;57:1349–1360.
- [358] Betha ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2018;67:837–846.
- [359] Boesecke C, Nelson M, Ingiliz P, Lutz T, Scholten S, Cordes C, et al. Can't buy my love? Obstacles to micro-elimination of acute HCV coinfection in Europe. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, March 4–7, 2019.
- [360] Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT: SLAM C study. *Hepatol Int* 2016;10(Suppl. 1):S14–S15.
- [361] Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Dvory-Sobol H, Zheng W, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:347–353.
- [362] Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken H, Klinker H, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:215–222.
- [363] Martinello M, Bhagani S, Gane EJ, Orkin C, Cooke GS, Kulasegaram R, et al. Shortened therapy of 8 weeks duration with paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with acute and recent genotype 1 HCV infection: the TARGET3D Study. *Hepatology* 2017;66(Suppl.):574A.
- [364] Martinello M, Orkin C, Cooke G, Bhagani S, Gane E, Kulasegaram R, et al. Shortened duration pan-genotypic therapy with glecaprevir-pibrentasvir for six weeks among people with acute and recent HCV infection. *J Hepatol* 2019;70:e231.
- [365] Matthews G, Bhagani S, van der Valk M, Rockstroh J, Kim AY, Thumheer C, et al. Short duration sofosbuvir-velpatasvir is inferior to standard duration therapy in the treatment of recently acquired HCV infection: results from the REACT study. *Hepatology* 2019;70:1487A–1498A.
- [366] Martinello M, Orkin C, Cooke G, Bhagani S, Gane E, Kulasegaram R, et al. Short-duration pan-genotypic therapy with glecaprevir/pibrentasvir for 6 weeks among people with recent hepatitis C viral infection. *Hepatology* 2020;72:7–18.
- [367] Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. *J Hepatol* 2017;66(Suppl. 1):S515.
- [368] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [369] Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- [370] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
- [371] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(Suppl. 1):S237–S244.
- [372] Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alfa. *Hepatology* 2007;46:371–379.
- [373] Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
- [374] Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
- [375] Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.
- [376] Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974–984.
- [377] Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy. *Gastroenterology* 2019;156:997–1009.
- [378] Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:46.
- [379] Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004;39:1540–1543.
- [380] Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:148–154.
- [381] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl. 5):S336–S338.
- [382] Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281–1284.
- [383] Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058–1069.
- [384] Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl. 2):S80–S89.
- [385] Cunningham EB, Applegate TL, Lloyd AR, Dore GJ, Grebely J. Mixed HCV infection and reinfection in people who inject drugs - impact on therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:218–230.
- [386] Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl. 2):S105–S110.
- [387] Midgard H, Bjoro B, Maeland A, Konopski Z, Kileng H, Damas JK, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J Hepatol* 2016;64:1020–1026.

- [388] Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:683–694.
- [389] Martin TC, Ingiliz P, Rodger A, Stellbrink HJ, Mauss S, Boesecke C, et al. HCV reinfection incidence and outcomes among HIV infected MSM in Western Europe. *J Hepatol* 2016;64(Suppl. 2):S138.