

Софосбувир в лечении вирусного гепатита С

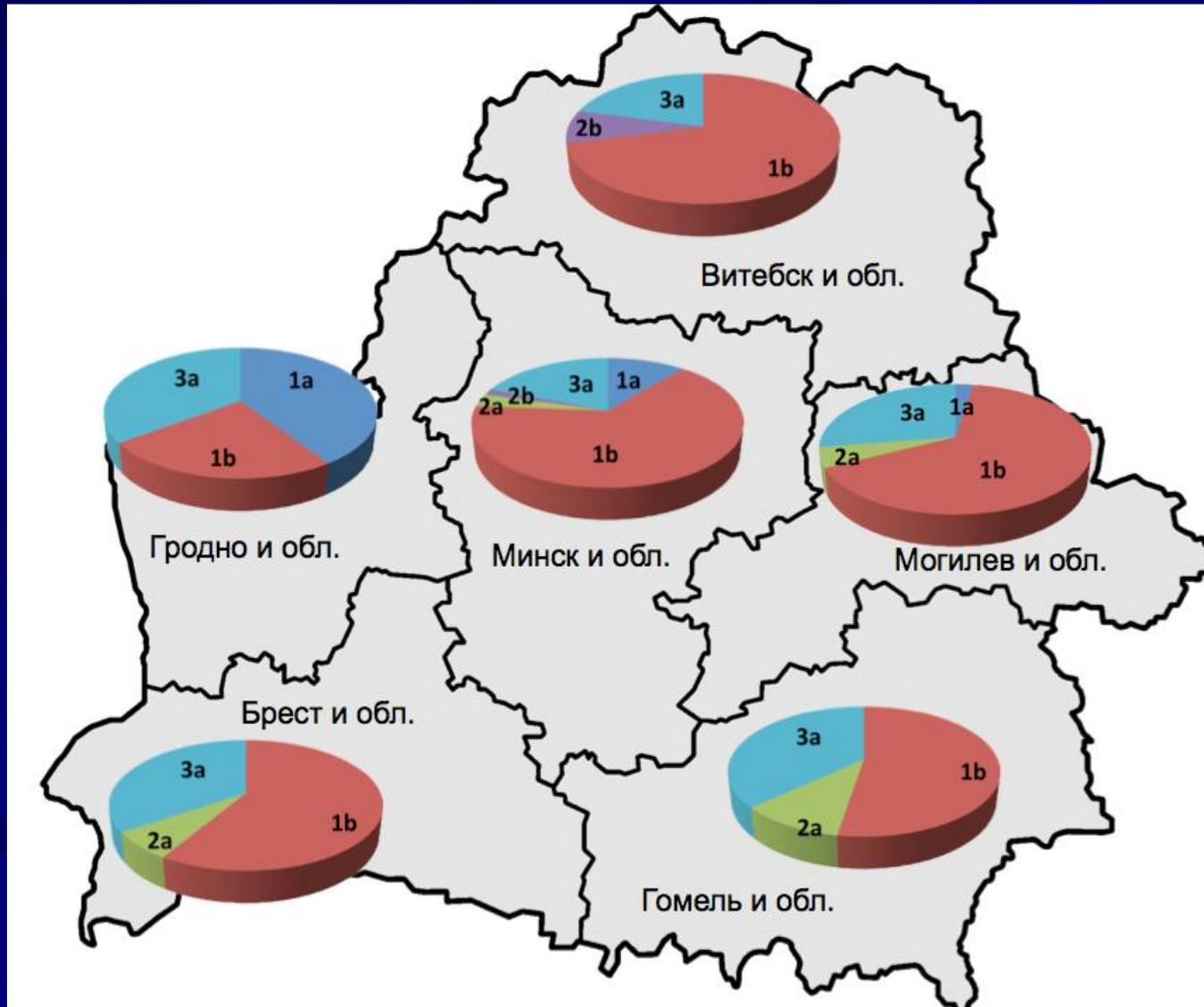


Кому показана этиотропная терапия хронической ВГС-инфекции?

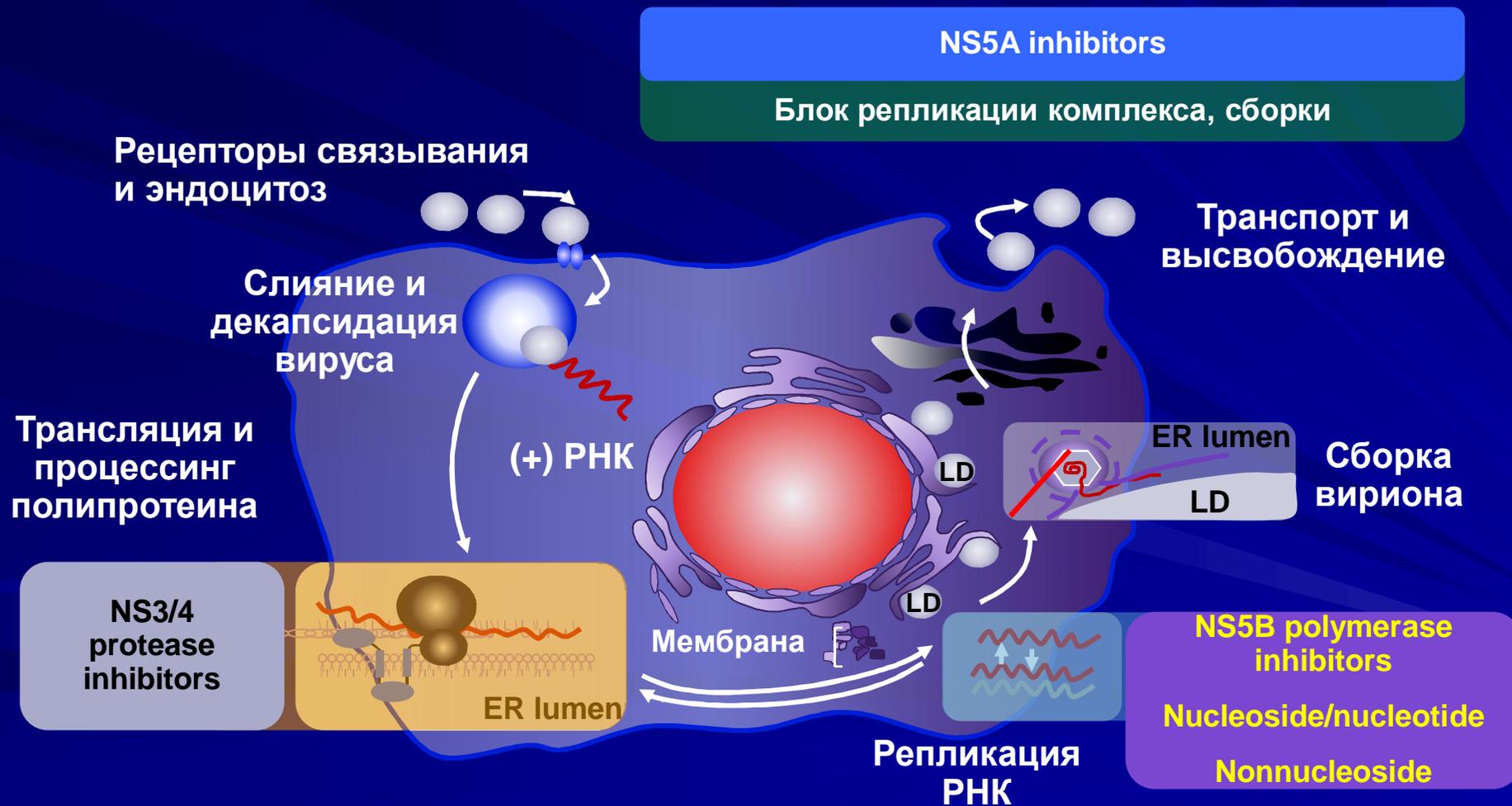
A1

Терапия хронической ВГС-инфекции показана всем пациентам без этиотропной терапии или с терапией в анамнезе с компенсированным или декомпенсированным хроническим заболеванием печени, обусловленным ВГС

Распределение генотипов ВГС в различных регионах Беларуси

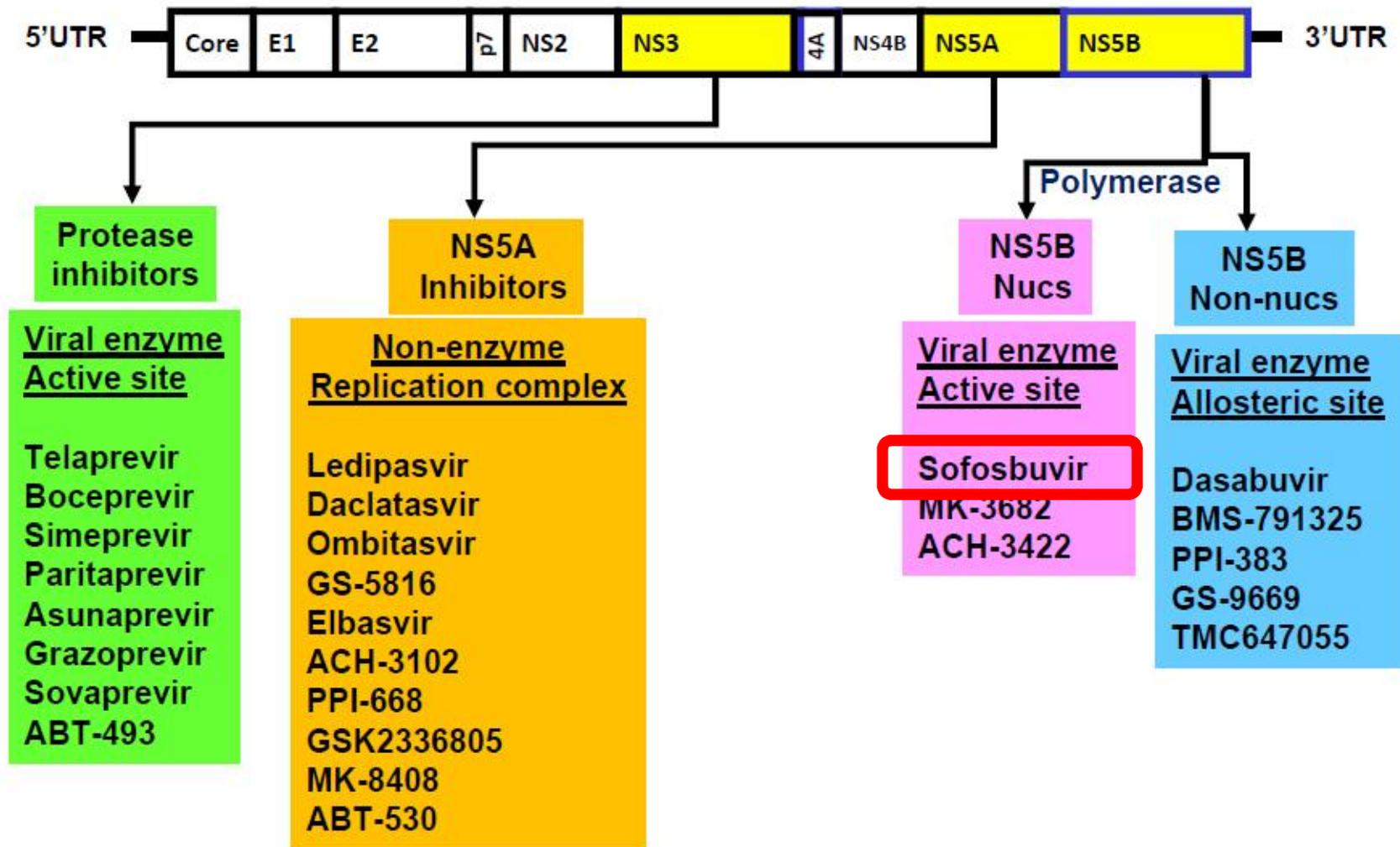


Жизненный цикл HCV и мишени для терапии направленного действия (ДАА)



Adapted from Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991-1000.

Validated Drug Targets That Have Reached Clinical Use



Treatment options Genotype 2/3

Sofosbuvir: FDA approval Dec. 13

- SOVALDI efficacy has been established in subjects with HCV genotype 1, 2, 3 or 4 infection, including those with hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria (awaiting liver transplantation) and those with HCV/HIV-1 co-infection. (1)

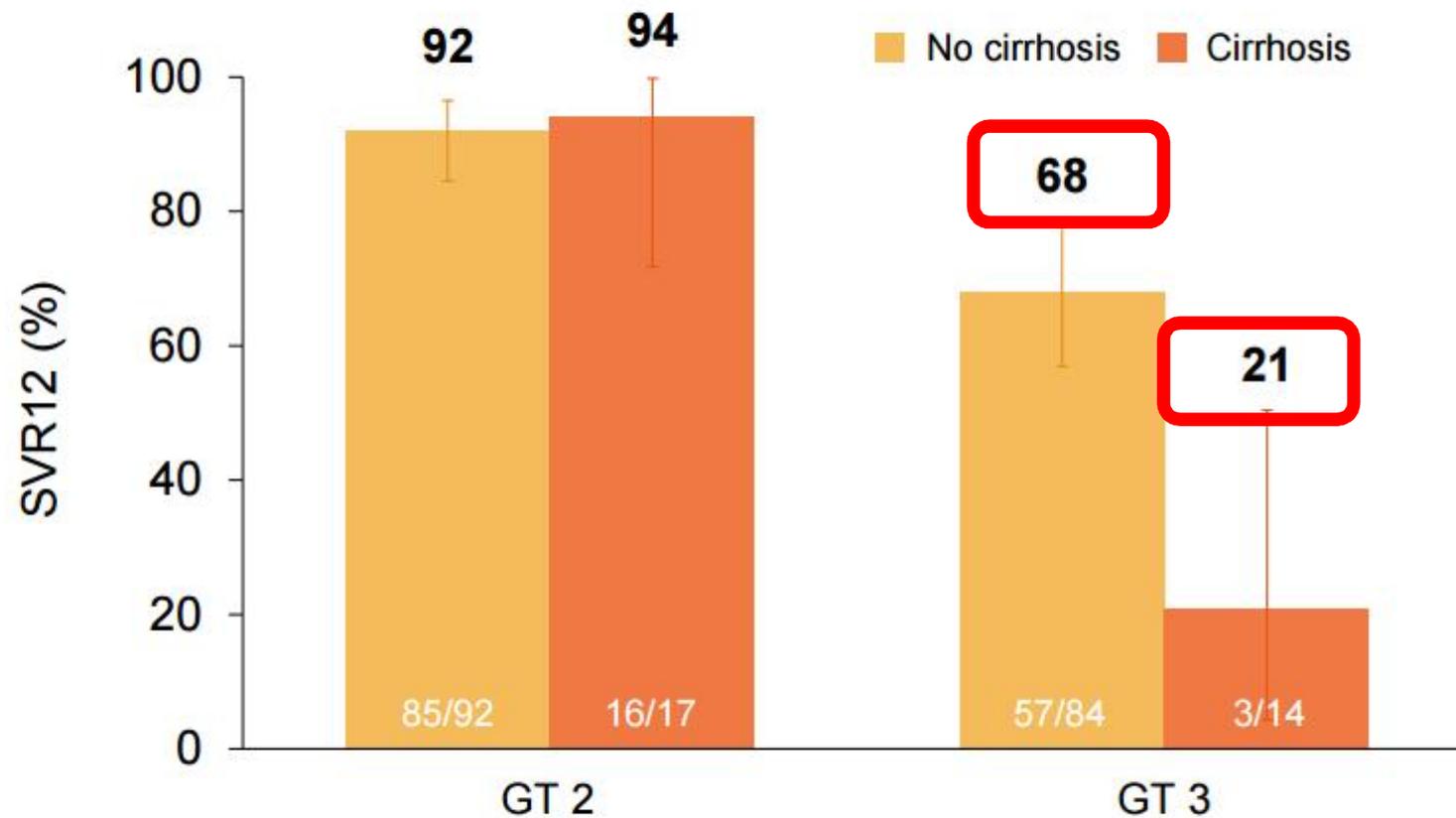
-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- One 400 mg tablet taken once daily with or without food. (2.1)
- Should be used in combination with ribavirin or in combination with pegylated interferon and ribavirin for the treatment of CHC. Recommended combination therapy: (2.1)

HCV Mono-infected and HCV/HIV-1 Co-infected	Treatment	Duration
Genotype 1 or 4	SOVALDI + peg-interferon alfa + ribavirin	12 weeks
Genotype 2	SOVALDI + ribavirin	12 weeks
Genotype 3	SOVALDI + ribavirin	24 weeks

Treatment options Genotype 2/3

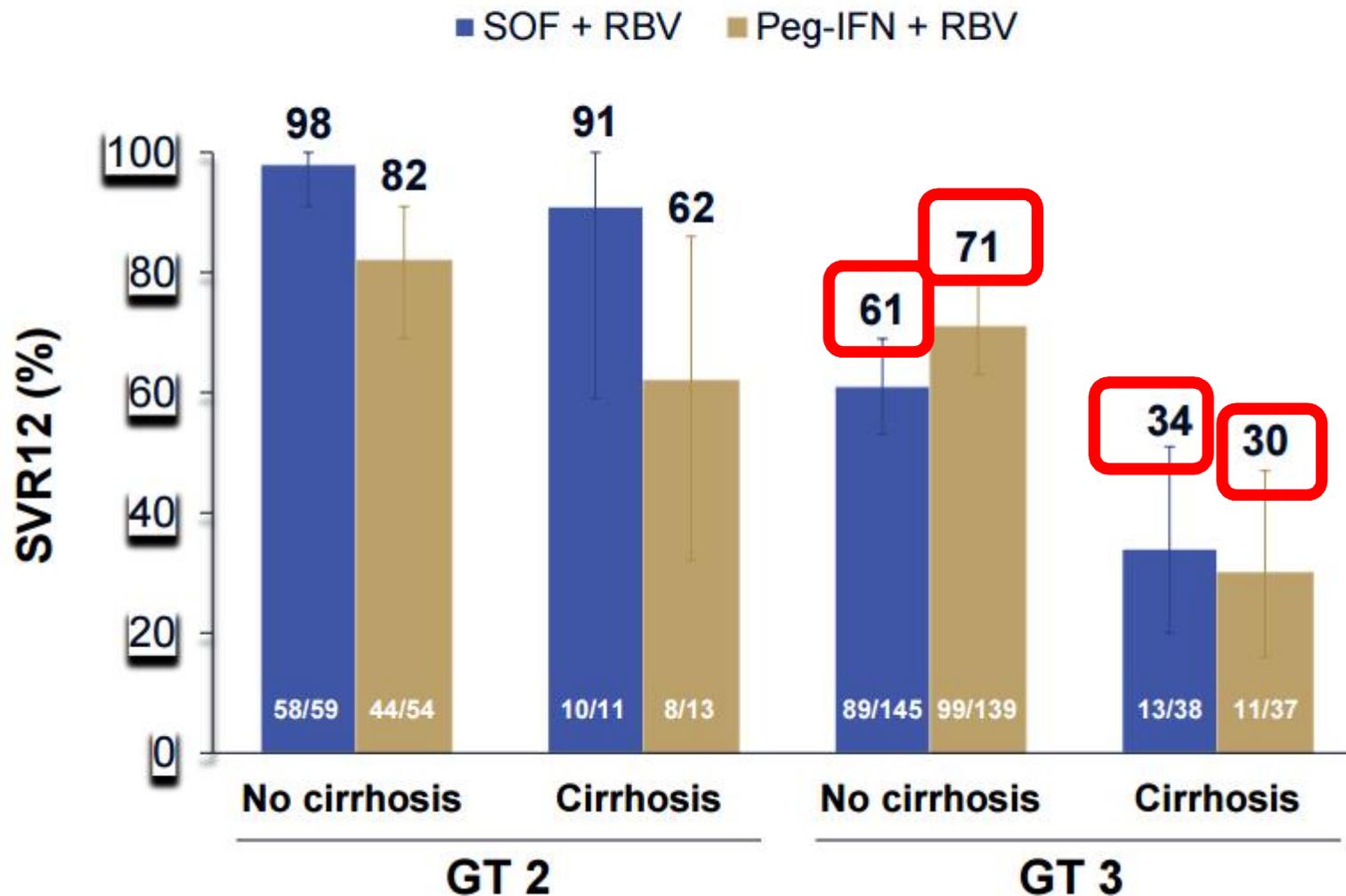
Sofosbuvir + Riba: IFN-intolerant tx-naive (Positron)



- 100% on tx response, no viral break-through, failure = relapse
- No resistance (deep and phenotypic)

Treatment options Genotype 2/3

Sofosbuvir plus Riba vs. PEG/R tx-naive (Fission)



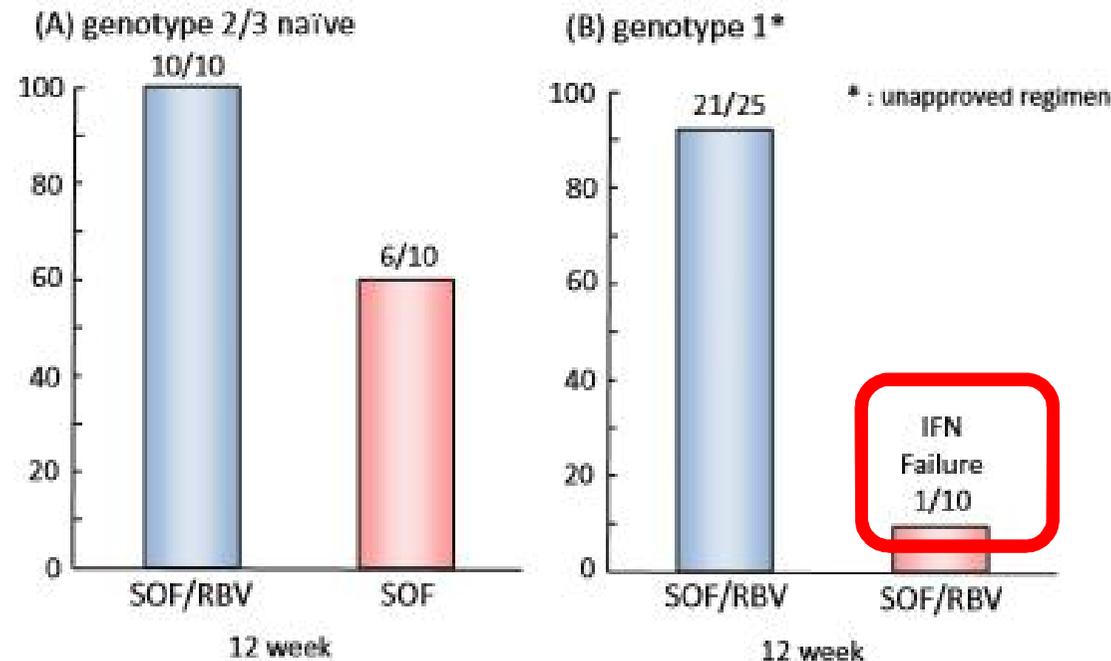


Fig. 7.1 SVR rate following sofosbuvir plus ribavirin therapy in (a) treatment-naïve patients with genotype 2 or 3 (b) and in patients with genotype 1 [7]. Note that SOF+RBV therapy showed high response rates

In 2013, Gane et al. reported a 100 % (10/10) SVR rate among treatment-naïve patients with HCV genotype 2 or 3 after 12 weeks of SOF plus ribavirin (RBV), and 60 % of patients achieved SVR with SOF monotherapy (Fig. 7.1). While patients with genotype 2 or 3 can be successfully treated with SOF plus RBV, SVR rates in patients with genotype 1 are not as high. While **84 % (21/25)** of genotype 1 patients achieved SVR with 12 weeks of SOF plus RBV therapy, **only 10 % (1/10) of HCV genotype 1 patients who had failed prior IFN therapy achieved SVR.**

EASL HCV Guidelines 2014: Генотип 1

Генотип	Терапевтические опции
Генотип 1*	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir: 12 недель (A1)
	PegIFN/ribavirin + simeprevir[†]: 12 недель, в дальнейшем 12 недель pegIFN/ribavirin у ранее нелеченных пациентов и пациентов с рецидивом (A1), или 36 недель pegIFN/ribavirin у пациентов с частичным ответом и полных неответчиков (B1)
	PegIFN/ribavirin + daclatasvir (только для генотипа 1b; B1): 12 недель, в дальнейшем 12 недель pegIFN/ribavirin в виде двухкомпонентной терапии или дальнейшей 12-недельной терапией pegIFN/ribavirin + daclatasvir (терапия, основанная на ответе) (B2)
	Sofosbuvir + ribavirin: 24 недели для пациентов с плохой переносимостью интерферона, когда другие безинтерфероновые опции недоступны (B2)
	Sofosbuvir + simeprevir: 12 недель (ribavirin может быть добавлен для предыдущих неответчиков и пациентов с циррозом) (B1)
Sofosbuvir + daclatasvir: 12 недель для ранее нелеченных пациентов; 24 недели у пациентов с лечением в анамнезе (включая лечившихся TVR/BOC) (ribavirin может быть добавлен для предыдущих неответчиков и пациентов с циррозом) (B1)	

***В условиях, когда рекомендуемые опции не доступны, лечение pegIFN/ribavirin + TVR or BOC остается приемлемым.**

[†]Не рекомендуется у пациентов с генотипом 1a и детекцией полиморфизма Q80K.

EASL HCV Guidelines 2014: Генотипы 2-3

Генотип	Терапевтические опции
Генотип 2*	Sofosbuvir + ribavirin: 12 недель (16-20 недель у пациентов с циррозом, особенно лечившихся ранее) (A1)
	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir: 12 недель для пациентов с циррозом и/или лечившихся ранее (B1)
Генотип 3*	Sofosbuvir + ribavirin: 24 недели (неподходящая схема для пациентов с циррозом, лечившихся ранее, никакая определенная альтернатива пока не предложена) (A2)
	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir: 12 недель (A2)
	Sofosbuvir + daclatasvir: 12 недель (24 недели для пациентов, лечившихся ранее) (B1)

* В условиях, когда рекомендуемые опции не доступны, лечение pegIFN/ribavirin остается приемлемым.

Preferred Treatment Recommendations:

Initial Therapy or Relapsed after Prior PR

AASLD-IDSA

Genotype

1a	Ledipasvir + Sofosbuvir 12 weeks
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV 12 weeks (no cirrhosis) or 24 weeks (cirrhosis)
	Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV 12 weeks (no cirrhosis) or 24 weeks (cirrhosis)
1b	Ledipasvir + Sofosbuvir 12 weeks
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (no cirrhosis) + RBV(cirrhosis) 12 weeks
	Sofosbuvir + Simeprevir 12 weeks (no cirrhosis) or 24 weeks (cirrhosis)
2	Sofosbuvir + RBV 12 weeks (no cirrhosis) or 16 weeks (cirrhosis)
3	Sofosbuvir + RBV 24 weeks
4	Ledipasvir + Sofosbuvir 12 weeks
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + RBV 12 weeks
	Sofosbuvir + RBV 24 weeks
5	Sofosbuvir + PR 12 weeks
6	Ledipasvir + Sofosbuvir 12 weeks

Class I recommendations in BOLD, all others are Class II recommendations

PR: Pegylated interferon + Ribavirin.

Лечение пациентов с 1 генотипом ВГС

- Сочетание Софосбувир с Рибавирином в качестве двухкомпонентной терапии не должно использоваться у пациентов, инфицированных генотипом 1.
- В условиях, когда ни одна из предложенных схем не доступна, двухкомпонентная комбинация ПегИФН-α с Рибавирином или трехкомпонентная комбинация ПегИФН-α, Рибавирин и, либо Телапревир, либо Боцепревир, остаются приемлемыми для отдельных пациентов, которые, вероятно, могут ответить на данную терапию, пока не появятся новые ППД или не станут доступными по средствам.

Генотип 1, интерферон-содержащая схема 1:

- Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС могут лечиться комбинацией еженедельного **ПегИФН-α**, ежедневного, в зависимости от массы тела, приема **Рибавирина** (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно), и ежедневного приема **Софосбувира** (400 мг) в течение 12 недель (A1).

Генотип 1, интерферон-содержащая схема 2

- Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС могут лечиться сочетанием еженедельного **ПегИФН-α**, ежедневного, в зависимости от массы тела, приема **Рибавирина** (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно), и ежедневного приема **Симепревира** (150 мг) (A1).
- Эта комбинация не рекомендуется у пациентов, инфицированных подтипом 1а, которые имеют детектируемую мутацию Q80K в исходной последовательности протеазы NS3, по результатам проведения сиквенса (прямой сиквенс-анализ) (A1).
- Симепревир должен быть назначен на 12 недель в сочетании с ПегИФН-α и Рибавирином. ПегИФН-α и Рибавирин должны приниматься без Симепревира дополнительные 12 недель (общая продолжительность лечения - 24 недели) при лечении пациентов без этиотропной терапии в анамнезе и пациентов с рецидивом, в том числе с циррозом печени, и дополнительные 36 недель (общая продолжительность лечения - 48 недель) у пациентов с предшествующим частичным или полным неответом, в том числе с циррозом печени (B1).

Генотип 1, безинтерфероновая схема 1

- Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться безинтерфероновой комбинацией с фиксированной дозировкой: **Софосбувир** (400 мг) и **Ледипасвир** (90 мг) в одной таблетке один раз в день (A1).
- Пациенты без цирроза, в том числе без лечения в анамнезе, а также пациенты, которым уже проводилась терапия, должны лечиться этой комбинацией с фиксированной дозировкой в течение 12 недель без Рибавирина (A1).
- Лечение может быть сокращено до 8 недель у пациентов без лечения в анамнезе и без цирроза, если их базовый уровень РНК ВГС ниже 6 миллионов (6.8 Log) МЕ/мл. Это должно быть сделано с осторожностью, особенно у пациентов с фиброзом F3, в ожидании правильности точного определения уровня РНК в пределах этого диапазона значений и подтверждения реальной клинической практикой, что 8 недель лечения достаточны для достижения высоких уровней УВО (B1).
- Пациенты с компенсированным циррозом, в том числе без лечения в анамнезе, а также пациенты, которым уже проводилась терапия, должны лечиться этой комбинацией с фиксированной дозировкой в течение 12 недель с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) (A1).
- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к использованию Рибавирина, или с плохой переносимостью Рибавирина в качестве лечения должны получать комбинацию с фиксированной дозировкой в виде сочетания Софосбувира и Ледипасвира в течение 24 недель без Рибавирина (B1).
- Лечение комбинацией с фиксированной дозировкой Софосбувир с Ледипасвиром и Рибавирином может быть продлено до 24 недель у пациентов, получавших терапию ранее, с компенсированным циррозом и негативными предикторами ответа, такими, как снижение количества тромбоцитов <75 x 10³ / мкл (B2).

Генотип 1, безинтерфероновая схема 2

- Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться безинтерфероновым режимом, включающим комбинацию с фиксированной дозировкой: **Омбитасвир** (75 мг), **Паритапревир** (12,5 мг) и **Ритонавир** (50 мг) в одной таблетке (две таблетки один раз в день во время еды), а также **Дасабувир** (250 мг) (одна таблетка два раза в день) (A1).
- Пациенты, инфицированные подтипом 1b без цирроза должны получить эту комбинацию в течение 12 недель без рибавирина (A1).
- Пациенты, инфицированные подтипом 1b с циррозом должны получить эту комбинацию в течение 12 недель с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) (A1).
- Пациенты, инфицированные подтипом 1a без цирроза должны получить эту комбинацию в течение 12 недель с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) (A1).
- Пациенты, инфицированные подтипом 1a с циррозом должны получить эту комбинацию в течение 24 недель с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) (A1).

Генотип 1, безинтерфероновая схема 3

- Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться безинтерфероновым режимом, включающим комбинацию ежедневного приема **Софосбувира** (400 мг) и ежедневного приема **Симепревира** (150 мг) в течение 12 недель (A1).
- На основе данных, полученных с другими безинтерфероновыми комбинациями, добавление ежедневного, в зависимости от массы тела, приема Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) рекомендуется у пациентов с циррозом печени (B1).
- У пациентов с циррозом печени и противопоказаниями к использованию рибавирина, должно быть рассмотрено увеличение продолжительности лечения до 24 недель (B1).

Генотип 1, безинтерфероновая схема 4

- Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться безинтерфероновым режимом, включающим комбинацию ежедневного приема **Софосбувира** (400 мг) и ежедневного приема **Даклатасвира** (60 мг) в течение 12 недель (A1).
- На основе данных, полученных с другими безинтерфероновыми комбинациями, добавление ежедневного, в зависимости от массы тела, приема Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) рекомендуется у пациентов с циррозом печени (B1).
- У пациентов с циррозом печени и противопоказаниями к использованию рибавирина, должно быть рассмотрено увеличение продолжительности лечения до 24 недель (B1)

Лечение пациентов с 2 генотипом ВГС

- Оптимальным вариантом лечения для пациентов, инфицированных 2 генотипом ВГС, является безинтерфероновое сочетание **Софосбувира с Рибавирином**.
- Другие варианты могут быть полезны у малого количества пациентов, для которых данный режим не эффективен.
- В случаях, когда оптимальные опции не доступны, сочетание **ПегИФН-α с Рибавирином** остается приемлемым

Генотип 2, схема 1

- Пациенты, инфицированные 2 генотипом ВГС, должны получать лечение ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом **Рибавирин** (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) и ежедневным приемом **Софосбувира** (400 мг) в течение 12 недель (A1).
- Терапия должна быть продлена до 16 или 20 недель у пациентов с циррозом печени, особенно если они имеют неэффективную терапию в анамнезе (B1).

Генотип 2, схема 2

- Пациенты с циррозом печени и / или получавшие лечение ранее должны лечиться еженедельным введением **ПегИФН-α**, ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом **Рибавирина** (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) и ежедневным приемом **Софосбувира** (400 мг) в течение 12 недель (B1)

Генотип 2

- Пациенты с циррозом печени и / или получавшие лечение ранее могут лечиться безинтерфероновым сочетанием ежедневного приема **Софосбувира** (400 мг) и ежедневного приема **Даклатасвира** (60 мг) в течение 12 недель (B1).

Лечение пациентов с 3 генотипом ВГС

- Сочетание Софосбувир и Рибавирин не является оптимальным, в частности, у пациентов с циррозом, которые ранее не ответили на ПегИФН и Рибавирин.
- На основании данных, полученных у пациентов с другими генотипами и результатов в небольшой группе пациентов инфицированных 3 генотипом тройная комбинация ПегИФН-α, Рибавирин и Софосбувир, кажется, может быть применимой.
- Безинтерфероновая комбинация Софосбувир и Даклатасвир с или без Рибавирин, является еще одним привлекательным вариантом для пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС.
- Ледипасвир значительно менее эффективен при 3 генотипе, чем Даклатасвир *in vitro*. В клинических испытаниях с Ледипасвиром соответствующие функции Ледипасвира и Рибавирин в комбинации с Софосбувиром не могут быть определены в отсутствие контрольной группы с монотерапией Софосбувиром и Рибавирином. Таким образом, хотя эта комбинация и использовалась, в ожидании дальнейших исследований в больших популяциях, включая соответствующий контроль, лечение комбинацией Софосбувир плюс Ледипасвир не рекомендуется у пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС.
- В случаях, когда оптимальные опции не доступны, сочетание ПегИФН-α с Рибавирином остается приемлемым.

Генотип 3, схема 1

- Пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС, можно лечить сочетанием еженедельного введения **ПегИФН-α**, ежедневного, в зависимости от массы тела, приема **Рибавирина** (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) и ежедневного приема **Софосбувира** (400 мг) в течение 12 недель (B1).
- Эта комбинация является ценной опцией у пациентов, которым не удалось достичь УВО после лечения сочетанием Софосбувира с Рибавирином (B1).

Генотип 3, схема 2

- Пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС, можно лечить сочетанием ежедневного, в зависимости от массы тела, приема **Рибавирин** (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) и ежедневного приема **Софосбувира** (400 мг) в течение 24 недель (A1).
- Эта терапия не является оптимальной у пациентов с циррозом печени, получавших лечение ранее, и у пациентов, которые не смогли добиться УВО после лечения комбинацией Софосбувир плюс Рибавирин. Таким пациентам следует предоставить возможность альтернативного лечения (B1).

Генотип 3, схема 3

- Пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС без цирроза можно лечить безинтерфероновой комбинацией ежедневного приема **Софосбувира** (400 мг) и ежедневного приема **Даклатасвира** (60 мг) в течение 12 недель (A1).
- Пациенты с циррозом печени и 3 генотипом ВГС без этиотропной терапии в анамнезе, а также получавшие лечение ранее, должны лечиться комбинацией с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) в течение 24 недель в ожидании дальнейших исследований сравнения 12 недель с Рибавирином и 24 недель с и без Рибавирина в этой группе пациентов (B1).

Table 11 Study NEUTRINO: SVR12 for Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 or 4 HCV

	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV 12 weeks
	N=320
Overall SVR	90% (289/320)
Genotype 1 ^a	90% (262/292)
Genotype 1a	92% (206/225)
Genotype 1b	83% (55/66)
Genotype 4	96% (27/28)
Outcome for subjects without SVR	
On-treatment virologic failure	0/320
Relapse ^b	9% (28/319)
Other ^c	1% (3/320)

Table 12 SVR12 Rates for Selected Subgroups in NEUTRINO in Subjects with Genotype 1 or 4 HCV

	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV 12 weeks
Cirrhosis	
No	93% (247/267)
Yes	79% (42/53)
Race	
Black	87% (47/54)
Non-black	91% (242/266)
Multiple Baseline Factors	
Genotype 1, Metavir F3/F4 fibrosis, IL28B non-C/C, HCV RNA >800,000 IU/mL	71% (37/52)

Table 19 Study VALENCE^a: SVR12 in Subjects with Genotype 2 or 3 HCV Who were Treatment-Naïve or Who Did Not Achieve SVR12 with Prior Interferon-Based Treatment

	Genotype 2 SOVALDI + RBV 12 weeks	Genotype 3 SOVALDI + RBV 24 weeks
	N=73	N=250
Overall SVR	93% (68/73)	84% (210/250)
Outcome for subjects without SVR		
On-treatment virologic failure	0% (0/73)	<1% (1/250)
Relapse ^b	7% (5/73)	14% (34/249)
Treatment-naïve	3% (1/32)	5% (5/105)
Treatment-experienced	10% (4/41)	20% (29/144)
Other ^c	0% (0/73)	2% (5/250)

Table 20 SVR12 Rates for Selected Subgroups by Genotype in Study VALENCE in Subjects with Genotype 2 or 3 HCV

	Genotype 2 SOVALDI + RBV 12 weeks	Genotype 3 SOVALDI + RBV 24 weeks
	N=73	N=250
Treatment-naïve	97% (31/32)	93% (98/105)
Non-cirrhotic	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrhotic	100% (2/2)	92% (12/13)
Treatment-experienced	90% (37/41)	77% (112/145)
Non-cirrhotic	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrhotic	88% (7/8)	60% (27/45)

Table 2. Drugs in class, barrier to resistance

	NS3/4A	NS5B Nucleos(t)ide	NS5B Nonnucleoside Polymerase Inhibitors	NS5A Inhibitors	FDC (Fixed Dose Combination)
Drugs in Class	Simeprevir Paritaprevir Grazoprevir Boceprevir Telaprevir	Sofosbuvir	Dasabuvir	Ledipasvir Ombitasvir Daclatasvir Elbasvir Velpatasvir	Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir (PrOD) Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir (PrO) Elbasvir/Grazoprevir (ELB/GRZ) Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)
Barrier to resistance	Medium	High	Very low	Low	
Comments	2nd generation drugs will have improved resistance profile			2nd generation drugs will have improved resistance profile	

Note the common root name for each class.
Boxed items agents not in FDC.

Updates on hepatitis C virus therapy in the direct-acting antiviral era. Ramakrishna Behara and Nancy Reau. 2017

In a pooled analysis of 982 subjects who received SOVALDI in Phase 3 trials, 224 subjects had post-baseline NS5B genotypic data from next generation nucleotide sequencing (assay cutoff of 1%).

The sofosbuvir-associated resistance substitution S282T was not detected at baseline or in the failure isolates from Phase 3 trials. However, an S282T substitution was detected in one genotype 2b subject who relapsed at Week 4 post-treatment after 12 weeks of sofosbuvir monotherapy in the Phase 2 trial P79770523 [ELECTRON]. The isolate from this subject displayed a mean 13.5-fold reduced susceptibility to sofosbuvir. For this subject, the S282T substitution was no longer detectable at Week 12 post-treatment by next generation sequencing with an assay cutoff of 1%. In the trial done in subjects with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation where subjects received up to 48 weeks of sofosbuvir and ribavirin, the L159F substitution emerged in multiple subjects with GT1a or GT2b HCV who experienced virologic failure (breakthrough and relapse). Furthermore, the presence of substitutions L159F and/or C316N at baseline was associated with sofosbuvir breakthrough and relapse post-transplant in multiple subjects infected with GT1b HCV. In addition, S282R and L320F substitutions were detected on-treatment by next generation sequencing in a subject infected with GT1a HCV with a partial treatment response

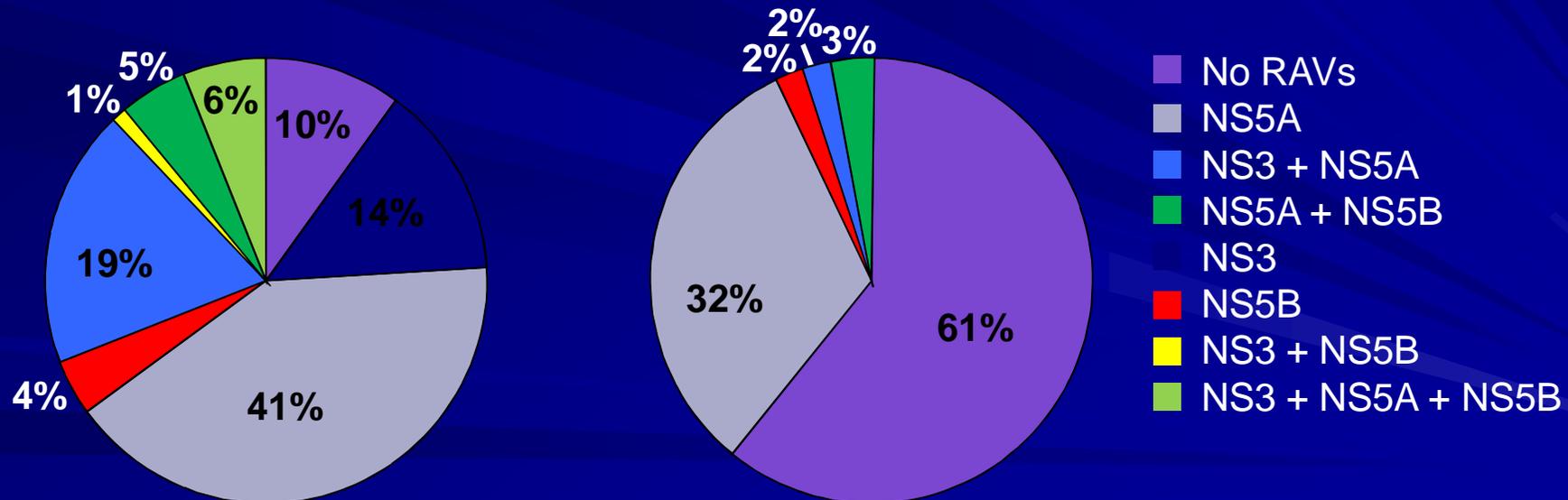
http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf
(Prescribing information for SOVALDI®, Apr. 2017)

Real-World Data on Resistance and HCV Retreatment After DAA Regimen Failure

- Data from large German resistance database: N = 3549
 - 9% of pts with IFN-free DAA regimen failure (n = 310; excludes pts with GT1 HCV treated with SOF + RBV)
- Resistance analysis for drug class-specific RAVs with > 2-fold EC₅₀ increase in 195 GT1 and 69 GT3 pts

GT1 (n = 195): 90% With RAVs

GT3 (n = 69)*: 39% With RAVs



*Previous GT3 tx: SOF + RBV (n = 33); DCV + SOF ± RBV (n = 20); LDV/SOF ± RBV (n = 15); SMV + SOF ± RBV (n = 1).



Slide credit: clinicaloptions.com

Рекомендации EASL 2016

Table 5. IFN-free combination treatment regimens available as valuable options for each HCV genotype.

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

Guidelines

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $>$ 800,000 (5.9 log) IU/mL ^f	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk, no ribavirin		12 wk, no ribavirin				
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced		12 wk with ribavirin ^f or 24 wk, no ribavirin				12 wk with ribavirin ^f or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $>$ 800,000 (5.9 log) IU/ml	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin
Genotype 5 or 6	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	

^aAdd ribavirin only in patients with RASs that confer high-level resistance to NS5A inhibitors at baseline if RAS testing available.

^fProlong to 16 weeks and add ribavirin only in patients with RASs that confer resistance to elbasvir at baseline if RAS testing available.

^fAdd ribavirin only in patients with NS5A RAS Y93H at baseline if RAS testing available.

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	24 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $>$ 800,000 (5.9 log) IU/ml ^b	12 wk, no ribavirin or 12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin						
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced							
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	No	No	No	24 wk with ribavirin	No
	Treatment-experienced							
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $>$ 800,000 (5.9 log) IU/ml	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin
Genotype 5 or 6	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	

^aAdd ribavirin only in patients with RASs that confer high-level resistance to NS5A inhibitors at baseline if RAS testing available.

^bProlong to 16 weeks and add ribavirin only in patients with RASs that confer resistance to elbasvir at baseline if RAS testing available.

^cAdd ribavirin only in patients with NS5A RAS Y93H at baseline if RAS testing available.

«Не все то золото, что блестит...»

New Safety Issues for Hepatitis C Antivirals

In October 2016 the FDA identified the first new major safety problem linked to the nine new direct-acting antiviral drugs for hepatitis C, including sofosbuvir (SOVALDI), ledipasvir-sofosbuvir (HARVONI), and simeprevir (OLYSIO). While the drugs appeared to suppress the hepatitis C virus to undetectable levels in most patients, treatment opened the door to reactivation of hepatitis B, with severe health consequences, including liver transplant and death. The FDA report described 24 cases of hepatitis B reactivation, including 3 cases of acute liver failure – a catastrophic drug adverse event involving damage to the liver so severe that

The 524 reported cases of liver failure included all the approved direct-acting antivirals as either primary or secondary suspect drugs, often in combination with each other or with ribavirin. Almost half the cases also included the hallmark symptom of liver failure, encephalopathy, which is a form of brain injury resulting in delirium, personality changes, suicidal behavior, sleep-wake reversal, and coma. Overall, 165 (31.5%) had died at the time of the report. While it was challenging to separate cases to which complications of hepatitis C might have contributed, 90% of the cases were submitted by healthcare professionals, who would be likely to understand the natural progression of the disease. The suspect drugs are shown in Table 1.

Table 1. Primary (PS), Secondary (SS) suspect drugs in liver cases

Drug name	Brand	PS	SS	Total	Percent*
Daclatasvir	Daklinza	74	25	99	18.9%
Elbasvir-Grazoprevir	Zepatier	1	0	1	0.2%
Ledipasvir-Sofosbuvir	Harvoni	116	5	121	23.1%
Paritaprevir combinations	Viekira Pak**	120	61	181	34.5%
Simeprevir	Olysio	16	21	37	7.1%
Sofosbuvir	Sovaldi	91	80	171	32.6%

*Percent of unique cases n = 524. **Includes Technivie, Viekira XR

Заключение:

- 1. Некоторые предлагаемые схемы лечения (Соф+РИБ+/-ПегИФН) являются оправданными только для пациентов с 2 генотипом:
 - Для 2 генотипа (в Беларуси не более 4-5% от популяции инфицированных) в сочетании с Рибавирином эффективность 12-недельного курса ориентировочно составляет 93%;
 - Для 3 генотипа (в Беларуси около 30% от популяции инфицированных) в сочетании с Рибавирином необходимо использовать 24-недельный курс, но и в таком случае вероятная эффективность составляет 60-84%;
 - Для 1 генотипа (в Беларуси не менее 55-60% от популяции инфицированных, в т.ч. около 90% субтип 1b) необходимо использование сочетания с Рибавирином и Пег-ИФН, эффективность составляет от 71-83% (90% для 1a).
 - При этом необходимо отметить высокую вероятность возникновения побочных эффектов, связанную с применением интерферона, что наложит существенные ограничения на достаточно массовое лечение в ограниченные сроки годности Софосбувира сроки.

■ 2. Наиболее оптимальным и доступным сочетанием, имеющим высокую эффективность при всех генотипах вируса, а также отвечающим всем современным протоколам, является сочетание Софосбувира с Даклатасвиром

- Даклатасвир может использоваться в качестве генерического лекарственного средства с условием закупки от производителя, имеющего официальную лицензию с целью предупреждения развития лекарственной резистентности на территории Республики Беларусь.

О перечне исследований, проводимых пациентам с гепатитом С для создания единой республиканской базы данных

■ Необходимо указание следующей информации при формировании базы данных указанной категории пациентов:

- данных медицинского осмотра;
- анамнеза по предыдущим схемам противовирусной терапии (указать год проведения, схему и длительность лечения, результат);
- наличия внепеченочных проявлений (васкулит, вторичный гломерулонефрит, лимфома, полиартрит);
- сопутствующей патологии (указать сопутствующие диагнозы);
- общего анализа крови с подсчетом формулы и тромбоцитов;
- общего анализа мочи;

О перечне исследований, проводимых пациентам с гепатитом С для создания единой республиканской базы данных

- биохимического анализа крови (глюкоза, общий билирубин (прямой, непрямой), АлАТ, АсАТ, γ -ГТП, ЩФ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин);
- анализа крови с определением ПТИ, МНО;
- ИФА крови на HBsAg, анти-HBc Ig M и G, анти-ВИЧ, анти-HCV;
- ПЦР крови на РНК ВГС, вирусную нагрузку, генотип (субтип);
- УЗИ органов брюшной полости, почек;
- заключений по результатам проведения эластографии или фибросканирования;
- ЭГДС (у пациентов с циррозом печени, язвенной болезни желудка или 12-п кишки);
- ЭКГ.