

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я МОЗ УКРАЇНИ»

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Клінічна настанова, заснована на доказах

2024

СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Іванчук Ірина Олександрівна	кандидат психологічних наук, начальник відділу управління та протидії вірусним гепатитам та опіоїдної залежності ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Зайцев Ігор Анатолійович	доктор медичних наук, професор кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології ПДО НМУ імені О. О. Богомольця
Сгорова Тетяна Андріївна	завідувач інфекційного відділення для хворих на вірусний гепатит комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 5» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації)
Сергєєва Тетяна Анатоліївна	доктор медичних наук, завідувач лабораторії епідеміології інфекційних хвороб Центру епідеміологічного нагляду ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»
Харченко Наталія В'ячеславівна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України
Щербиніна Марина Борисівна	доктор медичних наук, професор, професор-консультант медичного об'єднання "Доктрина"
Федорченко Сергій Валерійович	доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України»
Діжа Ірина Миколаївна	лікар-інфекціоніст, старший фахівець відділу інноваційних програм, БО «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІД»
Коршун Руслан Сергійович	фахівець з управління та протидії вірусним гепатитам та опіоїдній залежності Центру громадського здоров'я
Березенко Валентина Сергіївна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, завідувач відділення дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної Академії медичних наук України», заступник голови робочої групи з клінічних питань
Диба Марина Борисівна	кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної Академії медичних наук України»
Крамарьов Сергій Олександрович	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця

Пипа Лариса Володимирівна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького НМУ імені М. І. Пирогова, обласний експерт з дитячих інфекційних хвороб Департаменту охорони здоров'я Хмельницької області
Усачова Олена Віталіївна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України
Маврутенков Віктор Володимирович	доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету, лікар-педіатр, інфекціоніст вищої категорії
Александрова Марина Олександрівна	фахівець з управління та протидії вірусним гепатитам опіоїдної залежності ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Рябокін Олена В'ячеславівна	професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри інфекційних захворювань Запорізького державного медичного університету
Зінчук Олександр Миколайович	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Белоусова Ольга Юріївна	доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри педіатрії №3 та неонатології ННПО ХНМУ, голова комітета Спеціалізованої допомоги дітям Української академії педіатричних спеціальностей
Незгода Ірина Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного університету ім. М. І. Пирогова, професор, доктор медичних наук, обласний експерт з дитячих інфекційних хвороб Департаменту охорони здоров'я Вінницької області

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2026 рік

ЗМІСТ

Список умовних скорочень	6
Актуальність для України	7
Методологія створення клінічної настанови	7
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020	8
Доступні в Європі препарати	9
Софосбувір	9
Софосбувір/велпатосвір	10
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір	10
Глекапревір/пібрентасвір	12
Гразопревір/елбасвір	12
Діагностика нещодавно набутої інфекції ВГС, хронічного гепатиту С та повторного інфікування ВГС	13
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2016)	15
Діагностика гострого та хронічного гепатиту С	15
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2020)	16
Скринінг вірусного гепатиту С	16
Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection	17
Реалізація універсального скринінгу на ВГС	17
WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection (2018)	19
Короткий огляд поточних рекомендацій BOOЗ	19
Hepatitis C Guidance 2019 Update: AASLD – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection	23
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020	24
Мета терапії ВГС-інфекції	24
Очікуваний результат терапії ВГС	25
Показання до лікування: кого слід лікувати?	26
Протипоказання до лікування	27
Пошук супутніх захворювань печінки	27
WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection (2018)	29
Клінічне обстеження осіб з HCV-інфекцією перед лікуванням	29
Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.	30
Рекомендації з оцінки перед початком лікування ВГС для дорослих без цирозу, які раніше не отримували лікування	30
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020	31
Визначення генотипу ВГС	31
Тестування на резистентність ВГС	32
Оцінка взаємодії лікарських препаратів перед початком лікування	33
Вірусологічні результати клінічних випробувань та результати досліджень в умовах реальної клінічної практики	43
Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів без цирозу печінки та у пацієнтів з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю)	50

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)	52
Лікування хронічного гепатиту С відповідно до генотипу/субтипу у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю)	53
Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю) з показанням або без показань до трансплантації печінки	58
Лікування гепатиту С у реципієнтів трансплантантів солідних органів (у тому числі печінки)	59
Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з ГЦК	66
Лікування хронічного гепатиту С в особливих епідеміологічних групах.	68
Лікування хронічного гепатиту С у підлітків та дітей	68
Лікування хронічного гепатиту С у вагітних жінок	70
Лікування хронічного гепатиту С у ЛВІН та пацієнтів, які отримують замісну підтримувальну терапію	71
Лікування хронічного гепатиту С серед ув'язнених	74
Лікування хронічного гепатиту С у хворих із супутніми захворюваннями	75
Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі	76
Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з коінфекцією ВГВ	79
Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з гемоглобінопатіями та порушеннями згортання крові	80
Повторне лікування у випадках невдалої терапії на основі ПППД	81
Лікування нещодавно набутого гепатиту С	86
Моніторинг лікування	87
Зменшення дози препарату для лікування	89
Спостереження за пацієнтами, які не виліковні та пацієнтами з остаточною невдачею лікування	91
Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection	91
Передмова	91
Ведення пацієнтів, які демонструють недостатню прихильність до лікування ПППД	92
Спрощений підхід для дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування ВГС	92
Ведення унікальних і ключових груп населення	100
Додаток (таблиці з рекомендаціями)	106
WHO: «Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics, 2022»	115
Кого лікувати	116
Лікування всіх підлітків та дітей віком 3 років із хронічною інфекцією, спричиненою ВГС	122
Список літератури	130

Список умовних скорочень

АЛТ	—	Аланінамінотрансфераза
АСТ	—	Аспартатамінотрансфераза
БЦП	—	Боцепревір
ВГВ	—	Вірус гепатиту В
ВГС	—	Вірус гепатиту С
ВІЛ	—	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛЕ/ПІБ	—	Глекапревір/пібрентасвір
ГЗР/ЕЛБ	—	Гразопревір/ельбасвір
ГЦК	—	Гепатоцелюлярна карцинома
ДАС	—	Дасабувір
ДНК	—	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	—	Електрокардіографія
ЗПТ	—	Замісна підтримуюча терапія
ІФА	—	Імуноферментний аналіз
ІФН	—	Інтерферон
ЛВІН	—	Люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом
ЛЗ	—	Лікарський засіб
МО	—	Міжнародна одиниця
НІЗТ	—	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ	—	Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ОМБ/ПТВ/р	—	Омбітасвір/паритапревір/ритонавір
ПАР	—	Психоактивні речовини
ПППД	—	Препарати прямої противірусної дії
ПР	—	Побічна реакція
РНК	—	Рибонуклеїнова кислота
рШКФ	—	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СВВ	—	Стійка вірусологічна відповідь
СОФ	—	Софосбувір
СОФ/ЛЕД	—	Софосбувір/ледіпасвір
СОФ/ВЕЛ	—	Софосбувір/велпатасвір
СОФ/ВЕЛ/ВОКС	—	Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір
ХХН	—	Хронічна хвороба нирок
ЧСЧ	—	Чоловіки, що мають секс з чоловіками
ШТ	—	Швидкі діагностичні тести
AASLD	—	Американська асоціація вивчення хвороб печінки
cAg ВГС	—	Коровий антиген вірусу гепатиту С
EASL	—	Європейська асоціація з дослідження печінки
FIB-4	—	Індекс для визначення фіброзу печінки
HBsAg	—	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Актуальність для України

Вірусні гепатити В і С становлять загрозу громадському здоров'ю, оскільки 96% цирозу та гепатоцелюлярної карциноми викликані саме цими двома типами ВГ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі тільки 9% осіб із хронічним вірусним гепатитом В знають про свій діагноз і 20% – про вірусний гепатит С, а нових випадків інфікування щорічно фіксується 3 мільйони. В Україні, за оціночними даними 5% осіб інфіковані ВГС, з яких 3,6% осіб мають хронічний гепатит С. У листопаді 2019 року Україна приєдналася до Глобальної стратегії з елімінації вірусних гепатитів В та С, ухваливши Державну стратегію протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам до 2030 року. Цілями реалізації Державної стратегії до 2030 року є:

- попередження 90% нових випадків вірусних гепатитів;
- 90% осіб, які хворіють на ВГ, будуть продіагновані та знатимуть про свою хворобу;
- до 90% хворих отримають лікування, яке буде ефективним і призведе до повного одужання (для ВГС) або ефективного контролю хвороби (для ВГВ).

Особливої уваги в контексті лікування ВГ, заслуговує дитяча та підліткова популяції, які потребують спеціалізованого підходу та відповідного педіатричного протоколу лікування. За оцінками, 3,26 мільйона дітей у світі живуть із хронічною інфекцією, спричиненою ВГС, тому ліквідації ВГС на національному рівні не буде досягнуто, якщо діти і підлітки також не проходитимуть тестування і не отримуватимуть лікування.

Завдяки наявності зареєстрованих в Україні генеричних форм препаратів прямої противірусної дії, ціна на які значно нижча, ніж на оригінальні ЛЗ, країна має можливість щорічно збільшувати обсяги замовлення.

З 2022 року держава централізовано закуповує швидкі тести (далі – ШТ) для скринінгу ВГВ та ВГС. Зокрема протягом першого півріччя 2023 року в регіони було доставлено 100% річної потреби ШТ, замовленої за кошти ДБ 2022 року.

Методологія створення клінічної настанови

Робочу групу створено наказом МОЗ України від 17 квітня 2023 року № 741 "Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908".

Відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини (затверджена наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» та зареєстрована в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за №2001/22313) було проведено систематичний пошук в базах даних. Відібрані настанови було оцінено за допомогою інструменту AGREE II. З урахуванням специфіки настанов, регіону та дати публікації, оцінок за AGREE II за прототипи було обрано: «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020»; Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA:Recommendations for Testing and Treating Hepatitis C Virus Infection; WHO: «Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics, 2022».

Додаткова інформація була включена з настанов:

- WHO «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018);
- AASLD/IDSA «HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C» (2019);
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2016);
- Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

Резюме

Інфікування вірусом гепатиту С є основною причиною виникнення хронічного захворювання печінки, від якого страждає, приблизно, 71 мільйон людей в усьому світі. Клінічна допомога пацієнтам із захворюванням печінки, внаслідок інфікування ВГС, значно покращилася, завдяки кращому розумінню патофізіології захворювання, а також розробці діагностичних процедур і вдосконалення терапії та профілактики. Сучасні курси лікування сприяють елімінації гепатиту С як основної загрози для громадського здоров'я, відповідно до цілі Всесвітньої організації охорони здоров'я, хоча часові рамки та здійсненність цього залежать від кожного окремого регіону. В даних рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки щодо лікування гепатиту С, описується оптимальне ведення пацієнтів з нещодавнім інфікуванням та хронічною інфекцією ВГС у 2020 році та надалі.

Вступ

Проблематика

У 2015 році було підраховано, що в усьому світі налічувалося приблизно 71 мільйон осіб, хронічно інфікованих вірусом гепатиту С (далі – ВГС), ^{1, 2} багато з яких не знали про свою інфекцію.³ Інфекція ВГС залишається однією з основних причин хронічних захворювань печінки в усьому світі. ^{1, 4} Довгострокова природна історія інфекції ВГС дуже різноманітна: ураження печінки може коливатися від мінімальних некрозапальних змін до великого фіброзу та цирозу з або без гепатоцелюлярної карциноми (далі – ГЦК). Клінічна допомога пацієнтам із захворюваннями печінки, пов'язаними з гепатитом С, значно просунулася протягом останніх кількох десятиліть завдяки поглибленому розумінню патофізіології захворювання, а також завдяки розвитку діагностичних процедур і радикальним удосконаленням терапії та профілактики.

Основна мета терапії гепатиту С – вилікувати інфекцію, тобто досягти стійкої вірусологічної відповіді (далі – СВВ), яка визначається як невизначувана РНК гепатиту С після завершення лікування. СВВ відповідає вилікуванню від інфекції ВГС, оскільки пізній рецидив виникає менш ніж у 0,2% випадків після 6 місяців спостереження.⁵ СВВ, як правило, асоціюється з нормалізацією печінкових ферментів і покращенням або регресом некрозапалення та фіброзу печінки, а також покращенням функції печінки.^{6, 7, 8} Ризик ГЦК і смертності, пов'язаної з печінкою, значно знижується, але не усувається, у пацієнтів із цирозом печінки, які очищаються від гепатиту С, порівняно з нелікованими пацієнтами та непостійними вірусологічними відповідями, особливо за наявності кофакторів захворювань печінки, таких як метаболічний синдром, шкідливе вживання алкоголю та/або одночасне зараження вірусом гепатиту В (далі – ВГВ).^{6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17} ВГС також асоціюється з рядом позапечінкових проявів, але елімінація вірусу може знизити смертність від усіх причин.^{18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25}

Методологія

Рекомендації EASL щодо лікування ВГС були розроблені експертною групою, обраною Правлінням EASL. Рекомендації в основному базуються на доказах існуючих публікацій та презентацій на міжнародних зустрічах. За відсутності таких доказів, розглядався особистий досвід та думки експертів. Де це було можливо, наводилися дані щодо рівня доказів та рекомендації. Було застосовано підхід GRADE для оцінки якості доказів та сили рекомендацій.²⁶ Сила рекомендацій відображає якість доказів. Якість доказів у рекомендаціях була класифікована відповідно трьох рівнів: високий (A), середній (B) або низький (C). Система GRADE пропонує два класи рекомендацій: сильні (1) або слабкі (2) (табл. 1). Таким чином, в рекомендаціях розглядається якість доказів: чим вище якість доказів, тим більш ймовірне обґрунтування, що рекомендація сильна; чим більша різниця у

питаннях вибору та переваг пацієнтів, чи більша невизначеність, тим більш ймовірно обґрунтування, що рекомендація є слабкою. Рекомендації були схвалені Правлінням EASL.

Таблиця 1. Використання оціночних даних (адаптовано з системи GRADE)

Якість доказів	Примітка	Оцінка
Висока	Дуже малоймовірно, що подальші дослідження змінять впевненість щодо оцінки впливу	A
Помірна	Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на впевненість щодо оцінки впливу та можуть змінити попередню оцінку	B
Низька	Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на впевненість щодо оцінки впливу і, ймовірно, змінять попередню оцінку. Будь-яка зміна оцінки невизначена	C
Рекомендації	Примітка	Примітка
Сильна	Фактори, що впливають на силу рекомендації, включали якість доказів, припущення щодо важливих для пацієнта результатів та вартість	1
Слабка	Різниця у питаннях вибору та тому, чому пацієнти віддають перевагу або більше невизначеності. Рекомендація розроблена з меншою впевненістю, більш високою вартістю або більшим використанням ресурсів	2

Коментар робочої групи: Для зручності навігації та швидкого пошуку необхідних даних таблиць та рисунків, робоча група вирішила використовувати ту ж систему нумерації в даній клінічній настанові, що і у відповідних міжнародних керівництвах.

Доступні в Європі препарати

У цьому розділі, а також у Таблиці 2, перелічені доступні наразі в Європі комбіновані препарати від ВГС. Також тут представлені їхні відомі фармакокінетичні властивості та профілі безпеки.

Софосбувір

Дозування софосбувіру складає 400 мг (1 таблетка) один раз на день, незалежно від прийому їжі. Приблизно 80% софосбувіру виводиться з організму через нирки, тоді як 15% виводиться з калом. Більша частина софосбувіру, що виводиться із сечею, представлена дефосфорильованим нуклеозидним метаболітом GS-331007 (78%), а 3,5% виводяться в незміненому вигляді. Нирковий кліренс є основним шляхом елімінації GS-331007, причому більша частина активно секретується. Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеню коригування дозування софосбувіру не потрібне. Схеми лікування, що містять софосбувір, продемонстрували свою безпечність для пацієнтів з помірним та тяжким ступенем ниркової недостатності, у тому числі, в разі розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (далі – рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м², а також для пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які потребують гемодіалізу, з декомпенсацією печінки або без неї.²⁷ Нещодавні дослідження підтвердили безпечність софосбувіру для пацієнтів із 4-5 стадією захворювання нирок, які не були на діалізі²⁸.

Концентрація Софосбувіру в крові істотно не змінюється в пацієнтів з позапечінковою недостатністю легкого ступеню (цироз печінки класу А за Чайлд-П'ю), але збільшується в 2-3 рази в осіб із печінковою недостатністю помірного ступеню (цироз печінки класу В за Чайлд-П'ю). Софосбувір добре переноситься протягом 12-24 тижнів прийому.

Софосбувір/велпатасвір

Софосбувір та велпатасвір доступні в формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 400 мг софосбувіру та 100 мг велпатасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінованого препарату – 1 таблетка раз на день, незалежно від прийому їжі. Велпатасвір метаболізується *in vitro* за допомогою цитохрому P450 (CYP) 2B6, CYP2C8 та CYP3A4. Однак через повільний обмін, переважна більшість препарату в плазмі залишається в незміненому вигляді. Велпатасвір транспортується Р-глікопротеїном (P-gp) і білком резистентності раку молочної залози (BCRP), та, певною мірою, транспортним поліпептидом органічних аніонів (ОАТР) 1B1. Виведення препарату в незміненому вигляді з жовчю є основним шляхом елімінації. Середній період напіввиведення велпатасвіру, після прийому софосбувіру та велпатасвіру, становить приблизно 15 годин.

Концентрація велпатасвіру в плазмі крові (площа під кривою, ППК) є подібною для пацієнтів з помірним та тяжким ступенем печінкової недостатності (цироз печінки класу В та С за Чайлд-П'ю, відповідно), порівняно з тими, в кого нормальна функція печінки. Наявність цирозу, в тому числі декомпенсованого, не мало клінічно значущого впливу на концентрацію велпатасвіру в рамках проведення популяційного фармакокінетичного аналізу серед осіб, інфікованих ВГС²⁹.

Фармакокінетика велпатасвіру вивчалася за участі пацієнтів без ВГС, але з нирковою недостатністю тяжкого ступеню (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). Порівняно з особами з нормальною функцією нирок, ППК велпатасвіру була на 50% вищою, що не вважається клінічно значущим³⁰. Лікування софосбувіром/велпатасвіром протягом 12 тижнів продемонструвало свою безпечність для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які проходили гемодіаліз.³¹

Оцінка безпеки софосбувіру та велпатасвіру проводилася на основі реальних даних та об'єднаних даних клінічних досліджень III фази.^{32, 33} Головний біль, втомлюваність та нудота були найбільш частими несприятливими подіями, про які повідомлялося з частотою, подібною до частоти в пацієнтів, які отримували плацебо.

Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір

Софосбувір, велпатасвір та воксилапревір доступні у формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 400 мг софосбувіру, 100 мг велпатасвіру та 100 мг воксилапревіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінованого препарату – 1 таблетка раз на день під час прийому їжі, оскільки, за наявності їжі, концентрація воксилапревіру в плазмі крові (ППК) та максимальна концентрація (C_{max}) становили 112% до 435% та 147% до 680%, відповідно.³⁴

Воксилапревір метаболізується *in vitro* за допомогою CYP3A4, переважна більшість препарату в плазмі залишається в незміненому вигляді. Велпатасвір і воксилапревір є інгібіторами транспортерів лікарських засобів P-gp, BCRP, ОАТР1B1 та ОАТР1B3. Виведення препарату в незміненому вигляді з жовчю є основним шляхом елімінації воксилапревіру. Середній період напіввиведення воксилапревіру, після прийому софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру, становить приблизно 33 години.

Популяційний фармакокінетичний аналіз прийому воксилапревіру пацієнтами з ВГС продемонстрував, що пацієнти з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю) мали на 73% вищу концентрацію воксилапревіру ніж ті, в кого немає цирозу. Отже, коригування дозування софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру пацієнтам з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю) не потрібне. Фармакокінетика при одноразовому прийомі воксилапревіру також вивчалася за участі пацієнтів з печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступеню (клас В та С за Чайлд-П'ю, відповідно). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, ППК воксилапревіру була в 3 та 5 разів вищою в пацієнтів з печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступеню, відповідно. Отже, комбінований препарат софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру не слід застосовувати пацієнтам із помірним (клас В за Чайлд-П'ю) або тяжким (клас С за Чайлд-П'ю) ступенем печінкової недостатності. Фармакокінетика

воксилапревіру вивчалася за участі пацієнтів без ВГС, але з нирковою недостатністю тяжкого ступеню (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). Порівняно з особами з нормальною функцією нирок, ППК велпатавіру була на 71% вищою в тих, в кого спостерігалася ниркова недостатність, що не вважається клінічно значущим.

Оцінка безпеки софосбувіру, велпатавіру та воксилапревіру проводилася на основі даних клінічних досліджень II та III фази та реальних даних.³⁵⁻³⁹ Головний біль, діарея та нудота були несприятливими подіями, про які повідомлялося найчастіше. Частота побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту була більшою, ніж при прийомі комбінованого препарату, що містить лише софосбувір та велпатавір.

Таблиця 2. ПППД для лікування ВГС, узгоджені та рекомендовані в Європі, згідно з даним документом, та педіатричні форми ПППД, що наразі знаходяться на узгодженні (інформація надана біофармацевтичними компаніями Abbvie та Gilead на вимогу експертної групи).

Продукт	Форма випуску	Дозування
Софосбувір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру Таблетки, що містять 200 мг софосбувіруа	По 1 таблетці раз на день По 1 таблетці раз на день
Софосбувір/велпатавір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру та 100 мг велпатавіру Таблетки, що містять 200 мг софосбувіру та 50 мг велпатавіру ^{a,b} Гранули, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатавіру ^{a,b}	По 1 таблетці раз на день По 1 таблетці раз на день По 3-4 гранули раз на день, відповідно до маси тіла
Софосбувір/велпатавір/воксилапревір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру, 100 мг велпатавіру та 100 мг воксилапревіру	По 1 таблетці раз на день під час їжі
Глекапревір/пібрентасвір	Таблетки, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру Вкриті оболонкою гранули глекапревіру (50 мг) та пібрентасвіру (20 мг) в саше, змішані разом, приймати з невеликою кількістю їжі	По 3 таблетки раз на день під час їжі По 3-5 саше раз на день, відповідно до маси тіла
Гразопревір/елбасвір	Таблетки, що містять 100 мг гразопревіру та 50 мг елбасвіру	По 1 таблетці раз на день

ПППД, противірусні препарати прямої дії.

^a Педіатрична форма.

^b На узгодженні

Коментар робочої групи: станом на 01.01.2024 року комбіновані лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами софосбувір/велпатавір/воксилапревір, а також гразопревір/елбасвір в Україні не зареєстровані. Це обмежує можливості повторного лікування пацієнтів на гепатит С в Україні, що не відповіли на попередній курс лікування ПППД, оскільки софосбувір/велпатавір/воксилапревір розглядається як препарат вибору для

повторного лікування пацієнтів на гепатит С, інфікованих будь-яким генотипом вірусу. У зв'язку з відсутністю софосбувіра/велпатасвіра/воксилапревіра в Україні, робоча група рекомендує для повторного лікування використовувати глекапревір/пібрентасвір. Ця схема рекомендована керівництвом AASLD як альтернативна для повторного лікування, тому що не може бути застосована у пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом вірусу. Щоб подолати це обмеження, Робоча група рекомендує для повторного лікування цієї категорії пацієнтів використовувати глекапревір/пібрентасвір у комбінції з софосбувіром згідно з раніше виданими рекомендаціями EASL 2020 року.

Глекапревір/пібрентасвір

Глекапревір та пібрентасвір доступні в формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінованого препарату – 3 таблетки раз на день під час прийому їжі, оскільки, за наявності їжі, експозиція глекапревіру в плазмі крові підвищувалася на 83%–163%, порівняно з прийомом натщесерце.

Виведення глекапревіру та пібрентасвіру з жовчю є основним шляхом елімінації препарату. Періоди напіввиведення складають, приблизно, 6 та 23 години, відповідно. Популяційний фармакокінетичний аналіз, за участі пацієнтів з ВГС, продемонстрував, що після прийому глекапревіру/пібрентасвіру пацієнтами з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), експозиція глекапревіру була, приблизно, вдвічі вищою, проте, експозиція пібрентасвіру була подібною до тої, що спостерігалася в пацієнтів, в яких немає цирозу. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, ППК глекапревіру була на 33% вищою в пацієнтів з компенсованим цирозом (клас В за Чайлд-П'ю), та на 100% вищою в пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеню (клас А за Чайлд-П'ю), на в 11 разів вищою в випадку печінкової недостатності тяжкого ступеню (клас С за Чайлд-П'ю). Отже, комбінацію глекапревіру/ пібрентасвіру не слід застосовувати пацієнтам із помірним (клас В за Чайлд-П'ю) або тяжким (клас С за Чайлд-П'ю) ступенем печінкової недостатності.

Фармакокінетика глекапревіру/пібрентасвіру вивчалася за участі пацієнтів без ВГС з легким, помірним, тяжким або термінальним ступенем ниркової недостатності, які не проходили діаліз, порівняно з пацієнтами з нормальною нирковою функцією. ППК підвищилася менш ніж на 56% у всіх пацієнтів з будь-яким ступенем захворювання нирок, що не було клінічно значущим. ППК глекапревіру/пібрентасвіру також була подібною в пацієнтів на діалізі; отже, даний комбінований препарат можна рекомендувати пацієнтам із легким, помірним та тяжким ступенем ниркової недостатності.⁴⁰

Оцінка безпеки глекапревіру/пібрентасвіру проводилася на основі даних реальних та клінічних досліджень II та III фази. Головний біль та втомлюваність були несприятливими подіями, про які найчастіше повідомлялося.

Гразопревір/елбасвір

Гразопревір/елбасвір доступні в формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 100 мг гразопревіру та 50 мг елбасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінованого препарату – 1 таблетка раз на день, незалежно від прийому їжі.

Гразопревір/елбасвір частково метаболізуються CYP3A4, але циркулюючих метаболітів у плазмі крові не виявлено. Основний шлях елімінації – з жовчю та калом, 99,9%), так і гразопревір (98,8%) значною мірою пов'язані з білками плазми. Значення періоду напіввиведення становлять приблизно 24 та 31 годину, відповідно.

Фармакокінетичні дані досліджень печінкової недостатності в неінфікованих ВГС осіб продемонстрували зменшення ППК елбасвіру в пацієнтів з цирозом печінки, клас А за Чайлд-П'ю (40%), клас В за Чайлд-П'ю (28%) та клас С за Чайлд-П'ю (12%). Та навпаки, експозиція гразопревіру при цирозі збільшувалась, клас А за Чайлд-П'ю (70%), клас В за Чайлд-П'ю (в 5

разів) та клас С за Чайлд-П'ю (в 12 разів). Виходячи з цих даних, елбасвір/гразопревір не слід приймати пацієнтами із декомпенсованим (клас В та С за Чайлд-П'ю) цирозом.⁴⁵

Пацієнтам з легким, помірним або тяжким ступенем ниркової недостатності (в тому числі пацієнтам на гемодіалізі або перитонеальному діалізі) коригування дози не потрібне. Спостерігається збільшення експозиції елбасвіру (65%) та гразопревіру (86%) у неінфікованих ВГС осіб зі значенням рШКФ <30 мл/хв/1,73 м², але це не вважається клінічно значущим.

Оцінка безпеки гразопревіру/елбасвіру проводилася на основі даних реальних та клінічних досліджень II та III фази. Головний біль та втомлюваність були несприятливими подіями, про які повідомлялося найчастіше. Повідомлялося також про рідкісні випадки (0,8%) значного підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), дещо частіше в жінок, пацієнтів азійського походження та літніх пацієнтів.

ДІАГНОСТИКА НЕЩОДАВНО НАБУТОЇ ІНФЕКЦІЇ ВГС, ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ПОВТОРНОГО ІНФІКУВАННЯ ВГС

Антитіла ВГС виявляються в сироватці або плазмі крові за допомогою імунологічного ферментного аналізу (далі – ІФА) у переважній більшості пацієнтів із інфекцією ВГС, однак результати ІФА можуть бути негативними при ранній гострій фазі гепатиту С та серед пацієнтів, які пройшли курс імуносупресивної терапії. Після спонтанного кліренсу вірусу або кліренсу вірусу, який настав після проходження лікування, антитіла до ВГС все ще визначаються при відсутності РНК ВГС, але може знижуватися і остаточно зникнути у деяких осіб.⁵²⁻⁵⁴

Діагноз гострої та хронічної інфекції ВГС ґрунтується на виявленні РНК ВГС у сироватці або плазмі крові чутливим, якісним або кількісним молекулярним методом. Рекомендовані обстеження з нижчою межею виявлення ≤ 15 міжнародних одиниць (МО)/мл. Однак, переважна більшість пацієнтів із показанням до лікування ВГС мають рівень РНК ВГС вище 50 000 МО/мл.⁵⁵ Існує потреба у доступних (менше 5–10 доларів США) діагностичних системах, адже їх можна застосовувати для широкомасштабної діагностики в регіонах з низьким і середнім рівнем доходу, а також в певних умовах в країнах з високим рівнем доходу. Такі обстеження на виявлення РНК ВГС повинні мати нижчу межу виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл). За таких умов, ризик отримання хибно-негативного результату є вкрай низьким. В середовищі, де кількість інфікованих є незначною, застосування зазначених методів має значні переваги з точки зору збільшення доступу до діагностики більшої кількості населення. Дослідження пацієнтів з хронічним гепатитом С (генотип 1) виявило лише 4 з 2472 пацієнтів (0,16%) з рівнем РНК ВГС нижче 1000 МО/мл.⁵⁶

Коровий антиген ВГС (HCV core Ag, далі – сAg) у сироватці або плазмі крові є маркером реплікації ВГС і для діагностики гострої або хронічної інфекції ВГС можна використовувати метод виявлення корового антигену замість РНК ВГС.⁵⁸ Обстеження на виявлення корового антигену менш чутливі, ніж обстеження на виявлення РНК ВГС (нижня межа виявлення еквівалентна приблизно 500-3000 РНК ВГС МО/мл в залежності від генотипу⁵⁹⁻⁶¹). У результаті, коровий антиген ВГС виявляється в сироватці або плазмі крові через кілька днів після РНК ВГС у пацієнтів з гострим гепатитом С. У рідких випадках сAg ВГС не визначається за наявності РНК ВГС.⁶²

Діагноз гострого гепатиту С може бути поставлений з впевненістю, якщо нещодавно була задокументована сероконверсія до антитіл ВГС, оскільки не існує серологічного маркера, який встановлює, що інфекція ВГС вперше діагностована у гострій фазі. Не всі пацієнти з гострим гепатитом С будуть мати позитивний результат на виявлення антитіл до ВГС. У цих випадках гострий гепатит С можна підозрювати, якщо клінічні ознаки та симптоми є схожими з гострим гепатитом (показник аланінамінотрансферази (АЛТ) >10 разів перевершує норму та/або наявна жовтяниця) за відсутності анамнезу хронічного захворювання печінки або інших причин розвитку гострого гепатиту та/або, якщо відомо про нещодавній контакт з джерелом інфекції/або шлях передачі інфекції. У всіх випадках РНК ВГС (або сAg ВГС) може бути виявленим протягом гострої фази, хоча їх рівні можуть дуже варіювати, і можуть бути

проміжки часу (до декількох тижнів), коли РНК ВГС (або сAg ВГС) є невизначальним.⁶³⁻⁶⁴ Таким чином, РНК-негативні пацієнти повинні бути повторно протестовані через 12 та 24 тижні після негативного результату для підтвердження остаточного кліренсу.

Реінфекція ВГС може настати після спонтанного кліренсу або кліренсу внаслідок лікування, особливо, якщо пацієнти з високим рівнем ризику інфікування повторно піддаються ризику. Реінфекція визначається повторним виявленням РНК ВГС (або сAg ВГС) після СВВ та демонстрації того, що інфекція обумовлена іншим штамом ВГС (інший генотип або пов'язаний штамом за результатом філогенетичного аналізу, у випадку такого ж генотипу).

Реінфекцію треба підозрювати у випадках рецидиву інфекції ВГС, що трапляється більше ніж через 12 або 24 тижні після досягнення СВВ, якщо продовжується практика ризикованої поведінки.

Рекомендації

- Усі пацієнти з підозрою на нещодавно набуту інфекцію ВГС повинні зробити тест на наявність антитіл до ВГС та або РНК ВГС, або сAg ВГС, у сироватці або плазмі крові (A1).
- Пацієнти, в яких виявлені антитіла до ВГС, але не виявлено РНК або сAg ВГС, з підозрою на нещодавно набуту інфекцію ВГС, повинні повторно перевіритися на наявність РНК ВГС через 12 і 24 тижні для підтвердження остаточного кліренсу (A1).
- Усі пацієнти з підозрою на хронічну інфекцію ВГС повинні пройти тест на наявність антитіл до ВГС у сироватці або плазмі крові, що є діагностичним тестом першого ряду (A1).
- Якщо в пацієнтів із підозрою на хронічну інфекцію ВГС виявляються антитіла до ВГС, необхідно визначити або РНК ВГС, або сAg ВГС (A1).
- Повторне інфікування ВГС може підозрюватися в разі повторної появи РНК ВГС або сAg ВГС після досягнення СВВ в особи з факторами ризику зараження, що підтверджується демонстрацією того, що інфекція спричинена іншим генотипом або, згідно з результатами секвенування та подальшого філогенетичного аналізу, віддаленим спорідненим штамом генотипу первинного зараження (A1).
- Антитіла до ВГС слід визначати в сироватці або плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу.
- РНК ВГС слід визначати в сироватці або плазмі крові за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл (A1).
- Коровий антиген ВГС у сироватці або плазмі крові, що виявляється за допомогою імуноферментного аналізу, є маркером реплікації ВГС, який можна використовувати як альтернативу РНК ВГС для діагностики віремії ВГС (A1).
- За умов недоступності та/або відсутності чутливих аналізів на наявність РНК ВГС, можна використати якісний аналіз на наявність РНК ВГС з нижньою межею виявлення $\leq 1\ 000$ МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл), з метою розширення доступу до діагностики та лікування ВГС (B1).

Коментар робочої групи: Оскільки чітке визначення гострого та хронічного гепатиту С було викладено в рекомендаціях EASL: *Recommendations on Treatment of Hepatitis C* (2016), Робоча група вважає за доцільне навести фрагмент з цього документу нижче.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2016)

Діагностика гострого та хронічного гепатиту С

Діагностика гострої та хронічної ВГС-інфекції базується на виявленні РНК ВГС чутливим молекулярним методом (нижня межа виявлення ≤ 15 міжнародних одиниць [МО]/мл). Антитіла до ВГС виявляються за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) у переважної більшості пацієнтів з інфекцією ВГС, але результати ІФА можуть бути

негативними на ранніх стадіях гострого гепатиту С і у пацієнтів із глибокою імунодепресією. Після спонтанного або спричиненого лікуванням вірусного виведення антитіла до ВГС зберігаються за відсутності РНК ВГС, але можуть зменшуватися та зрештою зникати у деяких осіб.

Діагноз гострого гепатиту С можна з упевненістю поставити, лише якщо можна задокументувати сероконверсію до антитіл проти ВГС, оскільки немає серологічного маркера, який би підтверджував, що інфекція ВГС перебуває в гострій фазі, отриманій *de novo*. Не всі пацієнти з гострим гепатитом С будуть позитивними на анти-НСV на момент встановлення діагнозу. У цих випадках можна запідозрити гострий гепатит С, якщо клінічні ознаки та симптоми сумісні з гострим гепатитом (аланінамінотрансфераза [АЛТ] >10 разів вище верхньої межі норми та жовтяниця) за відсутності в анамнезі хронічного захворювання печінки або інші причини гострого гепатиту та/або якщо можна визначити ймовірне недавнє джерело передачі. У всіх випадках РНК ВГС можна виявити під час гострої фази, хоча можуть мати місце короткі перерви РНК ВГС, що не виявляється.

Реінфекція ВГС була описана після спонтанного або індукованого лікуванням ВГС, переважно у пацієнтів із високим ризиком інфікування. Повторне зараження визначається повторною появою РНК ВГС принаймні через 6 місяців після СВВ і демонстрацією того, що інфекція викликана іншим штамом ВГС (іншим генотипом або віддалено спорідненим штамом за філогенетичним аналізом, якщо генотип однаковий).

Діагностика хронічного гепатиту С ґрунтується на виявленні як антитіл проти ВГС, так і РНК ВГС за наявності біологічних або гістологічних ознак хронічного гепатиту. Оскільки у випадку нової інфекції ВГС спонтанне виведення вірусу відбувається дуже рідко після 4-6 місяців інфікування, діагноз хронічного гепатиту С можна поставити після цього періоду часу.

Коровий антиген ВГС є сурогатним маркером реплікації ВГС. Виявлення основного антигену можна використовувати замість виявлення РНК ВГС для діагностики гострої або хронічної інфекції ВГС. Тести на коровий антиген ВГС є менш чутливими, ніж аналізи РНК ВГС (нижня межа виявлення еквівалентна приблизно 500-3000 РНК ВГС МО/мл, залежно від генотипу ВГС). У результаті коровий антиген ВГС стає виявленим у периферичній крові через кілька днів після РНК ВГС у пацієнтів із гострим гепатитом С. У рідкісних випадках коровий антиген не виявляється в присутності РНК ВГС.

Рекомендації

- Анти-НСV антитіла є діагностичним тестом першої лінії для виявлення вірусного гепатиту С (A1).
- У разі підозри на гострий гепатит С або у пацієнтів з ослабленим імунітетом тестування на РНК ВГС має бути частиною первинного обстеження (A1).
- При виявленні анти-НСV антитіл слід визначити РНК ВГС за допомогою чутливого молекулярного методу (A1).
- Анти-НСV/позитивні, РНК ВГС-негативні особи повинні пройти повторне тестування на РНК ВГС через 3 місяці для підтвердження остаточного кліренсу (A1).
- Коровий антиген ВГС є сурогатним маркером реплікації ВГС і може використовуватися замість РНК ВГС для діагностики гострої або хронічної інфекції, коли аналіз на РНК ВГС недоступний або недоступний за ціною (аналіз на коровий антиген дещо менш чутливий, ніж аналіз на РНК ВГС для виявлення реплікації вірусу) (A1).

Коментар Робочої групи: рекомендації щодо чутливості тест-систем для ПЛР-діагностики ВГС у керівництвах EASL та AASLD відрізняються (відповідно, нижча межа виявлення ≤ 15 міжнародних одиниць (МО)/мл у керівництвах EASL та ≤ 25 міжнародних одиниць (МО)/мл у керівництвах AASLD). Ця різниця не є принциповою, бо переважна більшість пацієнтів із показанням до лікування ВГС мають рівень РНК ВГС вище 50 000 МО/мл. Дані, про нижню межу чутливості слід вважати за орієнтир при оцінці результатів

обстеження пацієнтів в українських лабораторіях ПЛР-діагностики, оскільки в межах країни немає ані стандартів щодо тест-систем, ані декларування бажаної чутливості методик.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

Скринінг вірусного гепатиту С

Основним бар'єром для елімінації ВГС все ще є той факт, що значна частина пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС не знає про свій статус, при цьому існує велика різниця у відповідній статистиці між регіонами, країнами та групами ризику. Точні дані про поширеність та захворюваність ВГС необхідні для аналізу масштабів пандемії в різних регіонах та розробки заходів охорони громадського здоров'я. Таким чином, скринінг ВГС необхідний для виявлення інфікованих осіб та залучення їх до програм догляду та лікування.

З огляду на місцеву епідеміологію, в різних регіонах були впроваджені різноманітні стратегії скринінгу. Групи з підвищеним ризиком інфікування ВГС можуть і повинні бути ідентифіковані та перевірені. У регіонах, де більшість пацієнтів належать до чітко визначеної вікової групи, тестування вікової когорти показало себе ефективним хоча й з деякими обмеженнями.^{28, 29} Масове одноразове тестування було рекомендовано в країнах з високою ендемічністю та/або з метою повної ліквідації ВГС. Необхідно визначити оптимальні регіональні або національні підходи до скринінгу.

Скринінг ВГС ґрунтується на виявленні анти-ВГС антитіл. На додаток до скринінг-тесту такого типу як ІФА, для перевірки антитіл ВГС можна застосовувати швидкі діагностичні тести (далі – ШТ). Для ШТ може використовуватися сироватка та плазма крові, цільна капілярна кров з пальця оральної (кревікулярну) рідину для полегшення скринінгу, без необхідності венепункції, центрифугування, заморожування, а також кваліфікованих фахівців для забору зразків. ШТ дуже прості у виконанні та використовуються при кімнатній температурі без спеціальних приладів або попереднього навчання.^{30–32}

Якщо було виявлено антитіла до ВГС, слід визначити наявність ВГС РНК (або як альтернатива – сAg ВГС, якщо аналіз на ВГС РНК недоступний та/або занадто дорогий) для виявлення пацієнтів з хронічною інфекцією. В даний час більшість лабораторій використовують двоетапний підхід: крок 1 – обстеження на антитіла, крок 2 – визначення рівня РНК ВГС. У результаті значній частині пацієнтів, у яких виявлено антитіла до ВГС, не проводять обстеження на ВГС РНК для підтвердження інфекції. Тому, коли виявляють антитіла до ВГС, слід виконувати аналіз на ВГС РНК, якщо це можливо.³³

Сухі плями крові можуть використовуватися як зразки цільної крові для виявлення ВГС-антитіл методом ІФА у центральній лабораторії.^{34–36} Додаткове вільне місце на картці можна використовувати для аналізу на ВГС РНК, що дозволяє провести аналіз у випадку виявлення антитіл.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) ухвалила використання тест-систем на основі картриджу в закладах надання медичної допомоги.³⁷ Це в потенціалі спрощує алгоритми обстеження, збільшує рівень діагностування захворювання та розширює доступ до лікування, особливо в районах з низьким і середнім рівнем доходу, а також для неблагополучних верств населення, таких як особи, які споживають ін'єкційні наркотики. Залежно від витрат, прямий аналіз на ВГС РНК, а також експрес-тести можна вважати заміною скринінговим методам, заснованим на виявленні антитіл до ВГС, шляхом безпосередньої ідентифікації інфікованих осіб.

Рекомендації

- Необхідно розробити стратегії скринінгу на ВГС відповідно до епідеміологічної ситуації в регіоні, в ідеалі – в рамках національних планів (A1).
- Стратегія скринінгу на ВГС може включати скринінг серед осіб, що належать до груп ризику, тестування новонароджених, а також обстеження усієї популяції в районах із середнім та високим рівнем поширеності серологічних маркерів до ВГС ($\geq 2\text{-}5\%$) (B2).

- Скринінг на ВГС-інфекцію повинен ґрунтуватися на виявленні антитіл до ВГС у сироватці або плазмі крові методом ІФА (A1).
- Скринінг шляхом виявлення антитіл до ВГС має бути запропонований разом з профілактичними заходами, доглядом і лікуванням (A1).
- Цільну кров у вигляді сухих плям крові можна використовувати для виявлення антитіл до ВГС як альтернативу сироватці або плазмі крові, отриманій шляхом венепункції. У центральній лабораторії цільну кров буде використано для ІФА (A2).
- ШТ з використанням сироватки, плазми, цільної крові, отриманої з пальця, або кревікулярної рідини (слини) можна виконувати замість класичного ІФА, що проводиться безпосередньо в медичному закладі, для розширення доступу до скринінгу та збільшення доступності медичної допомоги (A2).
- Якщо було виявлено антитіла до ВГС, слід визначити наявність ВГС РНК або як альтернатива – сAg ВГС (якщо аналіз на ВГС РНК недоступний та/або занадто дорогий) у сироватці або плазмі крові для виявлення пацієнтів з хронічною інфекцією (A1).
- Зразки цільної крові для сухих плям крові можуть бути використані в якості альтернативи сироватки чи плазми, отриманої шляхом венепункції для тестування на РНК ВГС після відправки у центральну лабораторію, де буде проводитися молекулярний аналіз (A2).
- У пацієнтів, у яких було виявлено ВГС-антитіла, слід проводити аналіз для виявлення ВГС РНК та сприяти скороченню часу між встановленням діагнозу та початком лікування (B1).
- Скринінговий аналіз на ВГС-антитіла може бути замінений аналізом на ВГС РНК з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) або аналізом на сAg ВГС, якщо такі аналізи доступні і скринінгова стратегія з їх використанням виявиться економічно ефективною (C2).

Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection

Реалізація універсального скринінгу на ВГС

Вперше універсальний скринінг на ВГС для всіх дорослих віком ≥ 18 років був рекомендований групою з розробки рекомендацій у 2019 році.⁵ Відповідні рекомендації вийшли разом із узгодженим проєктом рекомендацій від Робочої групи з питань профілактичних послуг США (USPSTF) і ЦКЗ США. Після цього, у березні 2020 року USPSTF рекомендувала універсальний скринінг на ВГС для дорослих віком від 18 до 79 років. У квітні 2020 року ЦКЗ США рекомендували проводити скринінг на ВГС щонайменше один раз усім дорослим віком ≥ 18 років і всім вагітним під час кожної вагітності, за винятком місць, де превалентність ВГС становить $< 0,1\%$.⁹ Рекомендація щодо універсального скринінгу на ВГС обґрунтована економічною ефективністю¹⁰⁻¹³, підвищенням показників виявлення випадків ВГС^{8,9}, зміною епідеміології ВГС зі збільшенням інцидентності у молодих дорослих¹⁴⁻¹⁶, а також наявністю безпечного та економічно ефективного лікування ПППД.¹⁷ Універсальний скринінг є необхідним компонентом будь-якої стратегії елімінації ВГС¹⁻⁴, оскільки він є точкою входу в континуум допомоги при ВГС.^{18,19} Для первинного тестування на ВГС група з розробки рекомендацій радить скринінг на антитіла до вірусу гепатиту С із контрольним тестуванням на РНК вірусу гепатиту С з метою встановлення наявності активної інфекції (на противагу спонтанному або індукованому лікуванням кліренсу вірусу).

Однак без суворого виконання зазначені рекомендації є неефективними. Пандемія COVID-19 мала суттєвий негативний вплив на скринінг, діагностику та лікування ВГС. Кількість досліджень на антитіла до вірусу гепатиту С і на його РНК, які проводила велика багатоцентрова комерційна клінічна лабораторія у США, стрімко зменшилася, починаючи з середини березня 2020 року, коли федеральний уряд США оголосив у країні надзвичайний

стан у зв'язку з COVID-19²². Кількість позитивних результатів досліджень на РНК вірусу гепатиту С знизилася на 62% у березні 2020 року і залишалася на 39% нижчою за базовий рівень у липні 2020 року. Одночасно з цим зменшувалася і кількість виписаних рецептів на ПППД²¹. Дослідники, які проводили подібне дослідження у провінції Онтаріо (Канада) повідомили про аналогічне зниження в показниках скринінгу на антитіла до вірусу гепатиту С і підтверджувального тестування на РНК вірусу гепатиту С під час кожної з перших 3 хвиль пандемії COVID-19²³. Зниження рівня тестування на ВГС негативно впливає на початок його лікування. Це підтверджується національним ретроспективним дослідженням, проведеним у США, за результатами якого лише 23% людей у програмі «Medicaid» із позитивними результатами тестів на РНК вірусу гепатиту С у період із 30 січня 2019 року по 31 жовтня 2020 року, розпочали лікування ПППД протягом 360 днів після встановлення діагнозу²⁴. Опитування, проведене серед членів Європейської асоціації з дослідження печінки, які представляють 48 клінічних центрів, також продемонструвало зниження показників тестування, діагностики та лікування ВГС у 2020 році порівняно з 2019 роком (до пандемії)²⁵. Загалом ці висновки підкреслюють критичну важливість постійного ретельного універсального скринінгу на ВГС для виявлення випадків захворювання та направлення відповідних пацієнтів для отримання медичної допомоги. Крім того, моніторинг частки людей, які відповідають етапам каскаду послуг у зв'язку з ВГС, є критичним для оцінювання якості допомоги при ВГС.

Таблиця Рекомендації щодо первинного тестування ВГС та подальшого спостереження (веб-додаток)

Рекомендовано		Рейтинг 
Тестування на антитіла до ВГС за допомогою рефлексорної РНК-полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ВГС рекомендується для початкового тестування на ВГС.		I, A
Особам із негативним результатом тесту на антитіла до ВГС, які контактували з ВГС протягом попередніх 6 місяців, рекомендується пройти тест на РНК ВГС або повторний тест на антитіла до ВГС через 6 місяців або довше після контакту. Тестування на HCV-RNA також можна розглянути для людей з ослабленим імунітетом.		I, C
Серед осіб із ризиком повторного зараження після попереднього спонтанного або пов'язаного з лікуванням вірусного очищення рекомендується тестування на РНК ВГС, оскільки очікується позитивний тест на антитіла до ВГС.		I, C
Перед початком протівірусної терапії рекомендується кількісне тестування РНК ВГС, щоб задокументувати базовий рівень віремії (тобто вихідне вірусне навантаження).		I, A
Тестування генотипу ВГС можна розглянути для тих, у кого це може змінити рекомендації щодо лікування.		I, A
Особи, у яких виявлено позитивний тест на антитіла до ВГС і негативні результати на РНК ВГС за допомогою ПЛР, повинні бути проінформовані про те, що вони не мають доказів поточної (активної) інфекції ВГС, але не захищені від повторного зараження.		I, A
Клас		
I	Докази та/або загальна згода, що дана діагностична оцінка, процедура або лікування є вигідними, корисними та ефективними.	
II	Суперечливі докази та/або розбіжності в думках щодо корисності та ефективності діагностичного обстеження, процедури або лікування.	
IIa	Вагомість доказів та/або думок свідчить на користь корисності та ефективності.	
IIb	Корисність та ефективність менш добре підтверджені доказами та/або думками.	

III	Стани, для яких існують докази та/або загальна згода, що діагностичне обстеження, процедура або лікування не є корисними та ефективними, або що в деяких випадках вони можуть бути шкідливими.
Рівень	
A	Дані, отримані з декількох рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізів або еквівалентні дані.
B	Дані, отримані з одного рандомізованого дослідження, нерандомізованого дослідження або еквівалентні дані.
C	Консенсусна думка експертів, тематичні дослідження або стандарт лікування.

Коментар робочої групи: Робоча група підтримує проведення тестування крові пацієнтів, у яких виявлено антитіла до ВГС, на РНК ВГС ПЛР автоматично, без повторного звернення пацієнтів до лабораторії. Це спрощує маршрут пацієнта, тому реалізація проекту рефлексорного тестування на ВГС в Україні може розглядатися як перспективна. Робоча група рекомендує визначення генотипу і призначення лікування саме за виявленим генотипом вірусу для пацієнтів, що мають досвід лікування у минулому, та/або в них виявлено цироз та передбачається лікування софосбувіром/велпатасвіром. Формально, ці пацієнти можуть лікуватися за спрощеною схемою, але у певній частині з них ефективність лікування софосбувіром/велпатасвіром є недостатньо високою внаслідок можливості NS5A Y93H мутації вірусу, яка не може бути визначена в Україні внаслідок відсутності лабораторій, що проводять тест на резистентність до ПППД. Таким пацієнтам повинен призначатися рибавірин. Оскільки це стосується виключно пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом вірусу, то його своєчасне визначення дозволить одразу призначити пацієнтам адекватне лікування і зменшить ризик невдачі противірусної терапії.

Виявлення корового антигену ВГС у крові також свідчить про активну інфекцію ВГС. Оскільки чутливість тестування на коровий антиген ВГС менша, ніж тестування на РНК ВГС, якщо тест на коровий антиген ВГС використовується для оцінки вірусемії, зразки з позитивним результатом на антитіла та негативним тестом на коровий антиген ВГС повинні пройти підтверджуючий тест на РНК ВГС для визначення виключити хибнонегативний результат корового антигену (van Tilborg, 2018).

Для виявлення РНК ВГС слід використовувати схвалений FDA кількісний або якісний тест РНК ВГС з рівнем виявлення ≤ 25 МО/мл.

WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

Короткий огляд поточних рекомендацій ВООЗ

Кого тестувати на інфекцію ВГС?

(Настанова з тестування 2017 р.) (3)

1. Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення. За будь-яких умов (незалежно від того, проводиться тестування у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування на антитіла до ВГС¹ з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду наступним особам:

- дорослим та підліткам з популяцій, найбільш уражених інфекцією ВГС² (тобто особам, які є представниками популяції з високим рівнем серопревалентності ВГС, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування);

¹ Це може включати комбіновані дослідження на антитіла/антигени четвертого покоління.

² Сюди входять особи з популяції з вищою серопревалентністю (наприклад, деякі мобільні/мігруючі групи населення з країн із високою/проміжною ендемічністю та певні популяції корінного населення) або особи, що мають в анамнезі контакт із вірусом чи дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування (наприклад, ЛВНІ, особи у в'язницях та інших закритих закладах, ЧСЧ та секс-працівники, а також діти матерів із хронічною інфекцією ВГС, особливо коінфікованих ВІЛ).

- дорослим, підліткам та дітям із клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит³ (тобто особам з симптомами, ознаками, лабораторними маркерами вірусного гепатиту).

(Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)

Примітка. Періодичне повторне проведення тесту на визначення нуклеїнових кислот ВГС методом ПЛР (ТНК) слід розглядати в осіб, що мають постійний ризик інфікування або повторного інфікування.

2. Тестування загального населення. За умов, коли серопревалентність антитіл до ВГС у загальній популяції становить $\geq 2\%$ або $\geq 5\%$ ⁴, рекомендовано забезпечити проведення серологічного аналізу на ВГС в усіх дорослих із перенаправленням їх до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду.

Підходи до загального тестування населення повинні передбачати використання наявних можливостей тестування на рівні громад, у медичних закладах, клініках з лікування ВІЛ або ТБ, закладах, що надають послуги з лікування наркотичної залежності, та жіночих консультаціях⁵.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

3. Тестування вікових когорт. Такий підхід можна застосовувати до певних вікових когорт, що мають більш високий ризик інфікування⁶ порівняно із загальною популяцією, де спостерігають нижчі показники загальної поширеності захворювання.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Як проводити тестування щодо хронічної інфекції ВГС та здійснювати моніторинг відповіді на лікування?

(Настанова з тестування 2017 р.) (3)

1. Яке серологічне тестування використовувати? Для визначення серологічних даних щодо перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції у дорослих, підлітків та дітей (віком >18 міс)⁷ рекомендовано проводити серологічне дослідження на ВГС (антитіла чи антитіла/антиген) із використанням швидкого діагностичного тесту (ШДТ) або лабораторного імунологічного дослідження⁸, що відповідатиме мінімальним стандартам безпеки, якості та продуктивності⁹ (з урахуванням як аналітичної, так і клінічної чутливості та специфічності).

В умовах обмеженого доступу до лабораторної інфраструктури і тестування та/або в групах населення, де доступ до швидкого тестування полегшить перехід до лікування та догляду, рекомендовано проводити ШДТ.

(Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної)

³ Ознаки, які можуть вказувати на основну хронічну інфекцію ВГС, включають клінічні ознаки наявного захворювання печінки, а саме – цироз печінки, ГЦК або захворювання печінки, причини якого не з'ясовані, включаючи патологічні результати функціональних проб печінки або УЗД печінки поза межами норми.

⁴ Поріг серопревалентності $\geq 2\%$ або $\geq 5\%$ було визначено на підставі декількох опублікованих порогових значень середнього та високого рівнів серопревалентності. Поточне визначення порогу залежатиме від інших міркувань на рівні країни й епідеміологічного контексту.

⁵ Планове дослідження щодо інфекції ВГС у вагітних жінок на сьогодні проводити не рекомендовано.

⁶ Внаслідок наявності в анамнезі контактів із неперевіреними або неналежним чином перевіреними продуктами крові та/або низького рівня безпеки ін'єкцій.

⁷ У дітей віком до 18 міс наявність інфекції ВГС може бути підтверджена лише шляхом проведення вірусологічних аналізів на виявлення РНК ВГС, оскільки трансплацентарні материнські антитіла залишаються у крові дитини до 18 міс, що робить результати серологічних аналізів недостовірними.

⁸ Лабораторні імунологічні дослідження включають імуноферментний аналіз (ІФА), хемілюмінесцентний імуноаналіз (CLIA) та електрохемілюмінесцентний аналіз (ECL).

⁹ Дослідження повинні відповідати мінімальним критеріям прийнятності за прекваліфікацією ВООЗ або органу державного контролю лікарських засобів щодо засобів для проведення діагностики *in vitro*. Всі засоби для проведення діагностики *in vitro* повинні використовуватися відповідно до інструкцій виробників і, за можливості, у місцях тестування, зареєстрованих у національній або міжнародній системі зовнішнього оцінювання якості.

2. Стратегії проведення серологічного тестування. У дорослих та дітей віком старше 18 міс перед проведенням додаткового ТНК рекомендовано провести одне серологічне дослідження щодо первинного виявлення серологічних ознак перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції для підтвердження наявності вірусної інфекції.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

3. Виявлення вірусної інфекції

- Безпосередньо після отримання результату серологічного дослідження на реактивні антитіла до ВГС в якості кращої стратегії діагностики вірусної інфекції рекомендовано використовувати кількісний або якісний ТНК для виявлення РНК ВГС.

(Наполеглива рекомендація, помірна/низька якість доказових даних)

- Дослідження для виявлення ядерного антигену ВГС (p22), що має клінічну чутливість, співставну з ТНК, є альтернативою проведення ТНК для діагностики вірусної інфекції.

(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)¹⁰

4. Оцінювання відповіді на лікування ВГС. Для визначення результатів після завершення противірусного лікування, що тривало 12 або 24 тижні (тобто СВВ12 або СВВ24), слід використовувати ТНК для якісного або кількісного виявлення РНК ВГС.

(Умовна рекомендація, помірна/низька якість доказових даних)

Скринінг на вживання алкоголю та консультування для зниження середнього та високого рівня споживання алкоголю

(Настанова з лікування ВГС 2016 р.) (2)

В осіб з інфекцією ВГС рекомендовано проводити оцінювання споживання алкоголю, після чого особам із середнім або високим рівнем вживання алкоголю слід пропонувати поведінкові втручання для зниження рівня споживання алкоголю.

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

Визначення ступеня фіброзу та цирозу печінки

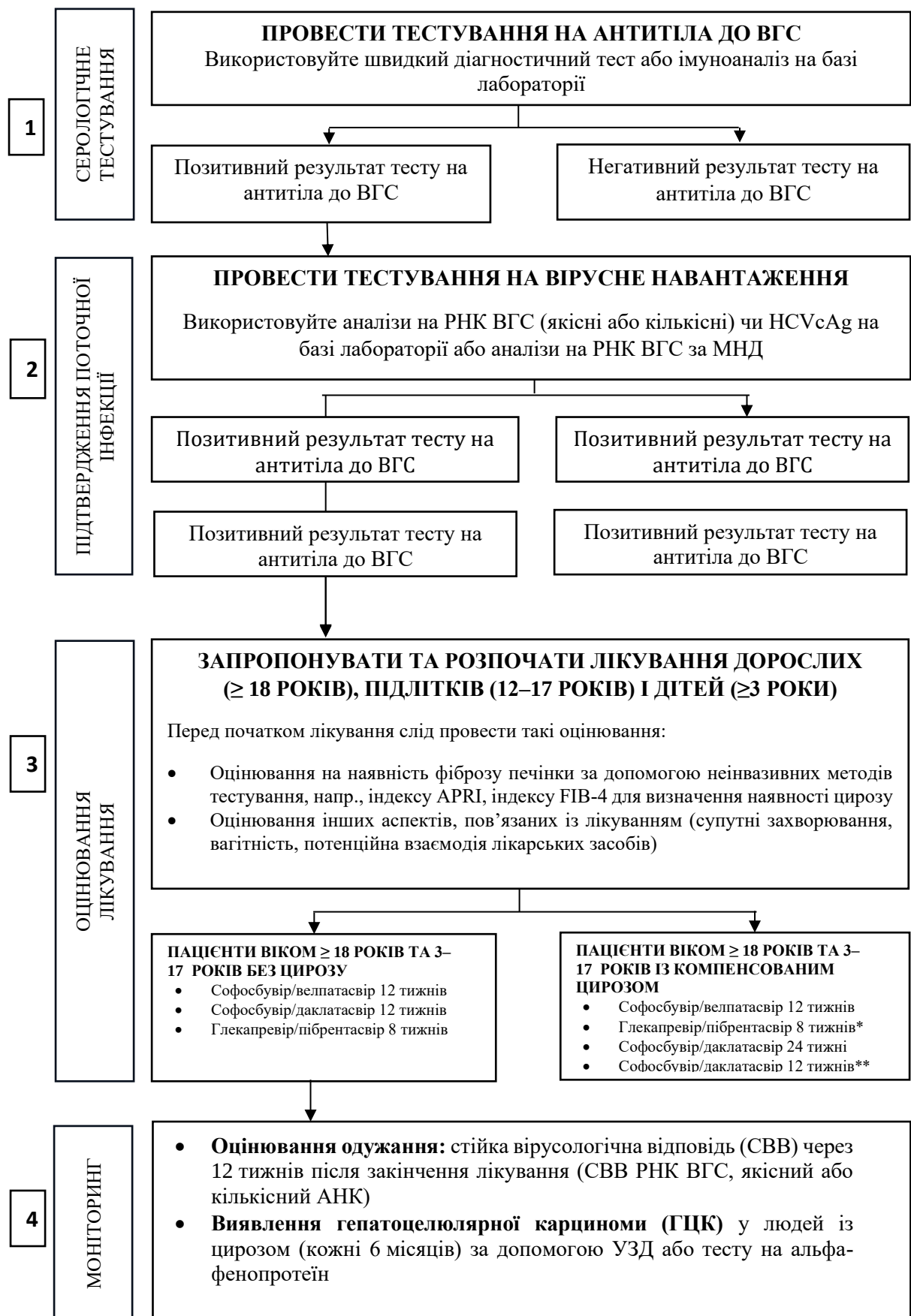
(Настанова з лікування ВГС 2016 р.) (2)

В умовах обмежених ресурсів для виявлення фіброзу печінки рекомендовано використовувати APRI або FIB-4, уникаючи використання інших неінвазивних тестів, що потребують більшого обсягу ресурсів, зокрема еластографії або FibroTest.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

РИСУНОК 1. Зведений алгоритм тестування на ВГС та лікування інфекції, спричиненої ВГС

¹⁰ Нижчий рівень аналітичної чутливості можна розглядати, якщо дослідження може підвищити доступ (тобто дослідження, яке можна провести у медичному закладі, або для якого підходить зразок сухої краплі крові (СКК)) та/або доступність. Виходячи з наявних даних, дослідження із порогом виявлення 3000 МО/мл або нижче може бути прийнятним та виявлятиме 95% осіб з вірусною інфекцією.



* Люди, для яких попередня терапія інтерфероном, рибавирином та/або софосбувіром виявилася неефективною, із інфекцією, спричиненою ВГС генотипів 1, 2, 4–6, та цирозом печінки, повинні

отримувати лікування протягом 12 тижнів, а люди із інфекцією, спричиненою ВГС генотипу 3, із цирозом або без нього – протягом 16 тижнів.

Коментар робочої групи: у 2022 році вийшли оновлені доказові рекомендації щодо WHO: «Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics», за якими пріоритетною темою є лікування ПППД підлітків та дітей віком >3 років. Робочою групою вирішено за доцільне навести зведений алгоритм тестування на ВГС та лікування інфекції, спричиненої ВГС з оновленого документу, враховуючи нові вказівки та рекомендації лікування дітей ПППД віком >3 років.

Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection

Рекомендації щодо одноразового тестування на ВГС	
Рекомендація	Градація
Одноразове планове тестування на ВГС рекомендується для всіх осіб у віці 18 років і старше.	I, B
Одноразове тестування на ВГС необхідно проводити для всіх осіб молодше 18 років, поведінкові практики, умови або обставини життя яких, пов'язані з підвищеним ризиком зараження ВГС.	I, B
Необхідно пропонувати періодичне повторне тестування на ВГС усім людям поведінкові практики, умови або обставини життя яких, пов'язані з підвищеним ризиком зараження ВГС.	Па, C
Рекомендується застосовувати щорічне тестування на ВГС усіх осіб, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом, та чоловіків з ВІЛ-інфекцією, які практикують незахищений секс із чоловіками	Па, C
Поведінкові ризики • Вживання наркотиків ін'єкційним шляхом (поточне або коли-небудь у минулому, навіть ті, хто вживав наркотики ін'єкційним шляхом лише один раз) • Інтраназальне вживання заборонених препаратів • Чоловіки, які мають сексуальні контакти з чоловіками (ЧСЧ) Ризикова експозиція • Особи, які перебувають або коли-небудь перебували на тривалому гемодіалізі • Особи, які зазнали через шкірну/парентеральну експозицію в нерегульованих умовах • Медичні працівники, працівники швидкої медичної допомоги та служби громадської безпеки, які зазнали травмування голкою, гострими предметами або експозиції до інфікованої ВГС крові через слизову оболонку • Діти, народжені інфікованими ВГС жінками • Особи, які коли-небудь перебували в ув'язненні • Особи, яким у минулому робили переливання крові або трансплантацію органів, в тому числі особи, які: ○ Були поінформовані про те, що вони отримали кров від донора, який пізніше за результатами тесту виявився ВГС-позитивним	

- Отримали кров або компоненти крові, або трансплантати органів до липня 1992 року
- Отримали концентрати фактора згортання крові, виготовлені до 1987 року
- Особи, які коли-небудь перебували в ув'язненні

Ризики, пов'язані з умовами та обставинами

- ВІЛ-інфекція
- Сексуально активні особи, які збираються розпочати передекспозиційну профілактику ВІЛ
- Нез'ясована етіологія хронічного захворювання печінки та/або хронічного гепатиту, у т.ч. підвищені показники АЛТ
- Донори паренхіматозних органів (органи від померлих та живих донорів) та реципієнти паренхіматозних органів

***Коментар робочої групи:** робоча група підтримує універсальний скринінг на ВГС для всіх дорослих віком ≥ 18 років в Україні. Категорії осіб, що підлягають скринінгу визначені в Додатку 1. Стандарту медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» були сформовані шляхом узагальнення рекомендацій щодо скринінгу WHO 2018, EASL 2020, AASLD 2023.*

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

Мета терапії ВГС-інфекції

Метою терапії є ліквідація ВГС-інфекції задля: (1) запобігання ускладненням захворювань печінки та позапечінковим розладам, пов'язаним з ВГС-інфекцією, у тому числі некротичному запаленню печінки, фіброзу, цирозу печінки, декомпенсованому цирозу, ГЦК, тяжким позапечінковим проявам і смерті; (2) поліпшення якості життя пацієнтів і ліквідація стигми; (3) запобігання наступній передачі вірусу.

Кінцевий результат терапії ВГС

Кінцевою метою терапії є досягнення СВВ, що визначається як відсутність ВГС РНК у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після закінчення лікування. Оцінка відбувається за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл. Як СВВ12, так і СВВ24 були прийняті регуляторними органами в Європі та США як кінцеві точки терапії, враховуючи те, що їх узгодженість становить $>99\%$.⁹⁰

У регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення ВГС РНК недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл); у цьому випадку відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тижні після завершення лікування (СВВ24).

Довгострокові дослідження зі спостереженням за пацієнтами продемонстрували, що СВВ відповідає остаточному подоланню ВГС-інфекції у переважній більшості випадків.^{5,93} Визначення сAg ВГС через 24 тижні після завершення лікування може бути використано як альтернатива аналізу на ВГС РНК, для того щоб визначити СВВ24, відповідно, у пацієнтів, у яких було виявлено сAg ВГС до початку лікування.^{59,60,62,91,92}

У пацієнтів з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR відповідає стадії F3) і цирозом печінки (F4) СВВ асоціюється зі зменшенням частоти декомпенсації захворювання, а також зменшенням, однак не повною ліквідацією, ризику розвитку ГЦК.¹² Таким чином, необхідно продовжити стежити за цими пацієнтами щодо виникнення ГЦК.

Рекомендації

- Кінцевою метою терапії є відсутність ВГС РНК у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після закінчення лікування, визначена за допомогою чутливої тест-системи (нижня межа для виявлення ≤ 15 МО/мл) (**A1**).
- Відсутність сAg ВГС через 24 тижні після завершення лікування (СВВ24) може бути використана як альтернативна кінцева точка терапії у пацієнтів, у яких було виявлено сAg ВГС до початку лікування, якщо аналізи на ВГС РНК недоступні та/або занадто дорогі (**A1**).
- Відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тижні після завершення лікування у регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення ВГС РНК недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) (**B1**).
- У пацієнтів з вираженим фіброзом і цирозом печінки слід продовжити спостереження після досягнення СВВ, оскільки ризик розвитку ГЦК зменшується, однак не зникає повністю (**A1**).

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 з криоглобулінемією 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.

Рекомендації

- Усім наївним пацієнтам та пацієнтам із досвідом лікування, внаслідок нещодавно набутої або хронічної інфекції ВГС, необхідно пропонувати розпочати лікування без зволікань (**A1**).
- Термінове лікування розглядається для: пацієнтів зі значним фіброзом або цирозом (оцінка за шкалою METAVIR F2, F3 або F4), у тому числі з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) та декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом; пацієнтів з клінічно значущими позапечінковими проявами (наприклад, симптоматичний васкуліт, пов'язаний із ВГС, криоглобулінемія змішаного типу, пов'язана з імунним комплексом ВГС нефропатія та неходжкінська В-клітинна лімфома); пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації печінки; пацієнтів з ризиком швидкого розвитку захворювання печінки через супутні захворювання (реципієнти трансплантатів інших солідних органів або стовбурових клітин, пацієнти з коінфекцією ВГВ та ВІЛ, діабетом); та для осіб, яким

загрожує передача ВГС (ЛВНІ, ЧСЧ, за умови сексуальних практик високого ризику, жінки репродуктивного віку, які бажають завагітніти, пацієнти на гемодіалізі, ув'язнені особи) (A1).

- Лікування, як правило, не рекомендується пацієнтам із обмеженою тривалістю життя, внаслідок наявності супутніх захворювань, не пов'язаних із захворюванням печінки (B2).
- Лікування, як правило, не рекомендується пацієнтам із обмеженою тривалістю життя, внаслідок наявності супутніх захворювань, не пов'язаних із захворюванням печінки (B2).

Коментар робочої групи: В умовах обмеженого доступу до ЛЗ робоча група розглядає реалізацію потреби у терміновому лікуванні як надання першочергового доступу до початку лікування певним категоріям хворих за клінічними, а потім – за епідеміологічними критеріями. Першочергові критерії для початку лікування наведено у Стандарті медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих».

Протипоказання до лікування

Існує невелика кількість протипоказань до лікування ВГС комбінованими противірусними препаратами прямої дії (ПППД). Застосування певних індукторів СYP/P-gr (таких як карбамазепін, фенітоїн та фенобарбітал) 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

Рекомендації

- Існує небагато протипоказань до лікування за допомогою сучасних схем на основі ПППД (A1).
- Застосування деяких речовин, що індукують цитохром P450/P-gr (таких як карбамазепін, фенітоїн та фенобарбітал) є протипоказанням до застосування всіх схем лікування ВГС на основі ПППД, якщо немає можливості переходу на інші ліки, через ризик суттєвого зниження концентрацій ПППД (A1).
- Застосування схем лікування, що включають інгібітор протеази ВГС, такі як гразопревір, глекапревір або воксілапревір, протипоказано для пацієнтів із 11 декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнтів з попередніми епізодами декомпенсації (A1).

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 можливі причини хронічного захворювання печінки або фактори, які можуть впливати на перебіг або прогресування захворювання печінки. Усіх пацієнтів слід обстежити щодо інших вірусів, що передаються через кров, зокрема вірусу гепатиту В (ВГВ) і вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Пацієнтам, які не були вакциновані, слід запропонувати вакцинацію проти ВГВ та вірусу гепатиту А (ВГА). Необхідно оцінювати рівень споживання алкоголю, та провести консультування щодо скорочення вживання алкоголю для тих пацієнтів, які мають таку проблему. Окрім того, ВГС може спричиняти розвиток різноманітних позапечінкових проявів, які необхідно враховувати під час лікування пацієнтів, інфікованих ВГС. Таким чином, необхідно провести оцінку наявності можливих супутніх захворювань, зокрема алкоголізму, серцево-судинних захворювань, порушень функції нирок, автоімунних розладів, генетичних або метаболічних захворювань печінки (наприклад, генетично-зумовлений гемохроматоз, цукровий діабет або ожиріння) і можливість медикаментозно-індукованої гепатотоксичності.

Рекомендації

- Необхідно оцінити вплив супутніх захворювань на розвиток хвороби печінки та застосовувати відповідні коригувальні заходи (A1).
- Необхідно оцінити та кількісно визначити ступінь зловживання алкоголем та наркотичними речовинами та забезпечити консультування (A1).
- Необхідно визначити позапечінкові прояви ВГС інфекції (A1).
- Необхідно визначити функцію нирок, в тому числі рівень креатиніну та ШКФ (A1).
- Усім пацієнтам слід пройти обстеження на наявність інфекції ВГВ, минулої або поточної, ВІЛ-інфекції та імунітету до ВГА (A1).
- Пацієнтам, які не мають імунітету, слід запропонувати щеплення від ВГВ та ВГА (A1).

Коментар робочої групи: З урахуванням необхідності проведення скринінгу на вживання алкоголю та консультування для зниження середнього та високого рівня споживання алкоголю, до Стандарту медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» додано опитувальник оцінки зловживання та залежності від алкоголю «AUDIT».

У всіх існуючих керівництвах (WHO, AASLD, EASL) з діагностики та лікування гепатиту С звертається увагу на необхідність визначення позапечінкових проявів ВГС інфекції, але питання щодо їх клінічної діагностики, особливостей ведення таких пацієнтів, винесено за рамки згаданих керівництв і розглядається в окремих публікаціях (статтях). Тому Робоча група рекомендує у якості одного з найбільш повних переліків позапечінкових проявів гепатиту С публікацію Zignego AL, Bréchet C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol.* 1999 Aug;31(2):369-76. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80239-6. PMID: 10453955.

Оцінка тяжкості захворювання печінки

До початку лікування необхідно провести оцінку тяжкості захворювання печінки. Особливо важливим є виявлення пацієнтів з цирозом печінки (за шкалою METAVIR F4) або розвиненим (септальним) фіброзом (за шкалою METAVIR F3), оскільки вибір схеми лікування, а також прогноз після проведеного лікування залежить від стадії фіброзу. Не потрібно оцінювати стадію фіброзу у пацієнтів з клінічними ознаками цирозу. У пацієнтів з цирозом слід оцінити прояви портальної гіпертензії, у тому числі варикозного розширення вен стравоходу. Необхідно кожні 6 місяців після завершення лікування обстежувати пацієнтів з вираженим фіброзом і цирозом печінки щодо ГЦК. Оскільки у пацієнтів із вираженим фіброзом рівень АЛТ може бути в межах норми при кількаразовому визначенні рівня трансфераз, необхідно проводити оцінку тяжкості захворювання незалежно від рівня АЛТ.

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.

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

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

Рекомендації

- Перед початком лікування необхідно оцінити ступінь тяжкості захворювання печінки (A1).

- Необхідно визначити наявність цирозу, оскільки деякі схеми лікування потрібно коригувати, за його наявності, а спостереження за ГЦК після лікування є обов'язковим (A1).
- Спостереження за ГЦК також є обов'язковим для пацієнтів із вираженим фіброзом (оцінка за шкалою METAVIR F3) після завершення лікування (B1).
- Стадію фіброзу слід спочатку оцінювати за допомогою неінвазивних методів, в тому числі за допомогою еластометрії або визначення сироваткових біомаркерів, таких як APRI та FIB-4, що є недорогими та надійними панелями біомаркерів (A1).
- Біопсія печінки проводиться в тих випадках, коли є невизначеність або потенційна додаткова етіологія (A1).
- Для оцінки стадії фіброзу після лікування не слід використовувати неінвазивні методи, оскільки вони в цьому випадку ненадійні (B1).
- Необхідно оцінити функцію нирок (креатинін/швидкість клубочкової фільтрації) (A1).
- Якщо виявлено відповідні симптоми, слід ідентифікувати позапечінкові прояви ВГС-інфекції (A1).
- Пацієнтам, які раніше не були вакциновані, необхідно запропонувати вакцинацію проти ВГВ та ВГА (A1).

WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, 2018

Клінічне обстеження осіб з HCV-інфекцією перед лікуванням

Таблиця 5.1 Низькі та високі порогові значення для визначення значного фіброзу та цирозу печінки

	APRI (нижнє значення)	APRI (верхнє значення)	FIB-4 (нижнє значення)	FIB-4 (верхнє значення)
Значний фіброз (METAVIR $\geq$ F2)	0.5	1.5	1.45	3.25
Цироз (METAVIR $\geq$ F4)	1.0	2.0	—	—

Коментар робочої групи: У літературних джерелах немає єдиної думки про величину нижнього та верхнього порогового значення для оцінки вираженості фіброзу за допомогою індексів APRI та FIB-4. У зв'язку з цим Робоча група вважає за доцільне використовувати значення, наведені в керівництві ВООЗ як найчастіше рекомендовані до використання.

Таблиця 5.2. Чутливість і специфічність APRI і FIB-4 для виявлення фіброзу і цирозу печінки

		APRI (нижнє значення)	APRI (верхнє значення)	FIB-4 (нижнє значення)	FIB-4 (верхнє значення)
Значний фіброз (METAVIR $\geq$ F2)	Чутливість (95% CI)	82 (77-86)	39 (32-47)	89 (79-95)	59 (43-73)
	Чутливість (95% CI)	57 (49-65)	92 (89-94)	42 (25-61)	74 (56-87)
	Чутливість (95% CI)	77 (73-81)	48 (41-56)	—	—

Цироз (METAVIR ≥ F4)	Чутливість (95% CI)	78 (74-81)	94 (91-95)	—	—
----------------------------	------------------------	------------	------------	---	---

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

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.

Рекомендації

- До початку лікування слід пересвідчитися в наявності віремії, що відображається наявністю РНК ВГС або корового антигену ВГС **(A1)**.
- Виявлення та кількісне визначення РНК ВГС у сироватці або плазмі крові слід проводити за допомогою чутливого аналізу з нижньою межею виявлення ≤ 5 МО/мл **(A1)**.
- Виявлення та кількісне визначення корового антигену ВГС слід проводити за допомогою ІФА **(A1)**.
- Виявлення РНК ВГС може бути здійснено за допомогою недорогого експрес-тесту на місці з нижньою межею виявлення $\leq 1\,000$ МО/мл ($3.0 \log_{10}$ МО / мл), якщо чутливі тести на наявність РНК ВГС відсутні та/або недоступні **(B1)**.

Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.

Рекомендації з оцінки перед початком лікування ВГС для дорослих без цирозу, які раніше не отримували лікування, що представлені AASLD

<https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/simplified-treatment>

- 1) FIB-4 .
- 2) Оцінка цирозу: Біопсія печінки не потрібна. Для цілей цього керівництва вважається, що пацієнт має цироз печінки, якщо він має бал FIB-4 $> 3,25$ або будь-який із наведених нижче результатів попередньо проведеного тесту.
 - Транзиторна еластографія, що вказує на цироз (наприклад, жорсткість FibroScan $> 12,5$ кПа).
 - Неінвазивні серологічні тести, що перевищують запатентовані межі, що вказують на цироз (наприклад, FibroSure, посилений тест на фіброз печінки тощо).
 - Клінічні ознаки цирозу (наприклад, вузлове утворення печінки та/або спленомегалія при візуалізації, кількість тромбоцитів $< 150\,000/\text{мм}^3$ тощо).
 - Попередня біопсія печінки виявила цироз.
- 3) Перевірка препаратів: записуйте поточні ліки, включно з безрецептурними препаратами та трав'яними/дієтичними добавками.
- 4) Оцінка потенційної взаємодії міжлікарськими засобами: взаємодію міжлікарськими засобами можна оцінити за допомогою настанов AASLD/IDSA або засобу перевірки взаємодії лікарських засобів Ліверпульського університету.
 - Взаємодія між ліками особливо важлива при коінфекції ВІЛ.

- У пацієнтів із ВІЛ спрощений підхід до лікування не слід застосовувати у тих, хто одержує схеми, що містять тенофовіру дизопроксилу, із рШКФ <60 мл/хв через необхідність додаткового моніторингу.

5) Навчання: навчити пацієнта правильному призначенню ліків, дотриманню режиму лікування та запобіганню повторному зараженню.

6) Лабораторні дослідження перед початком лікування:

- **Протягом 6 місяців після початку лікування:**

загальний аналіз крові (ЗАК);

панель функції печінки (тобто альбумін, загальний і прямий білірубін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ);

- розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКТ).

- **У будь-який час до початку противірусної терапії:**

кількісна РНК ВГС (вірусне навантаження ВГС);

тест на антиген/антитіла до ВІЛ;

поверхневий антиген гепатиту В.

- **Перед початком противірусної терапії :**

жінкам дітородного віку слід пропонувати сироватковий тест на вагітність та консультувати щодо ризиків вагітності, пов'язаних з прийомом препаратів для лікування вірусного гепатиту С.

При призначенні схем лікування враховується наявність/відсутність попереднього досвіду лікування.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

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

Рекомендації

- Застосування пангенотипних схем, у тому числі софосбувір/велпатасвір або глекапревір/пібрентасвір, можна розпочинати без визначення генотипу та підтипу, з великою ймовірністю успіху (A1).
- Визначення генотипу та підтипу ВГС слід проводити, якщо таке визначення доступне та не обмежує доступ до медичної допомоги, з метою виявлення пацієнтів, для яких індивідуально підібрана схема лікування матиме переваги (A1).
- Для мігрантів з країн, де, як відомо, переважають менш сприйнятливі до лікування підтипи ВГС, перевагою є визначення генотипу та підтипу за допомогою популяційного методу або методу глибокого секвенування NS5B або іншої кодуючої області, з подальшим філогенетичним аналізом для визначення підтипів ВГС, яким властива стійкість до інгібіторів NS5A (таких як підтипи 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v та інші, ще невизначені, підтипи), щоби уникнути невдачі лікування (B1).
- У географічних районах або умовах, де існують підтипи ВГС, яким властива стійкість до інгібіторів NS5A (такі як підтипи 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v та інші, ще невизначені, підтипи), необхідно визначити генотип та підтип ВГС, за можливості, за допомогою популяційного методу або методу глибокого секвенування NS5B або іншої кодуючої області, з подальшим філогенетичним аналізом (але популяційний або метод глибокого секвенування є недоступними для більшості пацієнтів з країн з рівнем доходів від низького до середнього, саме в яких і присутні ці підтипи ВГС) (B2).

Тестування на резистентність 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 внутрішньолабораторні 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 ПППД-«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

Рекомендації

- Тестування на резистентність ВГС перед початком лікування першого ряду не рекомендовано (A1).
- У регіонах, де доступні лише схеми, що потребують оптимізації на основі тестування на резистентність, а лікарі мають легкий доступ до надійних тестів, що оцінюють резистентність ВГС до інгібіторів NS5A (охоплює амінокислоти від 24 до 93), результат такого тестування може бути визначальним для прийняття рішення, згідно з нашими Рекомендаціями щодо лікування гепатиту С 2016 року (B2).

Коментар робочої групи: робоча група рекомендує визначення генотипу і призначення лікування саме за виявленим генотипом вірусу для пацієнтів, що мають досвід лікування у минулому, та/або в них виявлено цироз та передбачається лікування софосбувіром/велпатасвіром. Формально, ці пацієнти можуть лікуватися за спрощеною схемою, але у певної частки з них ефективність лікування софосбувіром/велпатасвіром є недостатньо високою внаслідок можливості NS5A Y93H мутації, вірусу, яка не може бути визначена в Україні внаслідок відсутності лабораторій, що проводять тест на резистентність до ПППД. Таким пацієнтам повинен призначатися рибавірин. Оскільки це стосується виключно пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом вірусу, то його своєчасне визначення дозволить одразу призначити пацієнтам адекватне лікування і зменшить ризик невдачі противірусної терапії.

Оцінка взаємодії лікарських препаратів перед початком лікування.

Перед початком лікування із застосуванням ПППД 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 міжлікарськими 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 ПППД зверніться до короткої характеристики продукту.

Софосбувір

Софосбувір не метаболізується цитохромом Р450 (СYP), але транспортується за допомогою глікопротеїнів-Р (Р-gr). Препарати, які є потужними індукторами Р-gr, 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-gr, 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 ППІД для лікування ВГС та антиретровірусними препаратами

		СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПБ	ГЗР/ЕЛБ
НІЗТ	Абакавір	◆	◆	◆	◆	◆
	Емтрицитабін	◆	◆	◆	◆	◆
	Ламівудин	◆	◆	◆	◆	◆
	Тенофовіру дизопроксилу фумарат (ТДФ)	◆	■*	■*		
	Тенофовір алафенамід (ТАФ)	◆	◆	◆	◆	◆
ННІЗТ	Доравірін	◆	◆	◆	◆	◆
	Ефавіренц	◆	●	●	●	●
	Етравірін	◆	●	●	●	●
	Невірапін	◆	●	●	●	●
	Рілпівірін	◆	◆	◆	◆	◆
Інгібітори протеази	Атазанавір/ритонавір	◆	◆*	●	●	●
	Атазанавір/кобіцистат	◆	◆*	●	●	●
	Дарунавір/ритонавір	◆	◆*	■*	●	●
	Дарунавір/кобіцистат	◆	◆*	◆*	●	●
	Лопінавір/ритонавір	◆	◆*	●	●	●
Інгібітори проникнення/інтегрази	Біктегравір/емтрицитабін/тенфовір алафенамід (ТАФ)	◆	◆	◆	◆	◆
	Каботегравір	◆	◆	◆	◆	◆
	Долутегравір	◆	◆	◆	◆	◆
	Елвітегравір/кобіцистат/емтрицитабін/тенфовіру дизопроксилу фумарат (ТДФ)	◆	■*	■*	◆	●
	Елвітегравір/кобіцистат/емтрицитабін/тенфовір алафенамід (ТАФ)	◆	◆	◆	◆	●
	Маравірок	◆	◆	◆	◆	◆
	Ралтегравір	◆	◆	◆	◆	◆

ППІД, препарати прямої антивірусної дії; ЕЛБ, елбасвір; ГЛЕ, глекапревір; ГРЗ, гразопревір; ННІЗТ, ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; НІЗТ, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; ПБ, 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 P-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 P-gr або CYP (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 P-gr або CYP (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 P-gr та/або білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Комбінація софосбувіру та велпатасвіру може застосовуватися разом із субстратами P-gr, BCRP, білка-транспортера органічних аніонів (OATP) та CYP.¹²³ З обережністю слід застосовувати супутні препарати, які мають вузьке терапевтичне вікно, про що свідчить кольорове кодування софосбувіру/велпатасвіру в таблицях 4A-4H (наприклад, для дигоксину, дабігатрану та тикагелору).

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 P-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	◆	◆	◆	■	■
	Рисперидон	◆	◆	◆	◆	◆
	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 ПППД 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	Лозартан	◆	◆	◆	◆	◆
	Доксрифан	◆	◆	◆	◆	◆
	Еналаприл	◆	◆	■	■	◆

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 4Ф. 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 4Г. 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-gr, 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-gr. Інші субстрати P-gr, включаючи дигоксин, тикагрелор та карведилол, можуть потребувати корекції дози або моніторингу щодо збільшення експозиції. Аналогічна обережність необхідна при застосуванні інгібіторів OATP1B, таких як циклоспорин, оскільки експозиція воксилапревіру в плазмі крові збільшується у 19 разів, або з субстратами OATP1B, 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 P-

gr та/або сильними індукторами CYP, 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 P-gr або CYP (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, етраверин 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 P-gr, тому у пацієнтів, які приймають антиретровірусну терапію, що містить TDF, необхідно здійснювати контроль за функцією нирок.

Глекапревір/пібрентасвір

Глекапревір та пібрентасвір є інгібіторами P-gr, BCRP та OATP1B1 і OATP1B3. Одночасний прийом лікарських препаратів з препаратом глекапревіру/пібрентасвіру може підвищувати концентрацію препаратів, які є субстратами P-gr (наприклад, дабігатрану етексилату, який протипоказаний через збільшення експозиції дабігатрану у 2,4 рази), BCRP (наприклад, розувастатин, який потребує зниження дози) або OATP1B1/3 (наприклад, аторвастатин або симвастатин, які протипоказані). Для інших субстратів P-gr, BCRP або OATP1B1/3 слід розглянути можливість корекції дози, особливо для препаратів з вузьким терапевтичним індексом.

Концентрації глекапревіру/пібрентасвіру можуть знижуватися завдяки дії сильних індукторів P-gr та CYP3A, 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 P-gr 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 H ₂ -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.

Коментар робочої групи: станом на 01.01.2024 року лікарські засоби за непатентованою міжнародною назвою циметидин та нізатидин не зареєстровані в Україні.

Гразопревір/елбасвір

Оскільки елбасвір та гразопревір є субстратами CYP3A та P-гр, 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-гр. Необхідна обережність при одночасному застосуванні препаратів, що метаболізуються за допомогою CYP3A та P-гр, 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 коінфікованим 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 3 генотипу

Пацієнти, інфіковані ВГС 3 генотипу, 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 СВВ12 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 3 генотипу, було досягнуто СВВ 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 СВВ).³⁶

У рандомізованому контрольованому випробуванні пацієнти з ВГС 3 генотипу 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 СВВ, 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 СВВ (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 СВВ 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 випробуванні 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 СВВ12 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 СВВ 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 СВВ12/24 у вибірці пацієнтів, яким було призначено лікування (intent-to-treat), становив 93% (5134/5541), тоді як показник СВВ12/24 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 СВВ12/24 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/невдомих 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 невибірковому когортному дослідженні в умовах реальної клінічної практики на основі Британського реєстру лікування пацієнтів з ВГС (English HCV Treatment Registry), частка досягнення СВВ12 при застосуванні софосбувіру/велпатасвіру та рибавіріну була значно вищою, ніж при застосуванні софосбувіру/велпатасвіру без рибавіріну у пацієнтів, інфікованих ВГС 3 генотипу 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 СВВ, 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 СВВ12 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 СВВ12.¹¹⁰ Необхідно отримати дані про інші "рідкісні" підтипи, що мають природню резистентність до інгібіторів NS5A, включаючи підтипи 11, 4r, 3g, 6u, 6v та інші, які ще належить визначити. Зі 114 пацієнтів, які не досягли СВВ 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 (поп-

1a/1b) генотипу1, 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 коінфекцією 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 лікування¹⁴³. 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 коінфекцією ВІЛ

У дослідження ІІІ фази EXPEDITION-2 було включено сто п'ятдесят три пацієнта з коінфекцією 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 ІІ та ІІІ 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 СБВ12 становив 95% (42/44) серед «наївних» пацієнтів з генотипом 1b, коінфікованих ВІЛ, з компенсованим цирозом печінки або без нього, які отримували лікування гразопревіром 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 гразопревір/елбасвір протягом 8 тижнів, показник досягнення СБВ12 становив 97% (109/112; 3 рецидиви), а показник досягнення СБВ24 становив 95% (106/111; 5 рецидивів).¹⁵⁵ У дослідженні EGALITE (пацієнти з Китаю) 8 тижнів і 12 тижнів лікування дали показники СБВ12 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 SVB12 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 SVB12 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.

Коментар робочої групи: наведені таблиці для оцінки взаємодії лікарських засобів фізично не можуть врахувати всі можливі взаємодії і з часом старіють. Робоча група рекомендує використовувати з цією метою інтернет-ресурсів, зокрема <https://www.hep-druginteractions.org>, які регулярно оновлюються.

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 ЮНТЕЙД 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 "найвних" 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 рибавіру; пегільованого інтерферону- α , рибавіріну та софосбувіру; або софосбувіру та рибавіріну). (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 коінфекцією 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 коінфекцією 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).

Коментар робочої групи: в Україні наразі з перелікованих препаратів доступними є софосбувір/велпатасвір та глекапревір/пібрентасвір. Тому в Стандарті медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» розглядаються особливості призначення саме цих препаратів. Більш того, таке обмеження призвело до того, що певні рекомендації щодо лікування, передусім переліку невідповідей на раніше проведені курсу лікування ПППД, не можуть бути імplementовані в Україні в тому вигляді, в якому вони пропонуються в настановах AASLD-2023 або EASL 2020. Тому при розробці Стандарту медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» певні рекомендації, стосовно лікування згаданої категорії пацієнтів, були створені шляхом комбінації рекомендацій зі згаданих керівництв.

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 глекапревіру/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 SVB12 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)**.
- «Наївних» 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: (і) комбінованого препарату софосбувіру та велпатасвіру з фіксованою дозою протягом 12 тижнів або (іі) 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 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), 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 III 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 глеапревіру/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 гразопревіру/елбасвіру 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 (ii) 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 воксилепревіру (препарат першої лінії), до отримання даних щодо застосування подвійних пангенотипних схем лікування.

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

Таблиця 6А. Рекомендації щодо спрощеного, без визначення генотипу/підтипу, лікування дорослих (≥18 років) з гепатитом С або з коінфекцією ВІЛ, та підлітків (12–17 років) з хронічним гепатитом С без цирозу або з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), у тому числі «наївних» пацієнтів (тобто пацієнти, які ніколи не лікувалися від ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (пацієнти, які лікувалися пегільованим IFN-α та рибавірином; пегільованим IFN-α, рибавірином та софосбувіром; або софосбувіром та рибавірином).

тип лікування	генотип	наявність цирозу	попереднє лікування	СОФ/ВЕЛ	ГЛЕ/ПІБ	СОФ/ВЕЛ /ВОКС	ГЗР/ЕЛБ
Спрощене лікування, без визначення генотипу /підтипу**	Усі генотипи	Немає цирозу	«Наївні» пацієнти*	12 тижнів	8 тижнів		
			Пацієнти з досвідом лікування [#]				
		компенсований	«Наївні» пацієнти*	12 тижнів ⁰			

		(клас А за Чайлд-П'ю) цироз	Пацієнти з досвідом лікування [#]		12 тижнів	Ні	Ні
--	--	-----------------------------	--	--	-----------	----	----

IFN, інтерферон.

[#]Якщо не визначено генотип та підтип ВГС, якщо не має змоги їх визначити та/або якщо обмежений доступ до лікування.

Коментар робочої групи: останніми рекомендаціями AASLD 2023 підтверджено ефективність глекапревір/пібрентасвіру протягом 8 тижнів у лікуванні будь-якої категорії пацієнтів, що перелічені у таблиці. Тому у Стандарті медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» рекомендована тривалість лікування глекапревіром/пібрентасвіром складає 8 тижнів. Для пацієнтів, що мають досвід лікування у минулому та/або в яких виявлено цироз, та передбачається лікування софосбувіром/велпатасвіром, Робоча група рекомендує визначення генотипу і призначення лікування саме за виявленим генотипом вірусу, оскільки у певних пацієнтів з цієї категорії ефективність лікування софосбувіром/велпатасвіром є недостатньо високою внаслідок можливості NS5A Y93H мутації вірусу, яка не може бути визначена в Україні через відсутності лабораторій, що проводять тест на резистентність до ПППД.

Таблиця 6В. Рекомендації щодо лікування, на основі визначення генотипу/підтипу, дорослих (≥18 років) з гепатитом С або з коінфекцією ВІЛ, та підлітків (12–17 років) з хронічним гепатитом С без цирозу або з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), у тому числі “наївних” пацієнтів (тобто пацієнти, які ніколи не лікувалися від ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (пацієнти, які лікувалися пегільованим IFN-α та рибавірином; пегільованим IFN-α, рибавірином та софосбувіром; або софосбувіром та рибавірином).

Тип лікування	Генотип	Наявність цирозу	Попереднє лікування	СОФ/ВЕЛ	ГЛЕ/ПБ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЗР/ЕЛБ
лікування, на основі визначення генотипу/підтипу	генотипи: 1a, 1b, 2, 4, 5 та 6	немає цирозу	«Наївні» пацієнти*	12 тижнів	8 тижнів	Ні	12 тижнів (лише генотип 1b)
			пацієнти з досвідом лікування				
		компенсований (клас А за Чайлд-П'ю) цироз	«Наївні» пацієнти		12 тижнів		
			пацієнти з досвідом лікування				
	генотип 3	немає цирозу	«Наївні» пацієнти	12 тижнів	8 тижнів	12 тижнів ^a	Ні
			пацієнти з досвідом лікування		12 тижнів		Ні
					8-12 тижнів ^b		Ні
		компенсований (клас	«Наївні» пацієнти	12 тижнів у			

		А за Чайлд-П'ю) цироз	пацієнти з досвідом лікування	комбінації з рибавірином	16 тижнів	12 тижнів	Ні
	Підтип 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v або будь-який інший підтип, що містить один або декілька протеїні в NS5A, RASsc	Немає цирозу	«Наївні» пацієнти	Невідомо	Невідомо	12 тижнів	Ні
			Пацієнти з досвідом лікування				
		компенсований (клас А за Чайлд-П'ю) цироз	«Наївні» пацієнти				
			Пацієнти з досвідом лікування				

IFN, інтерферон; RASs, мутації, що обумовлюють стійкість до лікування.

^aЯкщо проводиться тест на резистентність до препаратів, софосбувір/велпатасвір + рибавірин або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір призначаються для лікування лише тих пацієнтів, у яких на початку лікування було виявлено NS5A Y93H RAS, пацієнтам без Y93H RAS призначається лікування лише софосбувіром/велпатасвіром.

^bПацієнтам, які раніше не отримували лікування, та в яких виявлено генотип 3, разом з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, курс лікування глекапревіром/пібрентасвіром можна скоротити до 8 тижнів, але для підтримки цієї рекомендації, необхідно зібрати більше даних.

^cЗгідно з результатами секвенування ділянки NS5A, що проводилося за допомогою популяційного методу або методу глибокого секвенування (пороговий рівень 15%).

Рекомендації

- За умов присутності та доступності визначення генотипу та підтипу ВГС, і якщо це не обмежує доступу до медичної допомоги, ця інформація все ще залишається корисною для оптимізації вірусологічних результатів терапії ВГС (A1).
- «Наївних» пацієнтів без цирозу, а також пацієнтів без цирозу з досвідом лікування, які інфіковані генотипами ВГС 1a, 1b, 2, 4, 5 або 6, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (A1).
- «Наївних» пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, які інфіковані генотипами ВГС 1a, 1b, 2, 4, 5 або 6, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 17 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (A1).
- Пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом з досвідом лікування, які інфіковані генотипами ВГС 1a, 1b, 2, 4, 5 або 6, слід лікувати: ((i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (A1).
- «Наївних» пацієнтів без цирозу, які інфіковані ВГС генотипу 3, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру

- протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (A1).
- Пацієнтів без цирозу з досвідом лікування, які інфіковані ВГС генотипу 3, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (A1).
 - «Наївних» пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, які інфіковані ВГС генотипу 3, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів ≥ 75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів, або (iii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (A1).
 - Для «наївних» пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, які інфіковані ВГС генотипу 3, курс лікування глекапревіром/пібрентасвіром можна скоротити до 8 тижнів, але для підтримки даної рекомендації все ще не вистачає даних (B1).
 - Пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом з досвідом лікування які інфіковані ВГС генотипу 3, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів ≥ 75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів, або (iii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 16 тижнів (A1).
 - Якщо проводиться тестування на резистентність на початку лікування, «наївних» пацієнтів, та пацієнтів з досвідом лікування, які інфіковані ВГС генотипу 3 та мають компенсований (клас А за Чайлд-П'ю) цироз, лише пацієнтів з виявленою на початку лікування NS5A Y93H RAS слід лікувати софосбувіром/велпатасвіром + рибавірином або софосбувіром/велпатасвіром/воксипревіром протягом 12 тижнів, оскільки пацієнтів без Y93H RAS слід лікувати лише софосбувіром/велпатасвіром протягом 12 тижнів (B1).
 - «Наївних» пацієнтів та пацієнтів з досвідом лікування, які інфіковані ВГС генотипу 1, без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), можна лікувати комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням гразопревіру та елбасвіру протягом 12 тижнів (A1).
 - За умов, якщо присутнє та доступне секвенування області NS5A популяційним методом або методом глибокого секвенування, для лікування пацієнтів, інфікованих підтипами 11, 4r, 3b, 3g, 6u та 6v, та пацієнтів, інфікованих іншими рідкісними підтипами, з вмістом ≥ 1 RAS, що, як відомо, обумовлює резистентність до інгібіторів NS5A, слід розглянути можливість застосування комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів; дані щодо застосування подвійних пангенотипних схем очікуються (B2).

Коментар робочої групи: Оскільки підтипи 11, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v в Україні не можуть бути визначені та, теоретично, є малоімовірними, інформацію щодо лікування цих пацієнтів зі Стандарту медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» було виключено.

Також, останніми рекомендаціями AASLD-2023 була підтверджена необхідність призначення глекапревіру/пібрентасвіру ВІЛ-коінфікованим пацієнтам з 4-м генотипом вірусу на 12 тижнів, що було відображено у Стандарті медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих».

Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з декомпенсованим 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 декомпенсованим 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 декомпенсованим цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю). Однак застосування інгібіторів протеази протипоказане пацієнтам з декомпенсованим 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 декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю В) або компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом печінки з попередніми епізодами декомпенсації.

У дослідженні ASTRAL-4 пацієнти з декомпенсованим 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 рибавіріном 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 декомпенсованим цирозом печінки в когортному дослідженні хронічних гепатитів (США).¹⁷⁴

Рекомендації

- Пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом слід лікувати в медичних центрах, які мають досвід лікування таких пацієнтів, в яких забезпечена можливість доступу до трансплантації печінки (A1).
- Під час терапії необхідно забезпечити ретельний моніторинг пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, разом з можливістю припинення терапії, в разі отримання доказів погіршення декомпенсації під час лікування (A1).
- Схеми, що містять інгібітори протеази, протипоказані пацієнтам декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнтам із компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом із попередніми епізодами декомпенсації (A1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнтів із компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом із попередніми епізодами декомпенсації слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів (A1).
- Пацієнтам із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом можна розпочинати приймати рибавірін у дозуванні 600 мг на день, з відповідним коригуванням дози, в залежності від переносимості (B1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнтів із компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом із попередніми епізодами

декомпенсації, а також з протипоказаннями до прийому рибавіріну, або з поганою переносимістю рибавіріну, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 24 тижнів, без додавання до схеми рибавіріну (A1).

Лікування пацієнтів з декомпенсованим 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 декомпенсованим 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 декомпенсованим 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 переважній 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 декомпенсованим 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 протівірусна терапія після трансплантації печінки була економічно обґрунтованою для пацієнтів з балом за шкалою MELD >20.¹⁹⁰

Рекомендації

- Лікування пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, які не очікують на трансплантацію печінки та не мають супутніх захворювань, що можуть вплинути на збереження ними життєздатності, необхідно розпочинати без зволікань (A1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, ступінь тяжкості ураження печінки яких за шкалою MELD складає <18–20, слід лікувати до проведення трансплантації (A1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та з показаннями до лікування, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг чи ≥ 75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів. Вони можуть приймати рибавірін у дозуванні 600 мг на день, з відповідним коригуванням дози, в залежності від переносимості (A1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, з показаннями до лікування, яким протипоказаний рибавірін, або які погано його переносять, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 24 тижнів, без додавання до схеми рибавіріну (B1).
- Пацієнтам із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, ступінь тяжкості ураження печінки яких за

шкалою MELD складає $\geq 18-20$, необхідно спочатку провести трансплантацію, після чого можна розпочинати лікування ВГС (B1).

- Якщо час очікування на трансплантацію перевищує 6 місяців, пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, ступінь тяжкості ураження печінки яких за шкалою MELD складає $\geq 18-20$, слід лікувати до проведення трансплантації, з урахуванням місцевої специфіки (B1).

Лікування гепатиту С у реципієнтів трансплантантів солідних органів (у тому числі печінки)

Лікування гепатиту С у ВГС-позитивних реципієнтів трансплантантів 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 трансплантантів печінки, приблизно у третини з яких розвивається цироз протягом 5 років після трансплантації за відсутності протівірусного 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 протівірусної терапії.^{198,199}

Реципієнти трансплантантів 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 1а 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). Рибавірин 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.

Рекомендації

- Усіх пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації необхідно лікувати (A1).
- Лікування слід розпочинати якомога раніше після трансплантації печінки, в ідеалі, коли пацієнта стабілізували (як правило, через перші 3 місяці після трансплантації),

оскільки показники СВВ12 зменшуються в пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки після трансплантації (A1).

- Фіброзуючий холестатичний гепатит або наявність фіброзу середнього та тяжкого ступеню або портальної гіпертензії вимагають термінового противірусного лікування (A1).
- Пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, слід лікувати за допомогою: (i) комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів (без необхідності коригування дозування імунодепресанту), або (ii) комбінованого препарату з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (з необхідністю контролю рівнів імунодепресантів та з коригуванням під час та після завершення лікування, за необхідності) (B1).
- Пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації, з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується щоденно на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг чи ≥ 75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів (B1).
- Пацієнтам з рецидивом ВГС після трансплантації, із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом можна розпочинати приймати рибавірін у дозуванні 600 мг на день, з відповідним коригуванням дози, в залежності від переносимості (B1).
- Пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації та з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, яким протипоказаний рибавірін, або які погано його переносять, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 24 тижнів, без додавання до схеми рибавіріну (B1).

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 трансплантату 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.

Рекомендації

- Реципієнтів трансплантатів інших солідних органів, у тому числі реципієнтів нирок, серця, легень, підшлункової залози або тонкої кишки, слід лікувати від інфекції ВГС до або після трансплантації (A1).
- Перед трансплантацією нирок, серця, легень, підшлункової залози або тонкої кишки, пацієнтів, що входять до списку очікування, можна лікувати від інфекції ВГС відповідно до загальних рекомендацій вище (A1).
- Після трансплантації, реципієнтів солідних органів, у тому числі нирок, серця, легень, підшлункової залози або тонкої кишки, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, без необхідності коригування дозування імунодепресантів (B1).
- Після трансплантації, реципієнтів солідних органів, у тому числі нирок, серця, легень, підшлункової залози або тонкої кишки, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів, з необхідністю контролю рівнів імунодепресантів та з коригуванням під час та після завершення лікування, за необхідності (B1).

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 високоефективної 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

Рекомендації

- Органи від донорів, позитивних на антитіла до ВГС, РНК ВГС, можна трансплантувати реципієнтам, позитивним на РНК ВГС (B1).
- Використання органів від позитивних на РНК ВГС донорів для негативних на РНК ВГС реципієнтів можливе, за умови, що це дозволяється місцевими нормативними актами, що отримана чітка інформована згода, та що для реципієнта гарантується негайна терапія на основі ПППД після трансплантації (B1).
- Використання трансплантатів печінки від позитивних на РНК ВГС донорів, з фіброзом середнього (F2) або тяжкого (F3) ступеню, не рекомендоване (B2).
- Лікування інфекції ВГС у негативних на ВГС РНК реципієнтів органів від позитивних на ВГС РНК донорів, ідентичне лікуванню хронічного гепатиту С у ВГС-інфікованих реципієнтів трансплантатів солідних органів (B1).
- Профілактичне/превентивне лікування інфекції ВГС у негативних на ВГС РНК реципієнтів органів від позитивних на ВГС РНК донорів, можна розпочати безпосередньо перед трансплантацією, як варіант, але необхідно провести подальші дослідження для визначення ідеальної схеми лікування та його тривалості до і після трансплантації (C2).

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-фетопротеїну 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 противірусної 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 противірусного лікування до або після трансплантації печінки подібні до таких показань у пацієнтів без ГЦК (див. загальні рекомендації).

Рекомендації

- Для пацієнтів без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом та з ГЦК, які претендують на потенційну лікувальну терапію при резекції або абляції печінки, слід відтермінувати терапію на основі ПППД до завершення лікування ГЦК (A1).
- У пацієнтів з ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, при інфекції ВГС, терміни противірусного лікування (до або після трансплантації) не повинні перешкоджати веденню пацієнта в списку очікування і повинні визначатися в кожному конкретному випадку за участі консиліуму (B1).
- Для пацієнтів з ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, при інфекції ВГС, та які зареєстровані в центрах з довгим періодом очікування, лікування ВГС слід розпочинати перед трансплантацією печінки, що сприятиме локорегіональній терапії та уникненню вибування зі списку очікування через прогресування пухлини (B2).
- Пацієнтів з ГЦК, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, які очікують на трансплантацію печінки, слід лікувати від інфекції ВГС до або після трансплантації, відповідно до загальних рекомендацій (A1).

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

Рекомендації

- Пацієнтів з повною реакцією на терапію ГЦК слід лікувати від інфекції ВГС відповідно до загальних рекомендацій для пацієнтів без ГЦК (A1).
- Пацієнти з повною реакцією на терапію ГЦК, які досягли СВВ, все ще підлягають ризику рецидиву ГЦК та потребують спостереження за ГЦК після досягнення СВВ, шляхом проходження УЗД щопівроку (A1).
- Пацієнти, яким надається паліативна допомога внаслідок ГЦК, можуть лікуватися від ВГС, залежно від загального прогнозу та потенціальних переваг (B2).

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 Опіоїдна 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).

Рекомендації

- Усіх дітей, народжених від інфікованих ВГС жінок, слід тестувати на наявність інфекції ВГС, починаючи з віку 18 місяців (A1).
- «Наївних» підлітків віком 12–17 років або підлітків з досвідом лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, слід лікувати відповідно до загальних рекомендацій для дорослих пацієнтів, а саме: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру (400 мг) та велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, що приймається раз на день; або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у 3 таблетках (100 мг/40 мг кожна), що приймаються раз на день під час їжі (A1).
- «Наївних» дітей, віком 3–11 років, або дітей з досвідом лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом можна лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, що приймається раз на день, протягом 12 тижнів, відповідно до маси тіла: (i) при масі тіла ≥ 17 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувіру (200 мг) та велпатасвіру (50 мг), у формі однієї таблетки (200 мг/50 мг), або у формі 4 гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру, дана рецептура очікує на узгодження; (ii) при масі тіла < 17 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувіру (150 мг) та велпатасвіру (37,5 мг) у формі 3 гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру, дана рецептура очікує на узгодження (B2).
- «Наївних» дітей, віком 3–11 років або дітей з досвідом лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом можна лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру, що приймається раз на день, протягом 12 тижнів у формі саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру (вкриті оболонкою гранули, що змішуються разом з невеликою кількістю їжі, залежно від маси тіла), дана рецептура очікує на узгодження: (i) при масі тіла 30–44 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру (250 мг) та пібрентасвіру (100 мг) – 5 саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру; (ii) при масі тіла 20–29 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру (200 мг) та пібрентасвіру (80 мг) – 4 саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру; (iii) при масі тіла 12–19 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру (150 мг) та пібрентасвіру (60 мг) – 3 саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру (B2).

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 не діагностованими. 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 багатoproфільної 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 противірусні 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.

Рекомендації

- Лікування ВГС під час вагітності не рекомендується, внаслідок відсутності даних про безпеку та ефективність (C2).
- Початок лікування під час вагітності, або продовження лікування в разі випадкової вагітності протягом курсу лікування, розглядається в кожному конкретному випадку, після детального обговорення з пацієнткою всіх потенційних ризиків та переваг такого лікування, та лише із застосуванням комплексного підходу, за участі спеціалістів з питань гепатології та акушерства (C2).
- Грудне вигодовування не протипоказане жінкам з ВГС, за винятком випадків кровотечі або виникнення тріщин сосків, в цьому разі слід звернутися за консультацією до фахівця (B1).

Коментар робочої групи: оскільки існують певні схеми лікування ВГС, що включають Рибавірин, Робоча група вважає доцільним зауважити, що Рибавірин є протипоказаним при вагітності.

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} підтвердження 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. 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.

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 опіїдної токсичності або синдрому відміни.

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 ІІІ 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.

В інтегрованому аналізі було об'єднано дані 7 досліджень ІІІ-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. СВВ12 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 СВВ12 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 СВВ 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 СВВ 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 СВВ 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 СВВ 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 СВВ 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 СВВ 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 голочок 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 ЛВН. 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 голками і шприців.³⁰⁵

Рекомендації

- ЛВНІ слід регулярно тестувати на наявність антитіл до ВГС і РНК ВГС (A1).
- Негативних на ВГС РНК ЛВНІ слід перевіряти на наявність РНК ВГС щорічно та після будь-яких епізодів вживання ін'єкційних наркотиків з високим ризиком (A1).
- ЛВНІ слід забезпечити відповідний доступ до ЗПТ та чистого ін'єкційного обладнання, в рамках широкомасштабних програм зменшення шкоди, в тому числі в виправних установах (A1).
- Усіх ЛВНІ, інфікованих ВГС, в тому числі тих, хто отримує ЗПТ, тих, хто раніше вживав ін'єкційні наркотики, та тих, хто нещодавно вживав ін'єкційні наркотики, слід лікувати відповідно до загальних рекомендацій (A1).
- Претерапевтичне інформування повинно включати обговорення та консультування щодо передачі ВГС, факторів ризику для прогресування фіброзу, лікування, ризику реінфекції та стратегій зменшення шкоди (A1).
- Для пацієнтів, які перебувають на ЗПТ, терапія ВГС на основі ПППД не вимагає коригування дозування метадону або бупренорфіну (A1).
- Після досягнення СВВ, необхідно здійснювати моніторинг реінфекції ВГС щопівроку або, принаймні, щороку, шляхом оцінки наявності РНК ВГС у ЛВНІ, які продовжують практикувати ризикову поведінку (A1).
- У разі повторного зараження, виявленого під час спостереження після досягнення СВВ, повинно бути доступним повторне лікування (A1).
- Лікування ВГС для ЛВНІ повинно розширюватися задля збільшення ймовірності досягнення цілей ліквідації ВГС у цій групі пацієнтів, в тому числі профілактичне лікування (A1).

Лікування хронічного гепатиту С серед ув'язнених

ЛВНІ 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 підвищило 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.

Рекомендації

- Слід запропонувати проходження скринінгу щодо наявності інфекції ВГС усіма ув'язненими, які не висловили незгоди (A1).
- Слід запропонувати отримання лікування ВГС усім ув'язненим з хронічним гепатитом С, дотримуючись вищезазначених загальних рекомендацій (A1).
- ЗПТ має бути доступним для всіх залежних від опіатів ув'язнених (B1).
- У в'язницях повинні бути доступними програми обміну ін'єкційного обладнання, прийнятні для ув'язнених та персоналу в'язниць (B1).

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 комплексопосередкованих 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 лімфою, 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-CHOP (що включає циклофосамід, 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 противірусної терапії. В італійському спостережному дослідженні противірусне 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 противірусним 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 II-го типу. Також можуть спостерігатися фокально-сегментарний гломерулосклероз, васкулітичне ураження та інтерстиціальний нефрит. Терапевтичні підходи до лікування ВГС-асоційованого захворювання нирок включають противірусну терапію, ритуксимаб, плазмаобмін, 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

Рекомендації

- Кріоглобулінемію змішаного типу та викликане хронічною інфекцією ВГС захворювання нирок слід лікувати пангенотипними комбінованими ПППД, відповідно до загальних рекомендацій (B1).
- Ретельний моніторинг небажаних явищ є обов'язковим при лікуванні кріоглобулінемії змішаного типу та викликаного хронічною ВГС інфекцією захворювання нирок пангенотипними комбінованими ПППД (B1).
- Показання до прийому ритуксимабу, при викликаному ВГС захворюванні нирок, повинні обговорюватися на консилиумі (B1).
- ВГС-асоційовану лімфому слід лікувати пангенотипними схемами ПППД, відповідно до загальних рекомендацій, у поєднанні зі специфічною хіміотерапією, з урахуванням можливих взаємодій лікарських препаратів (B1).

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 ($\text{pШКФ} < 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) 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 ($\text{pШКФ} = 15\text{-}29 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) або з ХЗН 5-ої стадії ($\text{pШКФ} < 15 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) 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 противірусного 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 воєкслапревіру 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 граєзопревіром 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 протівірусної 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}

Рекомендації

- Пацієнтів з тяжким ступенем ниркової недостатності (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або тяжким ступенем (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) та пацієнтів із термінальною стадією

- захворювання нирок, які перебувають на гемодіалізі, слід лікувати в експертних центрах, під пильним моніторингом до та після лікування, за участі консиліуму (B1).
- Пацієнтів з інфекцією ВГС та легким та середнім (рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м²) або тяжким ступенем (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) ниркової недостатності, в тому числі пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, які перебувають на гемодіалізі, слід лікувати від ВГС згідно із загальними рекомендаціями, без необхідності коригування дози ПППД (A1).
 - Комбіновані препарати з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру та, лише для пацієнтів, інфікованих генотипом ВГС 1b, комбіновані препарати з фіксованим дозуванням гразопревіру та елбасвіру, є найкращим вибором для пацієнтів з тяжким ступенем ниркової недостатності (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²), як і для тих, у кого термінальна стадія захворювання нирок, та які перебувають на гемодіалізі (B1).
 - Пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та нирковою недостатністю легкого та середнього ступеню (ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м²) слід лікувати комбінованими препаратами з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням до схеми рибавіріну, протягом 12 тижнів. Рибавірін можна починати приймати в дозуванні 600 мг на день, з поступовим відповідним коригуванням дози, залежно від переносимості та рівня гемоглобіну (B1).
 - Пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та нирковою недостатністю тяжкого ступеню (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) слід лікувати комбінованими препаратами з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, без додавання до схеми рибавіріну, протягом 24 тижнів (B1).
 - Ризики та переваги лікування пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок та показаннями до трансплантації нирки, до або після трансплантації, потребують індивідуальної оцінки (B1).

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 (анти-HBc) та на антитіл до поверхневого антигена вірусу гепатиту В (анти-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.

Рекомендації

- Пацієнти, з коінфекцією ВГС та ВГВ, повинні пройти обстеження щодо наявності ВІЛ, якщо їхній ВІЛ-статус невідомий (A1).
- Пацієнтів, з коінфекцією ВГС та ВГВ, слід лікувати за тими самими схемами лікування ВГС, дотримуючись тих самих правил, що й для пацієнтів, інфікованих лише ВГС (A1).
- Пацієнти, з коінфекцією ВГС та ВГВ, що відповідають стандартним критеріям лікування ВГВ, повинні пройти лікування нуклеозидними/нуклеотидними аналогами, згідно з клінічними рекомендаціями EASL 2017 року щодо лікування вірусної інфекції гепатиту В (A1).
- Пацієнти, позитивні на HBsAg, повинні пройти профілактичне лікування нуклеозидними/нуклеотидними аналогами, принаймні, до 12 тижнів після лікування ВГС та підлягти моніторингу щомісяця, якщо лікування ВГВ припинено (B1).
- У пацієнтів без HBsAg, але з антитілами до HBc, необхідно щомісяця контролювати рівень АЛТ у сироватці крові, щоби виявити можливу реактивацію (B1).

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 гразопревір/елбасвір з фіксованою дозою застосовували протягом 12 тижнів для пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 1b з гемоглобінопатіями, включаючи серповидноклітинну анемію, β-таласемію, гемофілію А/В 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.

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.

Рекомендації

- Показання до терапії ВГС для пацієнтів з або без гемоглобінопатій та коагулопатій є такими ж самими, як і для інших (A1).
- Пацієнтів з гемоглобінопатіями або коагулопатіями слід лікувати від ВГС відповідно до тих самих схем, що й інших, дотримуючись тих самих правил, що і для пацієнтів лише з ВГС (B1).

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 рідко³⁴⁶. 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.

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 – телапівіру та боцепівіру)

Клас ЛЗ (обл.геному)	Положення АМК	Генотип/субтип						
		1a	1b	2	3	4	5	6
Нуклеотидний аналог (NS5B), наприклад, софосбувір								
150					A150V			
159	L159F	L159F	L159F	L159F	L159F			
206					K206E			
282	S282G/R/T	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/R/T/Y, del30	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
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	O80K/L/R	O80H/K/L/R		O80K/R	O80R			L80K

122	S122G/N/R	S122A/D/G/I/N/R/T					/Q S122 T
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	A156 T/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	D168 A/E/G / H/T/V	D168A/E/ H/K/R/V/Y	D168 A/E/ G/H/ V/Y
170	I/V170T/V	I/V170A/L/T					I170 V
175		M175L					

Ненуклеозидний інгібітор на пальмовій ділянці-1 (palm-1) (NS5B), наприклад, 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

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови в Україні відсутні лабораторії, що проводять аналізи на мутації вірусу гепатиту С, у тому числі, пов'язані з резистентністю до ПППД. Тому, при призначенні терапії пацієнтам, що не відповіли на попереднє лікування ПППД, слід виходити з того, що в них така мутація відбулася і враховувати це при призначенні подальшого лікування.

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. 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

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

Рекомендації

- Пацієнтів, після невдачі лікування за будь-якими схемами на основі ПППД, слід розпочати лікувати повторно, за участі консиліуму, в тому числі досвідчених лікарів та вірусологів (B1).
- Проведення тестування на резистентність ВГС, після невдачі попереднього лікування ПППД, може бути корисним для ведення повторного лікування, з урахуванням ймовірностей реакції, відповідно до виявленого профілю стійкості (B1).
- Пацієнти без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, після невдачі попереднього лікування ПППД (інгібітор протеази та/або інгібітор NS5A), повинні повторно пройти курс лікування за допомогою комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів (A1).
- Пацієнтів без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, після невдачі попереднього лікування ПППД (інгібітор протеази та/або інгібітор NS5A) та з показниками ймовірності зниженої реакції (прогресуюче захворювання печінки, багаторазові курси лікування на основі ПППД, складний профіль NS5A RAS), можна повторно лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру, разом з комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру, протягом 12 тижнів, залежно від рішення консиліуму (B1).
- Для дуже важко виліковних пацієнтів (пацієнти з NS5A RAS, яким двічі або більше разів не вдалося досягти СВВ після лікування комбінованими препаратами, в тому числі інгібіторами протеази та/або NS5A), призначається комбінований препарат софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру, або софосбувіру, глекапревіру та пібрентасвіру на 12 тижнів, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг чи ≥75 кг, відповідно), та/або тривалість лікування можна продовжити до 16-24 тижнів, на основі індивідуального рішення консиліуму (B1).
- Для пацієнтів, яким не вдалося досягти СВВ після повторного лікування комбінованим препаратом софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру, призначається комбінований препарат софосбувіру, глекапревіру та пібрентасвіру на 24 тижні, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг чи ≥75 кг, відповідно) (B1).
- Пацієнтам з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, після невдачі попереднього лікування ПППД (інгібітор протеази та/або інгібітор NS5A) та які 27 мають протипоказання до застосування інгібіторів протеази, необхідно, пройти повторне лікування за допомогою комбінованого препарату софосбувіру та

велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг чи ≥75, відповідно) протягом 24 тижнів, на основі індивідуального рішення консилиуму (B1).

Коментар робочої групи: при призначенні повторного лікування пацієнтам, що не відповіли на попереднє лікування ПППД, важливо враховувати неможливість уточнення мутацій резистентності через обмеженість досліджень такого роду, та відсутності в Україні ЛЗ софосбувіру/велпатасвіру/воксиланпревіру. Робоча група, розробляючи рекомендації з цього питання, керувалася наявністю лише одного препарату в Україні для повторного лікування таких пацієнтів – глекапревір/пібрентасвір, або його комбінації з софосбувіром та/або рибавірином. Згідно з рекомендаціями AASLD-2023 глекапревір/пібрентасвір та його комбінації є альтернативною схемою повторного лікування пацієнтів, що не відповіли на софосбувір-вмісні схеми лікування ВГС. В Україні, за відсутності софосбувіру/велпатасвіру/воксиланпревіру, глекапревір/пібрентасвір та його комбінації є єдиною та основною схемою для повторного лікування. Оскільки в рекомендаціях AASLD-2023 глекапревір-пібрентасвір не рекомендован для повторного лікування пацієнтів на генотип 3, в Стандарті медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» лікування цієї категорії пацієнтів наведено згідно з рекомендаціями EASL-2020, тобто рекомендовано комбінацію софосбувіру та глекапревіру/пібрентасвіру, протягом 12 тижнів.

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 С³⁶⁴.

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 протівірусної терапії в якості постконтактної профілактики за відсутності документально підтвердженої передачі ВГС.

Рекомендації

- Пацієнтів з нещодавно набутим гепатитом С слід лікувати за допомогою комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, або глекапревіру та пібрентасвіру, протягом 8 тижнів (B1).
- Оцінку досягнення СВВ слід проводити через 12 та 24 тижні після лікування, оскільки повідомлялося про віддалені рецидиви (B2).
- Немає показань до протівірусної терапії в якості профілактики після експозиції, за відсутності задокументованої передачі ВГС (B1).

Коментар робочої групи: згідно з останніми даними, узагальненими в рекомендаціях AASLD-2023, лікування гострого (нещодавно набутого) гепатиту С повинно тривати стільки ж, скільки й хронічного, що знайшло відображення у Стандарті медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих».

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.

Рекомендації

- Виявлення РНК ВГС або корового антигену ВГС слід проводити через 12 (СВВ12) або 24 (СВВ24) тижні після лікування, щоб оцінити успішність лікування (A1).
- Враховуючи, що при лікуванні пангенотиповими схемами з вмістом ПППД очікуються високі показники СВВ12, перевірка СВВ є необов'язковою, окрім пацієнтів із поведінкою високого ризику та пацієнтів з ризиком повторного зараження (B1).

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 потрібний 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 біль³⁶⁷.

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.

Рекомендації

- Пацієнти, які лікуються за схемами на основі ПППД, повинні проходити оцінку щодо наявності клінічних побічних ефектів при кожному відвідуванні (A1).
- Рівні АЛТ слід оцінювати принаймні на початку та через 12 (або 24) тижнів після лікування та у разі появи сугестивних симптомів (B1).
- Функцію нирок слід перевіряти щомісяця в пацієнтів зі зниженою рШКФ (A1).

Коментар робочої групи: згідно з керівництвом AASLD-2023, пацієнти, які відповідають критеріям включення та виключення для лікування за спрощеним алгоритмом, не потребують інтенсивного моніторингу під час курсу терапії: відсутність планових візитів або лабораторного моніторингу; дистанційний контакт на 4-му тижні для оцінки прихильності лікування та на 22-му тижні для планування оцінки СВВ на 24-й тиждень. Робоча група вважає, що оцінка побічних реакцій, взаємодії між ЛЗ, що будуть відбуватися кожні 4 тижні і пов'язані з видачею ЛЗ, є достатнім моніторингом для пацієнтів, що лікуються за спрощеним алгоритмом лікування в Україні.

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 препарату, 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.

Рекомендації

- Під час лікування слід контролювати ефективність та токсичність препаратів, призначених одночасно для лікування супутніх захворювань, та потенційні взаємодії лікарських препаратів (A1).
- У разі можливості, протягом курсу лікування ВГС слід припинити прийом інших препаратів, або змінити ці препарати на альтернативні, що мають менший потенціал взаємодії (B1).

Коментар робочої групи: оцінку взаємодії лікарських засобів слід проводити за допомогою таблиць, що розміщені у цій настанові, Стандарті медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих», або за допомогою інтернет-ресурсів, зокрема <https://www.hep-druginteractions.org>

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

Рекомендації

- Лікування слід припинити у випадку наявності серйозних несприятливих подій або в разі перевищення рівнем АЛТ верхньої межі нормальних значень у >10 разів (B1).
- Для пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, яким потрібно

приймати рибавірин, дозу рибавіріну слід поступово зменшувати по 200 мг, якщо рівень гемоглобіну падає нижче 10 гр/дл (A1).

- Пацієнтам з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, яким потрібно приймати рибавірин, слід припинити його приймати, якщо рівень гемоглобіну падає нижче 8,5 гр/дл (A1).

Подальше спостереження за пацієнтами, 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.

Коментар робочої групи: *періодичність проведення ендоскопії пацієнтам на цироз печінки залежить від виявленого при попередньому дослідженні ступеня розширення вен стравоходу та стадії цирозу за Чайлд-П'ю (компенсований або некомпенсований) згідно з «Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases».*

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 ППДД 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.

Рекомендації

- Пацієнтів без або з фіброзом середнього (оцінка за шкалою METAVIR F0–F2) ступеню, які досягли СВВ, та не практикують наразі ризикованої поведінки, можна виписувати за умови, що у них немає інших супутніх захворювань (A1).

- Пацієнти з прогресуючим фіброзом (F3) або цирозом (F4), які досягли СВВ, слід проходити УЗД обстеження на наявність ГЦК щопівроку, оскільки після досягнення СВВ ризик розвитку ГЦК зменшується, але не зникає (A1).
- Пацієнтів з цирозом необхідно обстежувати щодо наявності варикозу вен стравоходу за допомогою ендоскопії, якщо варикозне розширення вен стравоходу при ендоскопії було виявлено до лікування, або якщо кількість тромбоцитів падає нижче 150 000, а еластографія збільшується до більше ніж 20 кПа (A1).
- Для позитивної зміни поведінки представників груп ризику, їх необхідно інформувати про ризик повторного зараження (B1).
- Після досягнення СВВ, необхідно проводити моніторинг повторного зараження ВГС щопівроку або, принаймні, щорічно; ЛВНІ або ЧСЧ, які практикують ризиковану поведінку, необхідно перевіряти на наявність РНК ВГС (A1).
- Пацієнтам, які інфікувалися повторно, слід негайно, та без стигматизації, запропонувати пройти повторне лікування (A1).

Коментар робочої групи: визначення показів до проведення ендоскопії на підставі оцінки еластичності печінки та рівня тромбоцитів може бути застосовано лише для пацієнтів, яким виконано еластографію. Оскільки еластографія є бажаним, а не обов'язковим критерієм обстеження пацієнтів на ВГС в Україні, усім пацієнтам з цирозом, яким не проведено еластографію, рекомендована ендоскопія для визначення стану вен стравоходу згідно з рекомендаціями «Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases».

Спостереження за пацієнтами, які не виліковні та пацієнтами з остаточною 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.

Рекомендації

- Слід регулярно спостерігати за нелікованими пацієнтами з хронічним гепатитом С та тими, для яких кілька попередніх курсів лікування завершилися невдачею (невиліковні пацієнти) (A1).
- Для подальшого спостереження, з інтервалом від 1 до 2 років, найкраще підходять неінвазійні методи виявлення стадії фіброзу (A1).
- Пацієнти з прогресуючим фіброзом (F3) та цирозом (F4) підлягають контролю за ГЦК щопівроку протягом невизначеного терміну (A1).

Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection

Передмова

Рекомендації щодо ВГС були розроблені та регулярно оновлюються волонтерською групою у складі понад 30 лікарів-інфекціоністів і гепатологів-клініцистів, а також дослідників із досвідом у сфері ВГС, які представляють IDSA та AASLD відповідно. Нагляд за роботою

групи здійснюють чотири співголови (по 2 особи від кожної організації). Кожні півроку на основі ретельного перегляду літератури, який охоплює рецензовану й опубліковану літературу та відповідні тези з національних і міжнародних наукових конференцій, до рекомендацій щодо ВГС вносять суттєві оновлення. Відповідні дані переглядають керівники секцій, а питання, які потребують обговорення, вирішуються під час дистанційних секційних і загальних зустрічей.

Нові або оновлені рекомендації оцінюють за модифікованою шкалою, адаптованою на основі практичних настанов Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця ^{6, 7} (додаткову інформацію див. у [рекомендаціях щодо ВГС](#)). Перед опублікуванням в інтернеті або у друкованому вигляді всі нові або оновлені рекомендації розглядаються та затверджуються керівними радами IDSA та AASLD.

Метою лікування людей, інфікованих ВГС, є зниження загальної смертності та негативних наслідків для здоров'я, пов'язаних із печінкою, включаючи термінальну стадію захворювання печінки та гепатоцелюлярну карциному, шляхом досягнення вірусологічного лікування, про що свідчить стійка вірусологічна відповідь.

Ведення пацієнтів, які демонструють недостатню прихильність до лікування ПППД

Недостатня прихильність до лікування – широко розповсюджене явище, навіть у структурованих клінічних дослідженнях ^{26, 27}. Виходячи з того, що недостатнє застосування ПППД може траплятися в клінічній практиці та потенційно сприяти невдачі лікування, рекомендації щодо ВГС включають новий алгоритм для ведення пацієнтів, які демонструють недостатню прихильність, як частину моніторингу лікування ПППД (див. рисунок 2). Зазначений алгоритм є застосовним лише до людей, які раніше не отримували ПППД, і, як правило, тих самих груп пацієнтів, у яких можна застосовувати спрощений підхід до лікування, описаний у наступному розділі. Пацієнтів із недостатньою прихильністю, до яких не є застосовним цей алгоритм, слід вести спільно зі спеціалістом із лікування ВГС.

Попри невелику кількість досліджень, присвячених темі недостатньої прихильності до лікування в епоху ПППД, наявні дані свідчать про те, що це явище є відносно поширеним і зустрічається в 11–40% людей, які отримують лікування ²⁸⁻³¹. Видається, що більшість епізодів недотримання призначеної схеми лікування є короткочасними. Одне дослідження продемонструвало, що 61% епізодів порушень призначеної схеми лікування тривали від 1 до 2 днів ³¹. Ці короткі епізоди недотримання не були пов'язані з вірусологічною невдачею. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) через 12 тижнів після завершення курсу лікування (СВВ12) становила 94% як серед учасників, які демонстрували належний рівень прихильності, так і серед тих, хто не дотримувався призначеної схеми лікування; при цьому недотримання визначалося як прийом < 90% загальної призначеної дози препаратів ³¹. Однак триваліші періоди недотримання призначеної схеми лікування можуть негативно впливати на СВВ. Дослідники, які вивчали взаємозв'язок між передчасним припиненням лікування ПППД та СВВ, виявили, що серед учасників дослідження із фіброзом печінки стадій F0–F3 СВВ12 становив 50% у людей, які отримували лікування ПППД < 4 тижні. Для порівняння, серед тих, хто отримував ПППД ≥ 4 тижні, показник СВВ12 становив 99%³². Серед учасників із компенсованим цирозом показники СВВ12 становили 83% і 95% у тих, хто отримував лікування ПППД протягом < 8 тижнів і тих, хто приймав ПППД ≥ 8 тижнів відповідно ³².

На основі цих обмежених висновків і консенсусу експертів групи з розробки рекомендацій рекомендовано застосовувати алгоритм лікування, який враховує час і тривалість недотримання схеми лікування, а також специфічні характеристики пацієнта (такі як інфекція генотипу 3 і наявність компенсованого цирозу) (див. рисунок 2). Украв необхідними є додаткові широкомасштабні дослідження в умовах клінічної практики для вивчення взаємозв'язку між дотриманням режиму лікування ПППД та СВВ12, у тому числі порогового рівня прихильності, з якого виникає негативний вплив на СВВ12.

Рисунок 2. Рекомендований алгоритм дій у випадку переривання лікування ПППД у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, без цирозу або з компенсованим цирозом, на схемах, що передбачають прийом глекапревіру/пібрентасвіру або софосбувіру/велпатасвіру



Скорочення: ПППД — препарати прямої противірусної дії; РНК — рибонуклеїнова кислота; СВВ12 — стійка вірусологічна відповідь через 12 тижнів після завершення лікування.

^a Продовжіть тривалість курсу лікування до отримання пацієнтом загальної запланованої дози (тобто загальної запланованої к-сті таблеток). Наприклад, якщо пацієнт пропустив 10 днів із запланованого 8-тижневого курсу терапії, лікування має тривати 8 тижнів + 10 днів.

Коментар робочої групи: ніколи раніше в керівництвах AASLD або EASL не було рекомендацій стосовно алгоритму дій у випадку переривання лікування ПППД. Робоча група вважає ці рекомендації надзвичайно важливими, особливо для пацієнтів з низкою прихильністю до лікування і тому додала ці рекомендації до Стандарту медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих».

Первинне лікування

Спрощений підхід для дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування ВГС

Група з розробки рекомендацій продовжує наполегливо рекомендувати універсальне застосування ПППД для всіх людей із гострим або хронічним ВГС (за винятком пацієнтів із короткою очікуваною тривалістю життя, яку не можна продовжити за допомогою лікування ВГС, трансплантації печінки чи іншої прямої терапії). Ключовим аспектом сприяння реалізації цієї рекомендації/цілі є розширення кола лікарів, які займаються лікуванням ВГС, та, як результат, підвищення доступності допомоги. З огляду на це, а також на накопичення реальних даних і досвіду щодо пангенотипних схем ПППД, у 2019 році в рекомендаціях щодо ВГС було вперше представлено спрощені алгоритми лікування для пацієнтів, які раніше не отримували лікування (без цирозу або з компенсованим цирозом) ⁵. Оновлені спрощені алгоритми лікування передбачають зменшення кількості втручань на етапах перед лікуванням

та під час лікування, а також розширення категорій пацієнтів, яким можна призначати лікування на основі зазначеного підходу.

Нещодавні дані глобальної вибірки осіб, які отримують лікування ПППД від хронічного ВГС, свідчать про те, що підхід із мінімальним моніторингом під час лікування є безпечним, ефективним і забезпечує показник СВВ, співставний із тим, якого вдається досягти в разі застосування стандартного підходу до моніторингу³³. Підхід із мінімальним моніторингом (MINMON) вивчали в міжнародному відкритому непорівняльному випробуванні фази 4. У ньому взяли участь чотириста людей віком ≥ 18 років, які раніше не отримували лікування від ВГС і мали активну ВГС-інфекцію, із 38 місць у Бразилії, ПАР, Таїланду, Уганди та США. Серед учасників дослідження були люди з компенсованим цирозом печінки та коінфекцією ВІЛ. Ключовими критеріями виключення були вагітність, годування груддю та хронічний вірусний гепатит В (ВГВ) (позитивний результат тесту на поверхневий антиген вірусу гепатиту В [HBsAg]; через можливий ризик реактивації ВГВ). При цьому до участі допускали людей із вилікуваним ВГВ (позитивним результатом тесту на антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В [anti-HBc], із антитілами до поверхневого антигену вірусу гепатиту В [анти-HBs] або без них). 399 із 400 учасників розпочали запланований 12-тижневий курс лікування, який передбачав прийом софосбувіру (400 мг)/велпатасвіру (100 мг) один раз на добу. На момент початку дослідження 42% (166) учасників жили з ВІЛ, 9% (34) – мали компенсований цироз печінки, а 32% (121/374) із наявною панеллю ВГВ – вилікуваний ВГВ. 4 компоненти підходу з мінімальним моніторингом включали: (1) непризначення генотипування перед лікуванням; (2) видачу препаратів для всього курсу лікування на початку; (3) відсутність запланованих візитів або лабораторного моніторингу під час лікування; та (4) дистанційний контакт на 4 тижні для оцінювання прихильності до лікування ПППД, і на 22 тижні для планування оцінювання СВВ на 24 тижні. СВВ було досягнуто у 95% (379/399) учасників, які розпочали лікування. Чотирнадцять учасників пережили серйозні несприятливі події у період між початком та 28 тижнем лікування; жодна з них не була пов'язана з лікуванням і не призвела до припинення лікування або смерті³³.

Виходячи з результатів цього дослідження, у людей із коінфекцією ВІЛ/ВГС, які раніше не отримували лікування, можна застосовувати спрощений підхід до лікування ВГС. На рисунку 3 показано критерії застосування спрощених підходів до лікування ВГС та відповідні критерії виключення. На рисунку 4 продемонстровано спрощений алгоритм лікування ВГС у дорослих без цирозу, які раніше не отримували лікування. На рисунку 5 – спрощений алгоритм лікування дорослих пацієнтів із компенсованим цирозом, які раніше не отримували лікування ВГС.

Рисунок 3. Критерії застосовності спрощеного алгоритму лікування вірусного гепатиту С

Для кого є корисний спрощений алгоритм лікування ВГС	До кого не є доцільний спрощений алгоритм лікування ВГС
Дорослі з хронічним ВГС: Спричиненим вірусом будь-якого генотипу Які в минулому <u>не отримували</u> будь-якого лікування від ВГС Без цирозу <u>або</u> з компенсованим цирозом (клас А за шкалою Чайлда-Пью): Еластометрія печінки $> 12,5$ кПа (Фіброскан) FIB-4 $> 3,25$ Неінвазивний серологічний тест ^a Біопсія печінки Вузликові ущільнення або спленомегалія за результатами візуалізаційного дослідження -	Дорослі з хронічним ВГС: Які в минулому отримували лікування від ВГС Мають позитивний результат тесту на поверхневий антиген вірусу гепатиту В Мають компенсований цироз (клас А за шкалою Чайлда-Пью) <u>за наявності</u> термінальної стадії ниркової недостатності (рШКФ < 30 мл/хв/м ²) Мають або мали в минулому декомпенсований цироз (оцінка ≥ 7 за шкалою Чайлда-Пью) ^b

Кількість тромбоцитів < 150 000/мм³

Є вагітними
Мають підозрювану або підтверджену
гепатоцелюлярну карциному
Пережили трансплантацію печінки

Скорочення: рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; FIB-4 – індекс фіброзу печінки, ВГС – вірусний гепатит С.

^a До неінвазивних серологічних тестів належать HCV FibroSure або тест на обширний фіброз печінки.

^b Оцінка за шкалою Чайлда-Пью ґрунтується на наявності асцити, печінкової енцефалопатії, рівні загального білірубину > 2,0 мг/дл, альбуміні ≤ 3,5 г/дл або MNB ≥ 1,7.

Рисунок 4. Спрощений алгоритм лікування вірусного гепатиту С у дорослих без цирозу, які раніше не отримували лікування



Рекомендовані схеми ПППД для спрощеного підходу до лікування включають або глекапревір (300 мг)/пібрентасвір (120 мг) із їжею протягом 8 тижнів, або софосбувір (400 мг)/велпатасвір (100 мг) протягом 12 тижнів. Детальніший опис процесу оцінювання пацієнтів та противірусних препаратів, які використовують для лікування ВГС можна знайти на [вебсайті з рекомендаціями щодо ВГС](#).

Скорочення: АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ЗАК – загальний аналіз крові; ПППД – препарати прямої противірусної дії; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; FIB-4 – індекс фіброзу печінки; ВГС – вірусний гепатит С; РНК – рибонуклеїнова кислота; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; СВВ – стійка вірусологічна відповідь.

^a FIB-4 – це неінвазивний інструмент для вимірювання фіброзу печінки.

Показник розраховується за формулою:

$$(\text{вік [років]} \times \text{АСТ [Од/л]}) \div (\text{тромбоцити [10}^9\text{/л]} \times (\text{АЛТ}^{1/2} [\text{Од/л}])).$$

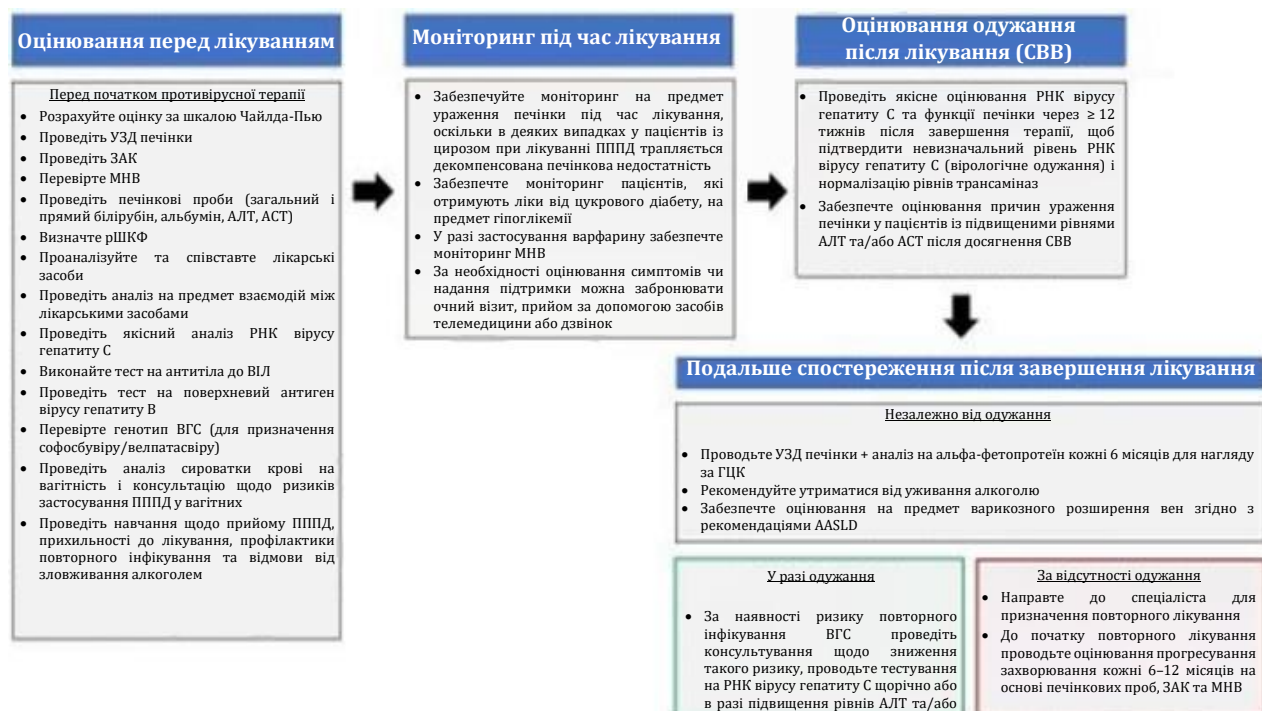
^b Вважається, що пацієнт має цироз, якщо його FIB-4 > 3,25 або відповідає будь-якому із зазначених нижче критеріїв за результатами попереднього тестування: (1) цироз за результатами транзитornoї еластографії (еластометрія печінки > 12,5 кПа); (2) результати

неінвазивних серологічних тестів, що вказують на наявність цирозу (FibroSure, тест на обширний фіброз печінки); (3) клінічна картина цирозу (вузликові ущільнення та/або спленомегалія за результатами візуалізаційного дослідження, кількість тромбоцитів $< 150\,000/\text{мм}^3$); або (4) цироз за результатами попередньої біопсії печінки.

^c Аналіз лікарських засобів має враховувати рецептурні та безрецептурні препарати, а також рослинні/дієтичні добавки, які приймає пацієнт.

^d Оцінювання взаємодії між лікарськими засобами слід проводити з використанням [таблиці](#) в розділі про моніторинг вебсайту з настановами щодо ВГС або [інструмента перевірки](#) взаємодій між лікарськими засобами Ліверпульського університету.

Рисунок 5. Спрощений алгоритм лікування вірусного гепатиту С у дорослих із компенсованим цирозом, які раніше не отримували лікування



Рекомендовані схеми ПППД для спрощеного підходу до лікування включають або глекапревір (300 мг)/пібрентасвір (120 мг) із їжею протягом 8 тижнів у випадку інфекції, спричиненої вірусом генотипів 1–6, або софосбувір (400 мг)/велпатасвір (100 мг) протягом 12 тижнів у випадку інфекції, спричиненої вірусом генотипів 1, 2, 4, 5, або 6. Детальніший опис процесу оцінювання пацієнтів та протівірусних препаратів, які використовують для лікування ВГС можна знайти на [вебсайті з рекомендаціями щодо ВГС](#).

Скорочення: АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ЗАК – загальний аналіз крові; ПППД – препарати прямої протівірусної дії; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома; ВГС – вірусний гепатит С; РНК – рибонуклеїнова кислота; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; СВВ – стійка вірусологічна відповідь.

^a Оцінка за шкалою Чайлда-Пью ґрунтується на наявності асцити, печінкової енцефалопатії, рівні загального білірубину $> 2,0$ мг/дл, альбуміні $\leq 3,5$ г/дл або МНВ $\geq 1,7$. Пацієнти з оцінкою за шкалою Чайлда-Пью ≥ 7 (тобто класом В або С за Чайлдом-П'ю) мають декомпенсований цироз; спрощений підхід до лікування не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із декомпенсованим цирозом.

^b Проведіть УЗД печінки протягом 6 місяців до початку протівірусного лікування, щоб

виключити гепатоцелюлярну карциному та субклінічний асцит. Застосування спрощеного підходу до лікування не рекомендоване для пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою та/або декомпенсованим цирозом.

^c Аналіз лікарських засобів має враховувати рецептурні та безрецептурні препарати, а також рослинні/дієтичні добавки, які приймає пацієнт.

^d Оцінювання взаємодії між лікарськими засобами слід проводити з використанням [таблиці](#) у розділі про моніторинг вебсайту з настановами щодо ВГС або [інструмента перевірки](#) взаємодій між лікарськими засобами Ліверпульського університету.

^e Розвиток жовтяниці, асциту, спонтанного бактеріального перитоніту, кровотеч із варикозно розширених вен або печінкової енцефалопатії може вказувати на декомпенсовану печінкову недостатність. У разі погіршення показників функцій печінки за результатами досліджень крові (напр., загального білірубіну, АЛТ, АСТ, МНВ), розвитку жовтяниці, асциту, енцефалопатії або нових симптомів із боку печінки пацієнтів слід направляти до спеціаліста.

^f Для пацієнтів із цирозом рекомендовано проводити УЗД-дослідження на предмет гепатоцелюлярної карциноми (із тестуванням на альфа-фетопротеїн чи без нього) кожні 6 місяців відповідно до рекомендацій AASLD.

^g Рекомендації щодо оцінювання та лікування варикозного розширення вен див. у [Рекомендаціях AASLD](#).

Застосування спрощеного алгоритму лікування ВГС у людей, які живуть із ВІЛ, узгоджується з DHHS Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV [Настановами DHHS щодо профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у дорослих і підлітків із ВІЛ]³⁴. У цих рекомендаціях рішення щодо розширення категорії пацієнтів, для яких можна застосовувати спрощений підхід до лікування ВГС, із включенням до неї людей, які живуть із ВІЛ, ґрунтувалося на співставних показниках СВВ12 у тих, хто має та не має коінфекції ВІЛ у дослідженні MINMON³³, наявності схем антиретровірусної терапії на основі інгібіторів перенесення ланцюга інтегразою, що знижує рівень занепокоєння стосовно взаємодії між препаратами для лікування ВІЛ-інфекції і ВГС, а також на необхідності розширення доступу до лікування, особливо в епоху пандемії COVID-19.

Початкові схеми лікування

Сьогодні лікування гепатиту С за допомогою ПППД є безпечним, ефективним, відносно короткочасним та забезпечує одужання в більшості людей^{1,17}. Широке використання рекомендованих початкових схем лікування може суттєво знизити превалентність гепатиту С. Враховуючи численні переваги вірологічного одужання, включаючи зниження ризику цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми, смертності, пов'язаної з ураженням печінки³⁵, і смертності від усіх причин³⁵⁻³⁷, розширене використання лікування ПППД та пов'язане з ним імовірне одужання може зменшити тягар захворювань, пов'язаних із вірусом гепатиту С, на індивідуальному, національному та, потенційно, глобальному рівнях.

Після опублікування останнього оновлення⁵ генотипова активність була додана до ієрархічного рейтингу схем лікування (на додаток до розподілу їх на рекомендовані або альтернативні, за рівнем доказовості та в алфавітному порядку). У Додатку (таблиці 1) міститься резюме рекомендацій щодо початкового лікування для дорослих, які раніше не отримували лікування.

Важливою зміною є скорочення тривалості терапії глекапревіром/пібрентасвіром до 8 тижнів для людей із компенсованим цирозом. Оновлена рекомендація ґрунтується на результатах міжнародного відкритого непорівняльного клінічного випробування фази 3b EXPEDITION-8³⁸. У випробуванні взяли участь 343 пацієнти віком ≥ 18 років із хронічним ВГС (генотипів 1–6) і компенсованим цирозом печінки, які раніше не отримували лікування. До основних критеріїв виключення належали коінфекція ВІЛ та/або ВГВ або декомпенсована печінкова недостатність в анамнезі. Учасники отримували 8-тижневий курс лікування, який передбачав прийом глекапревіру (300 мг)/пібрентасвіру (120 мг) один раз на добу. Показник

СВВ12 у популяції всіх включених до дослідження пацієнтів становив 98% (335/343). Семеро учасників пережили серйозну несприятливу подію; лише одна з таких подій була пов'язана з лікуванням. В одного учасника, який на початку дослідження мав низький рівень лейкоцитів і нейтрофілів, спостерігалися лейкопенія та нейтропенія 3 ступеня, які виникли на 29-й день після лікування і які дослідники вважали пов'язаними з лікуванням. Жодна несприятлива подія не призвела до припинення лікування або смерті ³⁸.

Іншою важливою зміною є рекомендація щодо використання софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру як альтернативної схеми для людей з інфекцією генотипу 3 і компенсованим цирозом. Ця нова рекомендація ґрунтується на результатах міжнародного відкритого рандомізованого клінічного випробування фази 3 POLARIS-3 і враховує обмеженість доступу до досліджень заміни, пов'язаних зі стійкістю (RAS), у деяких випадках ³⁹. У випробуванні взяли участь 220 учасників із інфекцією генотипу 3 і компенсованим цирозом, які раніше не отримували ПППД і були рандомізовано розділені на групу софосбувіру (400 мг)/велпатасвіру (100 мг)/воксилапревіру (100 мг) один раз на добу протягом 8 тижнів та групу софосбувіру (400 мг)/велпатасвіру (100 мг) один раз на добу протягом 12 тижнів. Показник СВВ12 становив 96% в обох групах ³⁹.

Початкову схему з використанням елбасвіру/гразопревіру для лікування інфекції генотипу 1a було змінено з рекомендованої на альтернативну через необхідність вихідного RAS. Окрім цього, декілька схем лікування більше не є рекомендованими, оскільки відповідні терапевтичні препарати більше не доступні у США та/або відповідні схеми характеризуються нижчими показниками СВВ порівняно з рекомендованими на сьогодні схемами ПППД. До таких схем належать софосбувір і даклатасвір, софосбувір і рибавірин, паритапревір/ритонавір/омбітасвір/дасабувір, а також софосбувір, талапревір або боцепревір із пегільованим інтерфероном і рибавірином.

Коментар робочої групи: комбінація софосбувіру та велпатасвіру без рибавірину (тобто спрощений підхід до лікування) є субоптимальною у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, інфікованих ВГС генотипу 3a, що несе Y93H RAS у ділянці NS5A вірусного геному. Оскільки в Україні можливість визначити мутації резистентності відсутня, робоча група вважає за доцільне рекомендувати встановлення генотипу для усіх пацієнтів з цирозом та у випадку визначення 3-го генотипу вірусу, лікувати пацієнтів комбінацією софосбувіру/велпатасвіру та рибавірину.

Повторне лікування

Хоча терапія ПППД забезпечує одужання у більшості людей ^{1, 17}, невеликий відсоток тих, у кого в результаті лікування не було досягнуто СВВ12, потребує повторного лікування. Оновлені рекомендації щодо повторного лікування зосереджені на невідалому лікуванні ПППД, зокрема, неефективності схеми на основі софосбувіру; неефективності схеми з глекапревіром/пібрентасвіром; і невідалому застосуванні багатьох ПППД, включаючи софосбувір/велпатасвір/воксилапревір або софосбувір плюс глекапревір/пібрентасвір (див. Додатку, таблиця 2). Рекомендації щодо повторного лікування пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки із застосуванням софосбувіру або інгібіторів неструктурного білка 5A (NS5A) вірусу гепатиту С також наведено в Додатку таблиці 2.

Неефективність схеми на основі софосбувіру

Загалом, людям, у яких лікування за схемою на основі софосбувіру виявилось неефективним, слід призначати 12-тижневий курс лікування софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром. Винятком є люди з інфекцією генотипу 3 і компенсованим цирозом печінки, для яких рекомендоване додавання до схеми рибавірину в дозуванні, яке розраховують на основі маси тіла. Ця рекомендація підтверджується даними клінічних випробувань ^{40, 41} і реальних когорт пацієнтів ⁴²⁻⁴⁵. Як альтернативну схему повторного лікування можна використовувати глекапревір/пібрентасвір протягом 16 тижнів

⁴⁶⁻⁴⁸. Однак цю схему не оцінювали у людей із інфекцією генотипу 3, які раніше отримували софосбувір/інгібітор NS5A, тому вона не є рекомендованою для цієї категорії пацієнтів.

Коментар робочої групи: в Україні відсутній софосбувір/велпатасвір/воксилапревір. Тому для повторного лікування цієї категорії пацієнтів може бути застосована тільки альтернативна схема лікування, тобто глекапревір/пібрентасвір протягом 16 тижнів. Але, оскільки ця схема не рекомендована для цієї категорії пацієнтів, Робоча група рекомендує для лікування пацієнтів, із інфекцією генотипу 3, які раніше отримували софосбувір/інгібітор NS5A, використовувати схему софосбувір+глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів згідно з рекомендаціями EASL 2020.

Неефективність глекапревіру/пібрентасвіру

Для людей, у яких лікування глекапревіром/пібрентасвіром виявилось неефективним, рекомендованим варіантом повторного лікування є схема глекапревір/пібрентасвір плюс рибавірин і софосбувір. Ця рекомендація підтверджується результатами клінічного випробування MAGELLAN-3 ⁴⁹. У цьому відкритому випробуванні фази 3b оцінювали ефективність і безпечність схеми лікування, яка передбачає прийом глекапревіру (300 мг)/пібрентасвіру (120 мг) один раз на добу плюс софосбувіру (400 мг) і рибавірин у дозуванні залежно від маси тіла двічі на добу, для повторного лікування людей, у яких схема з глекапревіром/пібрентасвіром виявилася неефективною. Учасники з інфекцією, яка не належала до генотипу 3, які не мали цирозу печінки і раніше не приймали інгібіторів протеази неструктурного білка 3-4A (NS3/4A) та інгібіторів NS5A ВГС проходили 12-тижневий курс лікування. Учасники, які мали інфекцію генотипу 3 та/або компенсований цироз печінки та/або раніше приймали інгібітори протеази NS3/4A та/або інгібітори NS5A, проходили 16-тижневий курс лікування. Показник СВВ12 у популяції всіх включених до дослідження пацієнтів (22/23) становив 96%. Один пацієнт мав серйозну несприятливу подію, не пов'язану з лікуванням. Жодного випадку припинення лікування або смерті зафіксовано не було ⁴⁹.

12-тижнева схема лікування із софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром є ще одним рекомендованим варіантом у разі неефективності попереднього лікування глекапревіром/пібрентасвіром. Ця рекомендація підкріплена результатами проспективного нерандомізованого спостережного дослідження. У дослідженні взяла участь 31 людина з вірусологічною невдачею терапії глекапревіром/пібрентасвіром в анамнезі. До дослідження включали людей із компенсованим цирозом печінки; людей із коінфекцією ВГВ та/або ВІЛ виключали. При 12-тижневому прийомі софосбувіру (400 мг)/велпатасвіру (100 мг)/воксилапревіру (100 мг) один раз на добу СВВ12 становив 94% (29/31). У двох учасників на 4-му тижні після завершення терапії стався рецидив. Випадків серйозних несприятливих подій, припинення лікування чи смертей зафіксовано не було ⁵⁰. Незважаючи на те, що додавання рибавірину в цьому дослідженні не оцінювали, на основі попередніх досліджень неефективності ПППД, додавання рибавірину в дозуванні, розрахованому на основі маси тіла, до схеми є рекомендованим для людей із компенсованим цирозом печінки.

Невдале застосування багатьох ПППД, включаючи софосбувір/велпатасвір/воксилапревір або софосбувір плюс глекапревір/пібрентасвір

Клінічне випробування MAGELLAN-3 продемонструвало ефективність (СВВ12 на рівні 96%; 22/23) глекапревіру/пібрентасвіру плюс софосбувіру та рибавірин у дозуванні на основі маси тіла для пацієнтів, які в минулому приймали багато ПППД; при цьому в дослідженні не брали участь пацієнти із невдалим лікуванням софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром в анамнезі ⁴⁹. Пацієнтам, у яких лікування софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром виявилось невдалим, рекомендовано призначати 16-тижневу схему, що включає глекапревір/пібрентасвір плюс софосбувір, а також рибавірин у дозуванні залежно від маси тіла. Ця рекомендація ґрунтується на профілі

резистентності пібрентасвіру та високому показнику відповіді, що спостерігалася при такій тривалості терапії серед учасників, інфікованих вірусом генотипу 3, у дослідженні MAGELLAN-3⁴⁹. Для людей із факторами, які можуть зменшувати ймовірність досягнення СВВ (напр., інфекція генотипу 3 і цироз печінки або невдале лікування глекапревіром/пібрентасвіром плюс софосбувіром у минулому), слід розглядати можливість продовження лікування за цією схемою до 24 тижнів або на ще довший період. Попри наявність даних про випадки використання лікування такої тривалості на практиці⁵¹⁻⁵⁴, дані клінічних випробувань на підтримку такого підходу відсутні.

24-тижневий курс софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру плюс рибавіріну в дозуванні на основі маси тіла також рекомендований людям, у яких неефективним виявилось лікування софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром. Хоча на сьогодні немає опублікованих даних клінічних випробувань щодо повторного лікування софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром пацієнтів, у яких початкове лікування за такою ж схемою виявилось невдалим, було проведене невелике ретроспективне спостережне дослідження щодо 4 людей, у яких початкове лікування ПППД та подальше повторне лікування софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром були неефективними. Цим чотирьом пацієнтам була призначена 24-тижнева терапія порятунку софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром (одному – з додаванням рибавіріну). Показник СВВ12 у цій невеликій групі пацієнтів становив 100% (4/4)⁵³. Рекомендація щодо продовження тривалості терапії до 24 тижнів із додаванням рибавіріну в дозуванні на основі маси тіла при повторному лікуванні за тією ж схемою на основі ПППД (софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру) переважно ґрунтується на екстраполяції даних попередніх досліджень, які демонструють переваги цієї стратегії в різних популяціях⁵⁵.

Повторне лікування пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки

Спроможності повторного лікування людей із декомпенсованим цирозом печінки та неефективним лікуванням на основі ПППД в анамнезі є обмеженими у зв'язку з неможливістю використання інгібіторів протеази NS3/4A (напр., глекапревіру, гразопревіру, воксилапревіру) при декомпенсованому цирозі. Рекомендації щодо повторного лікування із застосуванням або 24-тижневого курсу софосбувіру/велпатасвіру плюс рибавіріну в дозуванні залежно від маси тіла, або ледіпасвіру/софосбувіру плюс рибавіріну в дозуванні залежно від маси тіла ґрунтуються на відносно сприятливих показниках СВВ (від 91% до 100%) при застосуванні цих схем серед пацієнтів із компенсованим цирозом печінки та невдалим лікуванням ПППД в минулому⁵⁵⁻⁵⁷.

Ведення унікальних і ключових груп населення

Рекомендації щодо ВГС підкреслюють важливість урахування особливих міркувань і незадоволених потреб унікальних і ключових груп населення для досягнення істотного зниження тягаря захворювань, пов'язаних із вірусом гепатиту С. Цей підхід узгоджується зі стратегією ВООЗ щодо досягнення цільових показників елімінації гепатиту С, у якій також підкреслена важливість зосередження зусиль на групах населення, які зазнають непропорційного впливу ВГС, зокрема на людях із коінфекцією ВІЛ/ВГС, людях, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН), чоловіках, які практикують секс із чоловіками (ЧСЧ), а також людях, які перебувають у місцях позбавлення волі¹. У рекомендаціях щодо ВГС додатково приділена увага особливим міркуванням і незадоволеним потребам інших унікальних або ключових груп населення, а саме людей із гострим ВГС, вагітних жінок, дітей і підлітків, а також реципієнтів трансплантованих солідних органів. Рекомендації для цих груп населення спрямовані на максимізацію потенційної користі від часто нереалізованих можливостей для зниження інцидентності й превалентності ВГС, особистого та суспільного тягаря захворювання, а також частоти розвитку ускладнень та смертності, пов'язаних із ВГС.

Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГС

Люди, які раніше не отримували лікування та живуть із коінфекцією ВІЛ/ВГС (без цирозу або з компенсованим цирозом), віднедавна були включені до групи пацієнтів, яким можна призначати терапію ПППД за спрощеним алгоритмом лікування (див. рисунок 4 і рисунок 5). Це рішення підкріплюється результатами клінічного випробування MINMON. Серед 166 учасників дослідження з коінфекцією ВІЛ/ВГС 95% (157/166) досягли СВВ12³³. Зважаючи на те, що люди, які живуть із ВІЛ, зазнають непропорційного впливу ВГС⁵⁸, зменшення бар'єрів для лікування здатне принести користь інфікованим, водночас сприяючи досягненню цілі щодо елімінації ВГС.

Люди з гострим ВГС

Група з розробки рекомендацій підтверджує рекомендацію щодо того, що людей із підтвердженим гострим ВГС (позитивним результатом тесту на РНК вірусу гепатиту С) слід лікувати так само, як і тих, хто має хронічний ВГС, не чекаючи можливого спонтанного виліковування (тобто застосовувати підхід «діагностуй і лікуй»). Враховуючи факт зростання інцидентності гострого гепатиту С у США на 124% за період із 2013 року по 2020 рік⁵⁹, лікування цієї ключової групи населення є критично важливим як для профілактики, так і для елімінації ВГС.

Результати досліджень, у яких оцінювали ефективність скороченої 6-тижневої терапії гострого ВГС із використанням різних схем на основі ПППД, включаючи ледіпасвір/софосбувір^{60, 61}, глекапревір/пібрентасвір⁶² і софосбувір/велпатасвір⁶³, демонструють в основному нижчі показники відповіді порівняно зі стандартом лікування. З огляду на це, скорочений курс лікування ПППД при гострому ВГС не рекомендований.

Вагітні жінки з ВГС

Згідно з рекомендацією щодо універсального скринінгу на гепатит С під час вагітності від 2018 року⁶⁴, USPSTF та ЦКЗ США у 2020 році випустили рекомендації, які в основному є співставними^{8, 9}. У травні 2021 року Американський коледж акушерів-гінекологів видав практичні поради, згідно з якими проводити скринінг на гепатит слід для всіх вагітних жінок під час кожної вагітності⁶⁵. Товариство медицини матері і плода схвалило цю практичну пораду й опублікувало відповідну рекомендацію у вересні 2021 року⁶⁶. Враховуючи, що національний стратегічний план DHHS щодо вірусних гепатитів передбачає розширене впровадження універсального скринінгу на гепатит С під час вагітності як важливий стратегічний компонент елімінації ВГС⁴, інтеграція рекомендацій щодо скринінгу для цієї ключової групи є важливим кроком на шляху до досягнення зазначеної цілі. Рекомендації щодо лікування під час вагітності в основному не змінилися порівняно з попереднім оновленням⁵. Попри відсутність опублікованих результатів масштабних клінічних випробувань, у яких би оцінювали безпечність застосування ПППД під час вагітності, менші дослідження та дослідження серій випадків не продемонстрували жодних проблем із безпекою⁶⁷⁻⁷¹. Група з розробки рекомендацій пропонує розглядати можливість лікування з використанням ПППД під час вагітності в кожному окремому випадку після обговорення потенційних ризиків і користі.

Коментар Робочої Групи: за відсутність результатів масштабних клінічних випробувань, які б оцінювали безпечність застосування ПППД під час вагітності, лікування вагітних від ВГС в Україні не рекомендовано. Якщо вагітність настала під час лікування, питання щодо продовження лікування вирішується консилиумом з врахуванням побажань пацієнтки. У випадку продовження лікування слід врахувати, що рибавірин при вагітності строго протипоказаний.

Діти з ВГС

Стратегії зменшення тягаря захворювань, пов'язаних із вірусом гепатиту С, історично були сфокусовані на дорослому населенні⁷². При цьому дані нещодавнього моделювання

вказують на те, що принаймні 3,26 мільйона дітей і підлітків (віком ≤ 18 років) у всьому світі живуть із ВГС⁷³. Національні дані щодо інцидентності й превалентності гепатиту С серед дітей і підлітків у США є несистематичними та/або застарілими⁷³. При цьому зі збільшенням кількості випадків інфікування вірусом гепатиту С серед жінок дітородного віку^{15, 74-78} підвищується і ризик зростання частоти випадків передавання інфекції від матері до дитини⁷⁶. Варто зазначити, що передавання від матері до дитини є основним шляхом інфікування дітей вірусом гепатиту С^{79, 80}.

В останні роки в лікуванні ВГС у дітей відбулася своєрідна революція – починаючи зі схвалення Управлінням продовольства і медикаментів США перших ПППД для підлітків у квітні 2017 року^{81, 82} до схвалення у червні 2021 року 2 пангенотипних схем (глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір) для дітей віком від 3 років^{83, 84}. Дані про ефективність і безпечність, отримані за результатами клінічних випробувань терапії ПППД у дітей, в основному є співставними з даними випробувань, проведених у дорослих⁸⁵⁻⁹⁰. Група підтверджує свою рекомендацію щодо лікування всіх дітей і підлітків віком ≥ 3 роки, інфікованих вірусом гепатиту С, із використанням схвалених схем ПППД незалежно від тяжкості перебігу захворювання. Рекомендації щодо лікування та повторного лікування дітей наведено в Додатку: таблицях 3 і 4 відповідно.

Лікування ВГС у пацієнтів, яким була проведена трансплантація солідних органів

Дані клінічних випробувань і реальної практики надають надійні докази, що підтверджують безпечність та ефективність лікування ВГС у пацієнтів, яким була проведена трансплантація солідних органів, із використанням ПППД⁹¹⁻⁹⁵. Далі будуть розглянуті специфічні клінічні сценарії. Рекомендації щодо лікування ВГС після трансплантації наведено в Додатку: таблиця 5.

Лікування рецидивів ВГС після трансплантації печінки та нирок

У рамках відкритого непорівняльного випробування фази 3 MAGELLAN-2 було проведено оцінювання 12-тижневого курсу лікування, який передбачав прийом глекапревіру (300 мг)/пібрентасвіру (120 мг) один раз на добу для лікування ВГС (генотипів 1–6) у пацієнтів без цирозу печінки, яким була проведена трансплантація печінки або нирки ≥ 3 місяці тому. Пацієнти, схеми імуносупресивного лікування яких включали циклоспорин > 100 мг/добу або преднізон > 10 мг/добу, були виключені. Натомість були включені пацієнти з генотипами 1, 2, 4, 5, 6, які раніше не отримували або отримували лікування (на основі інтерферону чи софосбувіру та рибавіріну з пегільованим інтерфероном або без нього). Пацієнти з генотипом 3, які раніше отримували лікування, були виключені. Загальний показник СВВ12 становив 98% (98/100). Про серйозні несприятливі події, пов'язані з лікуванням, повідомлено не було⁹¹.

Схеми на основі софосбувіру також продемонстрували ефективність у людей, яким була проведена трансплантація печінки або нирки⁹³⁻⁹⁶. Дослідники, які провели спостережне дослідження в реальних умовах, у якому оцінювали ефективність і безпечність лікування ПППД у 179 реципієнтів печінки, нирки або подвійних трансплантатів печінки та нирки, повідомили про СВВ12 на рівні 94% (169/179) серед учасників, які отримували ледіпасвір/софосбувір. Несприятливі події, включаючи гостре клітинне відторгнення, спостерігалися рідко⁹³. Відкрите дослідження фази 2, в якому оцінювали 12-тижневу схему лікування, що передбачала прийом софосбувіру (400 мг)/велпатасвіру (100 мг) один раз на добу, за участі 79 реципієнтів трансплантатів печінки, інфікованих вірусом гепатиту С (генотипів 1, 2, 3, 4), продемонструвало подібний показник відповіді з СВВ12 на рівні 96% (76/79). Протягом періоду дослідження серйозних несприятливих подій, пов'язаних із лікуванням, епізодів відторгнення трансплантата або смертельних випадків зафіксовано не було⁹⁴.

Перед початком терапії ПППД слід врахувати важливі взаємодії лікарських засобів, характерні для посттрансплантаційного періоду. Циклоспорин істотно збільшує площу під

факмакокінетичною кривою елбасвіру/гразопревіру^{97, 98}, а також софосбувіру/велпатасвіру/воксипревіру⁹⁹, тому його не слід застосовувати одночасно з цими схемами. Також не рекомендоване одночасне застосування глекапревіру/пібрентасвіру та циклоспорину >100 мг/добу⁸³.

Лікування людей без ВГС, які є реципієнтами трансплантатів органів від донорів із віремією ВГС

Продовжує існувати велика диспропорція між кількістю людей, які потребують трансплантації солідних органів, і наявними органами померлих донорів¹⁰⁰. Зважаючи на те, що наявні дані підтверджують безпечність та ефективність терапії ПППД у пацієнтів, яким було проведено трансплантацію, багато центрів трансплантації почали використовувати солідні органи від ВГС-позитивних донорів для ВГС-негативних реципієнтів, щоб збільшити пул доступних органів¹⁰¹⁻¹⁰⁶. Пул ВГС-позитивних донорів включає як донорів із віремією ВГС (тобто людей із позитивним результатом тесту на РНК вірусу гепатиту С), так і серопозитивних до ВГС донорів (тобто людей із позитивним результатом тесту на антитіла до вірусу гепатиту С і негативним результатом тесту на РНК вірусу гепатиту С [без віремії]). Використання органів від донорів із ВГС виявилось ефективною стратегією для розширення доступу до трансплантації та скорочення часу очікування й загальної смертності¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

Терміни та лікування у випадку отримання реципієнтом без віремії трансплантата печінки від донора з віремією ВГС

Нові дані свідчать на користь якомога ранішого призначення лікування ВГС у разі отримання серонегативним до ВГС реципієнтом трансплантата печінки від донора з віремією ВГС¹¹¹. У нещодавньому багатоцентровому проспективному дослідженні 34 серонегативним до ВГС пацієнтам була проведена трансплантація органів від ВГС-позитивних донорів (у 20 випадках – із віремією, у 14 – без неї). Усі реципієнти трансплантатів від донорів із віремією ВГС стали віремічними на 3-й день після трансплантації. Лікування ПППД розпочинали у таких реципієнтів в середньому через 27,5 днів після трансплантації. Показник СБВ12 становив 100% (20/20). У одного пацієнта на 18-й день після операції (до початку терапії ПППД) розвинулася гостра мембранозна нефропатія, пов'язана з ВГС, що зрештою призвело до термінальної стадії ниркової недостатності, яка потребувала діалізу, незважаючи на досягнення СБВ12¹¹². Цей випадок підкреслює важливість раннього початку терапії ПППД після трансплантації для уникнення ускладнень, пов'язаних із ВГС. Група з розробки рекомендацій рекомендує розпочинати терапію щонайбільше протягом 2 тижнів після трансплантації, бажано – протягом 1 тижня, якщо пацієнт є клінічно стабільним.

Скорочений курс лікування ПППД наразі не рекомендований для реципієнтів органів від донорів із віремією ВГС через відсутність даних, що демонструють ефективність такого лікування. Великий резервуар ВГС у трансплантаті печінки може бути причиною низької ефективності.

Терміни та лікування у випадку отримання реципієнтом без віремії трансплантата іншого органа, ніж печінка, від донора з віремією ВГС

Серонегативним до ВГС пацієнтам, які отримали трансплантат органа, іншого ніж печінка, від донора із віремією ВГС, лікування ВГС слід призначати якомога раніше. Ця стратегія знижує ймовірність печінкових і позапечінкових ускладнень, пов'язаних із ВГС, у період безпосередньо після трансплантації. У відкритому багатоцентровому клінічному випробуванні фази 4 МУТНІС оцінювали ефективність і безпечність 8-тижневої схеми лікування, яка передбачала прийом глекапревіру (300 мг)/пібрентасвіру (120 мг) один раз на добу, у 30 ВГС-негативних реципієнтів, яким була проведена трансплантація нирок із використанням трансплантатів від донорів із віремією ВГС¹¹³. Лікування розпочинали через 2–5 днів після трансплантації (цільовий термін становив 3 дні). Усі 30 учасників досягли

СВВ12; про жодні серйозні несприятливі події, пов'язані із ВГС, повідомлено не було ¹¹³. Виходячи з результатів цього та інших досліджень, які демонструють користь раннього лікування ВГС ¹¹³⁻¹¹⁶, застосування профілактичної (безпосередньо перед трансплантацією або на 0-й день після трансплантації) чи превентивної (з 0-го по 7-й день після трансплантації; одразу після стабілізації клінічного стану пацієнта) стратегії початку використання ПППД рекомендоване для ВГС-негативних реципієнтів трансплантатів солідних органів, інших ніж печінка, від донорів із віремією ВГС. Важливо відзначити, що жоден зі згаданих вище підходів не вимагає наявності віремії ВГС у реципієнта трансплантата.

Коротші схеми лікування на основі ПППД у таких випадках наразі досліджуються; попередні результати відповідних досліджень є досить обнадійливими. Однак наразі відповідні практики не рекомендовані за межами клінічних випробувань ^{115, 117, 118}.

Результати та процес у випадку трансплантації з використанням трансплантатів донорів із віремією ВГС у серонегативних до ВГС реципієнтів

Дані за результатами оцінювання довгострокових результатів пацієнтів після трансплантації органів від донорів із віремією ВГС, показують обнадійливі результати. У 51 реципієнта подвійного трансплантата серця/нирки від донорів із віремією ВГС, 1-річна виживаність була співставною з тими, хто отримував органи від донорів без віремії ¹¹⁹. Інше дослідження, в якому оцінювали результати серед реципієнтів мультиорганних комплексів (серця/нирки, серця/легень, серця/печінки), продемонструвало аналогічну 1-річну виживаність серед реципієнтів органів від донорів із віремією ВГС і тими, кому були трансплантовані органи від ВГС-негативних донорів ¹⁰⁶.

Аналіз бази даних Об'єднаної мережі обміну органами показав, що ВГС-негативні пацієнти, яким була трансплантована печінка від ВГС-позитивних донорів (із віремією і без) мали вищі показники 1-річної виживаності трансплантата порівняно з тими, хто отримав трансплантати від ВГС-негативних донорів ¹²⁰. Примітним також є той факт, що ВГС-позитивні донори були статистично значно молодшими за ВГС-негативних. Багатофакторний аналіз продемонстрував, що саме вік донора, а не його ВГС-статус був незалежним предиктором 1-річної виживаності трансплантата ¹²⁰.

Перед трансплантацією органу від донора з віремією гепатиту С ВГС-негативному реципієнту має бути забезпечене отримання інформованої згоди (згідно з рекомендаціями на основі консенсусу Американського товариства транспантологів ¹²¹) та спільне ухвалення рішень пацієнтом і клінічною групою. Пацієнти повинні розуміти ризики інфікування гепатитом С, ризик для людей, які здійснюватимуть догляд за ними, пов'язаний із уколами голкою, а також показники успішності та ризики терапії на основі ПППД ^{115, 121-125}. Враховуючи широкий спектр доступних даних про безпечність та ефективність, протоколи, схвалені інституційною наглядовою радою, більше не є необхідними. Однак, враховуючи зазначені унікальні фактори, центри трансплантації повинні забезпечити надання згоди конкретно щодо ВГС та подальше спостереження.

Люди, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН)

Вживання ін'єкційних наркотиків (ВІН) є найпоширенішим фактором ризику інфікування вірусом гепатиту С у Північній Америці та Європі. Серопревалентність ВГС серед ЛВІН коливається від 18% до 88%, залежно від географічної місцевості ¹²⁶ і тривалості ВІН ^{127, 128}. На ВІН припадає приблизно 70% нових випадків інфікування гепатитом С [59]. Таким чином, епідемія вживання опіоїдів, масштаби якої зростають, є важливим фактором у продовженні епідемії ВГС ^{1, 2, 4, 14, 16, 59}. Отже досягнення мети елімінації ВГС значною мірою залежить від діагностики та лікування ВГС у ЛВІН, а також впровадження стратегій зменшення шкоди для запобігання випадкам інфікування в майбутньому ^{1, 2, 4, 122, 129-132}. Дані з Австралії підтверджують ефективність лікування як підходу до профілактики серед ЛВІН. Після впровадження необмеженого доступу до терапії ПППД у 2016 році частка ЛВІН із діагностованим активним ВГС, які отримували лікування, зросла з 3% до 47%, тоді як частка

людей із віремією ВГС знизилася з 44% до 17%¹³³.

Щорічне тестування на ВГС рекомендоване для ЛВІН, які продовжують уживати ін'єкційні наркотики, незалежно від того, чи проходили вони тестування та чи отримували негативні результати такого тестування в минулому. Програми лікування розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, і програми обміну голок/шприців повинні передбачати рутинне тестування на антитіла до вірусу гепатиту С із підтверджувальним тестуванням на РНК вірусу гепатиту С та направленням для отримання допомоги тих, хто виявляється інфікованим^{132, 134}. ЛВІН із ВГС слід консультувати щодо заходів, спрямованих на зниження ризику передавання інфекції іншим і пропонувати направлення для отримання послуг зі зменшення шкоди, включаючи видачу інтраназального налоксону, обмін голок/шприців, а також лікування розладів, пов'язаних із вживанням опіоїдів та інших психоактивних речовин.

Клінічні випробування та спостережні дослідження за участю ЛВІН, які повідомляли про вживання ін'єкційних наркотиків на початку лікування ВГС та/або продовжували вживати їх під час терапії, демонстрували рівні СВВ12, наближені до 95%¹³⁵⁻¹⁴⁰. Група з розробки рекомендацій рішуче переконана, що активне чи нещодавнє вживання наркотиків або перестороги щодо повторного інфікування не є протипоказаннями до лікування ВГС. Для ЛВІН, які нещодавно вживали ін'єкційні наркотики, після спонтанного кліренсу ВГС або успішного лікування рекомендоване щонайменше щорічне тестування на РНК вірусу гепатиту С¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

ВІЛ-негативні чоловіки, які практикують секс із чоловіками

Попри наявність у ВІЛ-позитивних чоловіків, які практикують секс із чоловіками (ЧСЧ), підвищеного ризику інфікування ВГС¹⁴⁵, також повідомлялося про гострий ВГС у ВІЛ-негативних ЧСЧ, які зверталися по послуги доконтактної профілактики ВІЛ (ДКП)^{146, 147}. ВІЛ-негативним ЧСЧ рекомендоване тестування на ВГС на початку ДКП і принаймні раз на рік після цього (під час ДКП). Усіх ЧСЧ слід консультувати щодо ризику передавання ВГС статевим шляхом через ризикові сексуальні практики та практики вживання наркотиків, а також інформувати про заходи із профілактики та запобігання передаванню ВГС^{148, 149}.

Противірусне лікування ЧСЧ з ВГС має поєднуватися з постійним консультуванням щодо ризику повторного інфікування вірусом гепатиту С та навчанням методам зниження ризику повторного інфікування після лікування¹⁵⁰. Щонайменше щорічне (і на основі ризику, за наявності показань) тестування на РНК вірусу гепатиту С рекомендоване для всіх сексуально активних ЧСЧ у групі підвищеного ризику після успішного лікування або спонтанного кліренсу ВГС^{151, 152}.

Люди, що перебувають у виправних закладах

Результати нещодавно проведених перехресних опитувань свідчать про те, що серопревалентність ВГС серед ув'язнених у США коливається від 3,0% до 34,6%¹⁵³, що суттєво перевищує показник в 1,7% у загальній популяції¹⁵⁴. Більш ніж 90% цих людей звільняються та повертаються до життя у громаді, де вони можуть сприяти поширенню ВГС^{155, 156}. Окрім цього вони можуть мало контактувати з системою охорони здоров'я^{157, 158}. Враховуючи високу превалентність ВГС серед людей у виправній системі США, успішність зусиль із ліквідації ВГС у США залежить від виявлення інфікованих людей у в'язницях та інших виправних закладах, направлення цих людей для отримання медичної допомоги з метою лікування ВГС та забезпечення доступу до противірусного лікування^{2, 159}. Таким чином, у виправних закладах слід упроваджувати тестування на ВГС, що складається з тестування на антитіла до вірусу гепатиту С із подальшим підтверджувальним тестуванням на РНК вірусу гепатиту С, якщо тест на антитіла виявляється позитивним. Універсальне тестування людей, які перебувають у місцях позбавлення волі, на хронічний ВГС є економічно-ефективним втручанням, яке, як було показано, знижує поточне передавання ВГС та інцидентність прогресуючих захворювань печінки¹⁶⁰.

Лікування хронічного ВГС із використанням ПППД є можливим у в'язницях та інших

виправних закладах і сприятиме зусиллям з ліквідації ВГС ^{161, 162}. Людей із хронічним ВГС, які перебувають у місцях позбавлення волі, слід консультувати щодо інфекції ВГС і направляти для отримання подальшої допомоги – обстеження на предмет уражень печінки та лікування – на рівні громади після звільнення ¹⁶³⁻¹⁶⁶. Люди, строк ув'язнення яких є достатньо тривалим для проходження рекомендованого курсу лікування ПППД, повинні отримувати таке лікування під час ув'язнення ¹⁶¹. Люди з хронічним ВГС, що перебувають у в'язниці, повинні отримувати лікування ПППД відповідно до рекомендацій AASLD-IDSА під час ув'язнення ^{162, 167}. В'язниці та інші виправні заклади повинні сприяти продовженню лікування ВГС в осіб, які отримували таке лікування на момент ув'язнення. Лікування ВГС у виправних закладах є економічно ефективним, оскільки ПППД зупиняють прогресування ураження печінки, пов'язаного з ВГС, і знижують ризик розвитку цирозу, декомпенсованої печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми, компенсуючи майбутні витрати на охорону здоров'я, пов'язані з печінковими та непечінковими ускладненнями ¹⁶⁸.

Після звільнення з виправного закладу людей із ВГС і прогресуючим фіброзом або цирозом печінки слід направляти до закладів охорони здоров'я на рівні громади для спостереження за ускладненнями, пов'язаними з ВГС. Щоб запобігти повторному інфікуванню вірусом гепатиту С та зменшити ризик прогресування уражень печінки, пов'язаних із ВГС, виправні заклади повинні забезпечувати зменшення шкоди та доказове лікування для супутніх розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин ¹⁶⁹. Окрім цього, протидія зловживанню алкоголем серед людей із хронічним ВГС у виправних закладах може допомогти уповільнити прогресування уражень печінки, а також зменшити частоту випадків передавання ВГС та рецидивів.

ТАБЛИЦІ

Таблиця 1. Рекомендації щодо початкового лікування дорослих із ВГС

Схема	Генотипи	Класифікація	Тривалість	Оцінка	Застереження та зауваження
Пацієнти, які раніше не отримували лікування, без цирозу або з компенсованим цирозом					
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	8 тижнів	I, A ^a	
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, A ^b	Для пацієнтів із інфекцією, викликаною вірусом генотипу 3, та компенсованим цирозом рекомендоване RAS NS5A. Якщо на початку лікування наявна заміна Y93H в NS5A, до схеми слід додати рибавірин у дозуванні на основі маси тіла або обрати

					іншу рекомендовану схему.
Ледіпасвір/софосбувір	1, 4, 5, 6	Рекомендована	12 тижнів	I, A ^c	Не рекомендована для пацієнтів із інфекцією, викликану вірусом генотипу 6e невідомого підтипу.
	1, без цирозу	Рекомендована	8 тижнів	I, B	Може використовуватися у ВІЛ-негативних пацієнтів без цирозу з рівнем РНК вірусу гепатиту С < 6 млн МО/мл
Елбасвір/гразопревір	1b, 4	Рекомендована	12 тижнів	I, A ^d	
	1a	Альтернативна	12 тижнів	I, A	Для пацієнтів із інфекцією, викликану вірусом генотипу 1a, рекомендоване RAS NS5A. Якщо на початку лікування наявні заміни, пов'язані зі стійкістю (заміни позицій амінокислот 28, 30, 31 або 93), слід застосовувати іншу рекомендовану схему.

Софосбувір/велпатасвір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	3	Альтернативна	12 тижнів	IIa, A	Може використовуватися у пацієнтів із інфекцією, викликаною вірусом генотипу 3, з компенсованим цирозом і Y93 у NS5A за результатами RAS.
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір		Альтернативна	12 тижнів	IIa, B	Може використовуватися у пацієнтів із інфекцією, викликаною вірусом генотипу 3, з компенсованим цирозом і Y93 у NS5A за результатами RAS.

Пацієнти, які раніше не отримували лікування, з декомпенсованим цирозом

Софосбувір/велпатасвір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, A ^e	Пацієнтам із цирозом класу С за шкалою СТР рекомендовано призначати початкову низьку дозу рибавірину (600 мг) із подальшим її збільшенням залежно від переносимості.
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	24 тижні	I, A ^e	Може використовуватися у пацієнтів, яким не підходить рибавірин.
Ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	1, 4, 5, 6	Рекомендована	12 тижнів	I, A ^f	Пацієнтам із цирозом класу С за шкалою СТР рекомендовано призначати початкову низьку дозу рибавірину (600 мг) із подальшим її збільшенням залежно від переносимості.

Ледіпасвір/софосбувір	1, 4, 5, 6	Рекомендована	24 тижні	I, A ^f	Може використовуватися у пацієнтів, яким не підходить рибавірин.
-----------------------	------------	---------------	----------	-------------------	--

Схеми наведені в порядку від рекомендованих до альтернативних, за генотипами, рівнем доказів та в алфавітному порядку.

Скорочення: СТР – система оцінювання Child-Turcotte-Pugh; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; NS5A – неструктурний білок 5A вірусу гепатиту С; RAS – заміни, пов’язані зі стійкістю.

^a Рівень доказів I, В для людей із компенсованим цирозом.

^b Рівень доказів I, В для людей із інфекцією, викликану вірусом генотипу 5 чи 6.

^c Рівень доказів Іа, В для людей із інфекцією, викликану вірусом генотипу 5 чи 6, та людей із інфекцією, викликану вірусом генотипу 4 і компенсованим цирозом.

^d Рівень доказів Іа, В для людей із інфекцією, викликану вірусом генотипу 4 і компенсованим цирозом.

^e Наявні дані щодо інфекції, викликані вірусом генотипу 6, лише щодо людей із компенсованим цирозом.

^f Наявні дані щодо інфекції, викликані вірусом генотипу 5 чи 6, стосуються невеликої кількості людей із компенсованим цирозом.

Таблиця 2. Рекомендації щодо повторного лікування дорослих із ВГС, які отримували лікування в минулому

Схема	Генотипи	Класифікація	Тривалість	Оцінка	Застереження та зауваження
Невдале лікування на основі софосбувіру у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом					
Софосбувір/велпатасвір/ воксилапревір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I. A	Для пацієнтів із інфекцією, викликану вірусом генотипу 3, та компенсованим цирозом за відсутності протипоказань до схеми слід додати рибавірин у дозуванні на основі маси тіла.
Глекапревір/пібрентасвір	1, 2, 4, 5, 6	Альтернативна	16 тижнів	I. A	Не рекомендована для пацієнтів, які раніше отримували схеми з інгібітором NS5A + інгібітором протеази

NS3/4A (такими як
елбасвір/гразопревір).

Невдале лікування глекапревіром/пібрентасвіром у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом

Глекапревір/пібрентасвір + софосбувір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	1–6	Рекомендована	16 тижнів	Па, В	
Софосбувір/велпатасвір/ воксилапревір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	Па, В	Для пацієнтів із компенсованим цирозом рекомендовано додавати до схеми рибавірин у дозуванні на основі маси тіла (оцінка Па, С).

Невдале лікування софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром або софосбувіром + глекапревіром/пібрентасвіром у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом

Глекапревір/пібрентасвір + софосбувір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	1–6	Рекомендована	16 тижнів	Па, В	У надзвичайно тяжких випадках (напр., при інфекції, викликаній вірусом генотипу 3, із компенсованим цирозом) та у випадках невдалого лікування софосбувіром + глекапревіром/пібрентас віром можна розглядати доцільність продовження лікування до 24 тижнів.
Софосбувір/велпатасвір/ воксилапревір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	1–6	Рекомендована	24 тижні	Па, В	

Невдале лікування на основі софосбувіру або інгібітора NS5A у пацієнтів із декомпенсованим цирозом

Софосбувір/велпатасвір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	1–6	Рекомендована	24 тижні	II, C ^a	Пацієнтам із цирозом класу C за шкалою СТР рекомендовано призначати початкову низьку дозу рибавірину (600 мг) із подальшим її збільшенням залежно від переносимості.
Ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	1, 4, 5, 6	Рекомендована	24 тижні	II, C ^b	Пацієнтам із цирозом класу C за шкалою СТР рекомендовано призначати початкову низьку дозу рибавірину (600 мг) із подальшим її збільшенням залежно від переносимості.

Схеми наведені в порядку від рекомендованих до альтернативних, за генотипами, рівнем доказів та в алфавітному порядку.

Скорочення: СТР – система оцінювання Child-Turcotte-Pugh; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; NS3/4A – неструктурний білок 3-4A вірусу гепатиту C; NS5A – неструктурний білок 5A вірусу гепатиту C.

^a Наявні дані щодо інфекції, викликані вірусом генотипу 5 чи 6, стосуються невеликої кількості людей із компенсованим цирозом.

^b Наявні дані щодо інфекції, викликані вірусом генотипу 6, лише щодо людей із компенсованим цирозом.

Таблиця 3. Рекомендації щодо початкового лікування дітей із ВГС без цирозу або з компенсованим цирозом

Схема	Генотипи	Класифікація	Тривалість	Оцінка
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	8 тижнів	I, B
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, B
Ледіпасвір/софосбувір	1, 4, 5, 6	Рекомендована	12 тижнів	I, B
Схеми наведені за генотипами, рівнем доказів та в алфавітному порядку.				

Таблиця 4. Рекомендації щодо повторного лікування дітей із ВГС за попередньо застосованими схемами та статусом цирозу

Схема	Генотипи	Класифікація	Тривалість	Оцінка	Статус цирозу
Невдале лікування з використанням схеми на основі інтерферону ($\pm$ рибавірин) та/або софосбувіру без інгібіторів протеази NS3/4A або інгібіторів NS5A					
Глекапревір/пібрентасвір	1, 2, 4, 5, 6	Рекомендована	8 тижнів	I, C	Без цирозу
Глекапревір/пібрентасвір	1, 2, 4, 5, 6	Рекомендована	12 тижнів	I, C	Компенсований цироз
Глекапревір/пібрентасвір	3	Рекомендована	16 тижнів	I, C	Без цирозу або з компенсованим цирозом
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, C	Без цирозу або з компенсованим цирозом
Софосбувір/велпатасвір + рибавірин у дозуванні на основі маси тіла	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, C	Декомпенсований цироз
Невдале лікування інгібітором протеази NS3/4A без застосування інгібітора NS5A					
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, C	Без цирозу або з компенсованим цирозом
Невдале лікування інгібітором NS5A без застосування інгібітора протеази NS3/4A					
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	16 тижнів	I, C	Без цирозу або з компенсованим цирозом
Невдале лікування інтерфероном ($\pm$ рибавірин) + інгібітором протеази ВГС					

Ледіпасвір/софосбувір	4, 5, 6	Рекомендована	12 тижнів	I, C	Без цирозу або з компенсованим цирозом
Ледіпасвір/софосбувір	1	Рекомендована	12 тижнів	I, C	Без цирозу
Ледіпасвір/софосбувір	1	Рекомендована	24 тижні	I, C	Компенсований цироз
Схеми наведені за генотипами, рівнем доказів та в алфавітному порядку.					
Скорочення: NS3/4A – неструктурний білок 3-4A вірусу гепатиту C; NS5A – неструктурний білок 5A вірусу гепатиту C.					

Таблиця 5. Рекомендації щодо лікування ВГС у пацієнтів, яким була проведена трансплантація

Схема	Генотипи	Класифікація	Тривалість	Оцінка	Застереження та зауваження
Рецидив ВГС після трансплантації печінки у пацієнтів без цирозу					
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, B	
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, B	
Ледіпасвір/софосбувір	1, 4, 5, 6	Рекомендована	12 тижнів	I, B	
Рецидив ВГС після трансплантації печінки у пацієнтів із компенсованим цирозом					
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, B	
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, C	
Ледіпасвір/софосбувір	1, 4, 5, 6	Рекомендована	12 тижнів	I, A	
Рецидив ВГС після трансплантації нирки у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом					
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, A ^a	

				Па, С ^b	
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	Па, С	
Ледіпасвір/софосбувір	1, 4, 5, 6	Рекомендована	12 тижнів	I. А	
Елбасвір/гразопревір	1, 4	Альтернативна	12 тижнів	I, В	Застосування обмежене пацієнтами без RAS NS5A до елбасвіру.
ВГС-негативні реципієнти трансплантатів печінки від донорів із віремією ВГС					
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, С	Час: лікування слід призначати упродовж 2 тижнів після трансплантації, бажано — протягом першого тижня.
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, С	Час: лікування слід призначати упродовж 2 тижнів після трансплантації, бажано — протягом першого тижня.
ВГС-негативні реципієнти солідних органів інших, ніж печінка, від донорів із віремією ВГС					
Глекапревір/пібрентасвір	1–6	Рекомендована	8 тижнів ^c	I, С	Час: за можливості лікування слід призначати до отримання результатів дослідження на РНК вірусу гепатиту С — безпосередньо перед трансплантацією або негайно (на 0-й день) після неї.

					В іншому випадку — протягом першого тижня після трансплантації за умови клінічної стабільності.
Софосбувір/велпатасвір	1–6	Рекомендована	12 тижнів	I, C	Час: за можливості лікування слід призначати до отримання результатів дослідження на РНК вірусу гепатиту С — безпосередньо перед трансплантацією або негайно (на 0-й день) після неї. В іншому випадку — протягом першого тижня після трансплантації за умови клінічної стабільності.
Схеми наведені за генотипами, рівнем доказів та в алфавітному порядку.					
Скорочення: ВГС – вірусний гепатит С; РНК – рибонуклеїнова кислота; NS5A – неструктурний білок 5A вірусу гепатиту С; RAS – заміни, пов’язані зі стійкістю.					
^a Оцінка базується на доказах для людей без цирозу.					
^b Оцінка базується на доказах для людей із компенсованим цирозом.					
^c Якщо лікування починається пізніше ніж протягом першого тижня після трансплантації, його слід продовжити до 12 тижнів.					

WHO: «Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics, 2022»

Лікування дорослих, підлітків і дітей (віком ≥ 3 роки)

Нові рекомендації: лікування підлітків (12–17 років), дітей старшого віку (6–11 років) і дітей молодшого віку (3–5 років); та наявні рекомендації від 2018 р. для дорослих (1)

Кого лікувати?

Нові рекомендації (для підлітків і дітей) та наявні рекомендації для дорослих (1)

Ми рекомендуємо застосовувати пангенотипні схеми ПППД для лікування всіх дорослих, підлітків і дітей віком від 3 років із хронічною інфекцією, спричиненою ВГС, незалежно від стадії захворювання:

Дорослі (≥ 18 років)¹: *сильна рекомендація; помірна якість доказів*

Підлітки (12–17 років)²: *сильна рекомендація; помірна/низька якість доказів*

Діти старшого віку (6–11 років): *сильна рекомендація; помірна/дуже низька якість доказів*

Діти молодшого віку (3–5 років): *умовна рекомендація; дуже низька якість доказів*

¹ Наявна рекомендація від 2018 р., надана в документі Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection (1). Пангенотипними вважаються схеми, які забезпечують СВВ > 85% проти усіх шести основних генотипів ВГС.

² Для узгодженості ми використовуємо ті самі вікові групи, що використовувалися в випробуваннях для подання заявок до регуляторних органів.

Які схеми ПППД використовувати?

Нові рекомендації (для підлітків і дітей) та наявні рекомендації для дорослих (1)

Ми рекомендуємо використовувати такі пангенотипні схеми ПППД для дорослих (18 років і старше), підлітків (12–17 років), дітей старшого віку (6–11 років) (*усі рекомендації сильні*) і дітей молодшого віку (3–5 років) (*умовна рекомендація*):

- **SOF/DCV¹** протягом 12 тижнів:² *якість доказів: висока (дорослі), висока (підлітки та діти старшого віку); дуже низька (діти молодшого віку)*
- **SOF/VEL** протягом 12 тижнів: *якість доказів: висока (дорослі), низька (підлітки та діти старшого віку); дуже низька (діти молодшого віку)*
- **G/P** протягом 8 тижнів: *якість доказів: висока (дорослі), помірна (підлітки та діти старшого віку); дуже низька (діти молодшого віку).*

¹ Найбільш широко використовувана схема у дорослих завдяки наявності недорогих генериків із гарантованою якістю.

² Для пацієнтів без цирозу. Лікування протягом 24 тижнів для пацієнтів, які мають досвід лікування або компенсований цироз.

Таблиця 4.1 Тривалість лікування

Вікові групи	Пангенотипні схеми ПППД	Непангенотипна схема ПППД (в умовах із мінімальною поширеністю інфекції, спричиненої вірусом генотипу 3) ²

	Софосбувір/ даклатасвір ¹	Софосбувір/ велпатасвір ²	Глекапревір/ пібрентасвір	Софосбувір/ ледіпасвір ²
Дорослі (18 років і старше)	12 тижнів	12 тижнів	8 тижнів	12 тижнів
Підлітки (12–17 років)	12 тижнів	12 тижнів	8 тижнів	12 тижнів
Діти старшого віку (6–11 років)	12 тижнів	12 тижнів	8 тижнів	12 тижнів
Діти молодшого віку (3–5 років)	12 тижнів	12 тижнів	8 тижнів	12 тижнів

¹ Для пацієнтів без цирозу. Лікування протягом 24 тижнів рекомендоване для пацієнтів, які мають досвід лікування або компенсований цироз. Може розглядатися в умовах відомої високої превалентності вірусу генотипу 3 (> 10%).

² Для використання у пацієнтів із інфекцією, спричиненою вірусом генотипу 1, 4, 5 або 6.

Таблиця 4.2 Дозування за масою тіла

Пангенотипні схеми ПППД			Непангенотипні схеми ПППД (в умовах із мінімальною поширеністю інфекції, спричиненої вірусом генотипу 3) ¹
Софосбувір/ даклатасвір ²	Софосбувір/ велпатасвір	Глекапревір/ пібрентасвір ³	Софосбувір/ ледіпасвір
> 26 кг 400/60 мг 1 раз/добу (таблетки, вкриті оболонкою)	> 30 кг 400/100 мг 1 раз/добу (таблетка КПФД)	> 45 кг 300/120 мг 1 раз/добу (таблетка КПФД або 6 пакетів із пелетами для перорального прийому)	≥ 35 кг 90/400 мг 1 раз/добу (таблетка КПФД)
14–25 кг 200 мг/30 мг ² (окремі таблетки, пріоритетним варіантом є софосбувір у формі менших таблеток по 100 мг)	17–29 кг 200/50 мг 1 раз/добу (таблетка або гранули КПФД)	30–< 45 кг 250/100 мг 1 раз/добу (5 пакетів із пелетами для перорального прийому) 20–< 30 кг 200/80 мг 1 раз/добу (4 пакети з пелетами для перорального прийому)	17–35 кг 45/200 мг 1 раз/добу (таблетка)
	< 17 кг 150/37,5 мг 1 раз/добу (гранули, вкриті оболонкою)	< 20 кг 150/60 мг 1 раз/добу (3 пакети з пелетами для перорального прийому)	< 17 кг 33,75/150 мг (пакети з гранулами КПФД)

- ¹ Для використання у пацієнтів із інфекцією, спричиненою вірусом генотипу 1, 4, 5 або 6, або в умовах низької поширеності інфекції, спричиненої генотипом 3. У випробуванні SHARED (серед дорослих) СВВ при застосуванні софосбувіру (400 мг) та ледіпасвіру (90 мг) спостерігалася у 261 особи (87%), але лише у 56% осіб, інфікованих ВГС генотипу 4г, порівняно з 93% осіб, інфікованих ВГС інших підтипів генотипу, ніж 4г. Фактично такі висновки свідчать не на користь використання софосбувіру/ледіпасвіру як початкової терапії для лікування інфекції, спричиненої ВГС, без субтипуювання генотипу в деяких регіонах та країнах Африки на південь від Сахари.
- ² Дозування на основі популяційних досліджень із фармакокінетичним моделюванням
- ³ Доступний у формі таблеток (КПФД) 100/40 мг та пелет або гранул 50/20 мг для перорального застосування, залежно від інформації про препарат, затвердженій на місцевому рівні

Загальна інформація

Короткі пероральні схеми ПППД, що забезпечують одужання, змінили лікування інфекції, спричиненої ВГС, у дорослих, які несуть найбільший тягар захворюваності та смертності. Такого результату було досягнуто завдяки високій ефективності та мінімальній кількості побічних ефектів при застосуванні коротких курсів лікування у порівнянні з попередньою епохою застосування схем на основі інтерферону. Донедавна лікуванню інфекції, спричиненої ВГС, у дітей та підлітків приділяли менше уваги, та жодна зі схем на основі ПППД не була схвалена для застосування у дітей (67, 68).

За оцінками, у 2018 р. 3,26 мільйона (95%, інтервал невизначеності 2,07–3,90) дітей і підлітків віком 0–18 років жили з хронічною інфекцією, спричиненою ВГС (69). Основним шляхом інфікування ВГС у дітей є передача від матері до дитини. Діти старшого віку і підлітки можуть інфікуватися через небезпечні ін'єкції та недостатні заходи з профілактики інфекцій та інфекційного контролю, особливо в КНСРД (69, 70). Незалежно від віку, у більшості дітей із інфекцією, спричиненою ВГС, захворювання печінки протікає безсимптомно або з мінімальними симптомами, а цироз, ГЦК або позапечінкові прояви виникають рідко. Проте останні дані свідчать про те, що у людей, які зазнали перинатального впливу, цироз розвивався в більш ранньому віці (71). Інфекція, спричинена ВГС, може також погіршити загальний стан здоров'я та якість життя підлітків (72, 73). Тому рання діагностика та лікування інфекції у дітей відіграє ключову роль у запобіганні тривалій захворюваності (74).

До схвалення регуляторними органами застосування ПППД у дітей стандартом лікування підлітків і дітей, інфікованих ВГС, була двокомпонентна терапія пегільованим інтерфероном альфа та рибавірином протягом 24 тижнів для лікування інфекцій, спричинених вірусом генотипів 2 і 3, та 48 тижнів для лікування інфекцій, спричинених вірусом генотипів 1 і 4 (75–83). Таке поєднання дозволяло досягти СВВ приблизно у 52% випадків інфекції, спричиненої ВГС генотипів 1 і 4, та 89% випадків інфекції, спричиненої ВГС генотипів 2 і 3 (75, 76, 78, 80), але його застосування було пов'язане з суттєвими побічними ефектами. На момент виходу настанов ВООЗ щодо ВГС від 2018 р. жоден із рекомендованих пангенотипних ПППД для дорослих (софосбувір/даклатасвір, софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір) не був схвалений для застосування у підлітків або дітей. Тому ВООЗ рекомендувала використовувати дві непангенотипні схеми ПППД (софосбувір/ледіпасвір та софосбувір/рибавірин), які отримали регуляторне схвалення FDA та ЕМА для застосування у підлітків (віком ≥ 12 років) (84, 85), але відкладати лікування інфекції у дітей віком до 12 років до того часу, поки схеми ПППД не стануть доступними для молодших вікових груп (73, 86).

З 2018 р. високий рівень кліренсу ВГС, що спостерігався у дорослих при застосуванні різних пангенотипних схем ПППД, був відтворений серед підлітків і дітей. У результаті їх застосування було схвалене ключовими регуляторними органами – FDA та ЕМА. У 2020 та 2021 рр. для застосування серед підлітків були схвалені такі пангенотипні схеми лікування: глекапревір/пібрентасвір, софосбувір/велпатасвір та софосбувір/велпатасвір/воксилапревір. Для застосування у дітей віком від трьох років і старше у 2019 р. було схвалено софосбувір/ледіпасвір, у 2021 р. – глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір. Хоча схема софосбувір/даклатасвір є найдоступнішою та найдешевшою пангенотипною схемою

ПППД у КНСРД, а її безпечність та ефективність для дітей і підлітків підтверджена даними декількох спостережних досліджень (87, 88), ця комбінація ПППД не була схвалена регуляторними органами, оскільки компанії-виробники оригінальних препаратів більше не співпрацюють (89). Узгодження рекомендованих ВООЗ схем ПППД для дорослих, підлітків і дітей спростить закупівлі, сприятиме доступу до лікування дітей у КНСРД та допоможе підтримати глобальні зусилля з ліквідації ВГС.

Резюме доказів щодо лікування підлітків і дітей (веб-додаток С)

На замовлення ВООЗ було проведено систематичний огляд та мета-аналіз щодо ефективності та безпечності застосування основних схем ПППД для підлітків (12–18 років), дітей старшого віку (6–11 років) і дітей молодшого віку (3–5 років) із хронічною інфекцією, спричиненою ВГС, на основі тих самих вікових груп, що використовувалися у випробуваннях для схвалення регуляторними органами. Було виявлено 49 досліджень (3 РКВ, 28 випробувань, які не є РКВ, і 18 спостережних досліджень). Разом за їх результатами були отримані дані про досвід лікування 1 891 підлітка (35 досліджуваних груп), 472 дітей старшого віку (13 досліджуваних груп) та 167 дітей молодшого віку (7 досліджуваних груп). Плацебо-контрольовані РКВ не проводилися, а висновки ґрунтувалися на узагальнених оцінках частоти одужання (СВВ) за схемами лікування у трьох вікових групах. Однак вони вважалися інформативними, оскільки за відсутності лікування спонтанний кліренс вірусу трапляється рідко. Дані про серйозні несприятливі події та припинення лікування вважалися більш інформативними, ніж дані лише про несприятливі події, через відсутність групи порівняння. Більшість учасників не мали цирозу печінки (1 786, 70,6%), раніше не отримували лікування (1 825, 72,1%) та мали інфекцію, спричинену вірусом не 3 генотипу (1 453, 57,4%).

Загалом частота СВВ через 12 тижнів після закінчення лікування (СВВ12) була високою ($\geq 95\%$) в усіх вікових групах як при застосуванні ключових пангенотипних схем ПППД, так і при застосуванні софосбувіру/ледіпасвіру. Частота виникнення будь-яких несприятливих подій була вищою серед дітей віком 3–5 років (72%), ніж серед дітей віком 6–11 років (53%) або підлітків (50%), але серйозні несприятливі події та випадки припинення лікування були нечастими ($< 1\%$), за винятком дітей молодшого віку (6,6%) через низьку смакову прийнятність пероральної лікарської форми софосбувіру/велпатасвіру у цій групі. Менше ніж у половині досліджень (22/49 (44,9%)) було надано інформацію про супутні захворювання. У дев'яти дослідженнях брали участь 15 осіб із цирозом печінки, у 21 дослідженні – 304 особи, які мали досвід лікування, у восьми дослідженнях – 157 осіб із інфекцією, спричиненою вірусом 3 генотипу. Відсутні повідомлення про дослідження застосування софосбувіру/даклатасвіру у дітей та підлітків із країн Африки на південь від Сахари, де в деяких регіонах ендемічними є ВГС інших підтипів генотипу 4, ніж A/D, а також ВГС інших генотипів (у тому числі 1 і 3), які часто містять заміни в ділянках, що кодують NS5A, пов'язані зі стійкістю до препаратів. Це може призвести до вищої частоти неефективності лікування софосбувіром/даклатасвіром.

Частота СВВ після лікування становила $\geq 95\%$ в усіх вікових групах та при застосуванні основних пангенотипних схем ПППД.

Усі дослідження, окрім двох, були класифіковані як такі, що мають низький ризик упередженості.

Підлітки (12–17 років)

З 1 891 підлітка, включених до 35 досліджуваних груп, 183 отримували софосбувір/даклатасвір (більшість протягом 12 тижнів), 102 – софосбувір/велпатасвір (12 тижнів), 47 – глекапревір/пібрентасвір (44 – протягом восьми тижнів, троє – протягом 16 тижнів), 1 686 – софосбувір/ледіпасвір (12 тижнів). Жоден із пацієнтів не мав цирозу; 1 167

(52%) пацієнтів мали інфекцію, спричинену вірусом не 3 генотипу, 274 (14%) пацієнти мали досвід лікування.

СВВ12: Загалом частота СВВ12 становила 99% (95% ДІ: 98–100) серед 1 891 підлітка з хорошою переносимістю та мінімальною неоднорідністю. Частота СВВ12 становила 99% (96–100) для софосбувіру/даклатасвіру, 95% (90–99) для софосбувіру/велпатасвіру, 98% (91–100) для глекапревіру/пібрентасвіру та 99% (98–100) для софосбувіру/ледіпасвіру.

Несприятливі події та припинення лікування: У рамках досліджень, у яких було повідомлено про несприятливі події, 318 (50%) підлітків мали щонайменше одну несприятливу подію, але тільки шість із них були визнані серйозними несприятливими подіями. Лише 10 підлітків (0,5%) припинили лікування.

Сила доказів: висока для софосбувіру/даклатасвіру, помірна для глекапревіру/пібрентасвіру та софосбувіру/ледіпасвіру і низька для софосбувіру/велпатасвіру. Сила доказів була знижена переважно через неузгодженість і неточність.

Діти старшого віку (6–11 років)

З 472 дітей старшого віку, включених до 13 досліджуваних груп, 73 отримували софосбувір/велпатасвір (12 тижнів), 56 – глекапревір/пібрентасвір (8, 12 або 16 тижнів), 34 – софосбувір/даклатасвір (12 тижнів) і 178 – софосбувір/ледіпасвір протягом 12 тижнів. Усі учасники, окрім трьох, не мали цирозу печінки; усі, окрім семи, раніше не отримували лікування; більшість були інфіковані ВГС не 3 генотипу.

СВВ12: Загалом частота СВВ12 становила 99% (95% ДІ: 97–100%) з мінімальною неоднорідністю. Частота СВВ12 становила 100% (94–100) для софосбувіру/даклатасвіру, 93% (86–98) для софосбувіру/велпатасвіру, 96% (90–100) для глекапревіру/пібрентасвіру та 100% (97–100) для софосбувіру/ледіпасвіру.

Несприятливі події та припинення лікування: У рамках досліджень, у яких було повідомлено про несприятливі події, 226 (53%) дітей мали щонайменше одну несприятливу подію, але жодна з них не була оцінена як серйозна. Четверо з 490 дітей (1%) припинили лікування; у трьох дітей припинення лікування було пов'язане з несприятливими подіями (слухові галюцинації, висипання, пов'язане з прийомом препаратів, головний біль).

Сила доказів: помірна для софосбувіру/даклатасвіру, глекапревіру/пібрентасвіру та софосбувіру/ледіпасвіру; і дуже низька для всіх інших оцінених схем лікування ПППД, переважно через неузгодженість і неточність даних.

Діти молодшого віку (3–5 років)

Зі 167 дітей молодшого віку, включених до семи досліджуваних груп, 41 дитина отримувала софосбувір/велпатасвір (12 тижнів), 25 – глекапревір/пібрентасвір (8 або 12 тижнів), 56 – інші схеми лікування. Усі пацієнти, крім одного, не мали цирозу печінки та раніше не отримували лікування. СВВ12: Загалом 95% (95% ДІ: 89–99) пацієнтів досягли СВВ12; докази неоднорідності відсутні. Частота СВВ12 становила 83% (70–93) для софосбувіру/велпатасвіру, 92% (77–100) (але 96% (80–99) за даними частини 2 дослідження DORA) для глекапревіру/пібрентасвіру та 99% (93–100) для софосбувіру/ледіпасвіру. Дані досліджень щодо софосбувіру/даклатасвіру відсутні. Нижча частота СВВ12 у пацієнтів, які отримували софосбувір/велпатасвір, була зумовлена сімома випадками припинення лікування (а не вірусологічною неефективністю лікування) через труднощі з прийомом препаратів для перорального застосування.

Несприятливі події та припинення лікування: У рамках досліджень, у яких було повідомлено про несприятливі події, 92 (72%) пацієнти мали щонайменше одну несприятливу подію; найпоширенішими несприятливими подіями були блювання (21%), кашель (14%) та діарея (9%). Випадки припинення лікування були нечастими, але їх кількість була вищою (6,6%) у групах, що отримували софосбувір/велпатасвір, через відносну смакову неприйнятність пероральної форми препаратів.

Сила доказів: помірна для софосбувіру/ледіпасвіру; дуже низька для всіх інших ПППД (софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір). Дані щодо софосбувіру/даклатасвіру відсутні.

Досліджень, у яких було повідомлено результати залежно від наявності цирозу, генотипу вірусу та наявності досвіду лікування, недостатньо. Лише в трьох дослідженнях було повідомлено про коінфекцію ВІЛ в учасників. У дослідженнях брали участь п'ять учасників із коінфекцією ВІЛ, троє з яких отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром; усі вони досягли СВВ12 (90-92). Загалом, невелика кількість дітей, інфікованих ВГС, означає, що аналіз підгруп буде обмеженим.

Оцінювання якості життя

Дані трьох досліджень вказують на те, що інфекція, спричинена ВГС, у дітей згубно впливає на якість життя, призводячи до збільшення рівня стресу в опікунів, навантаження на сімейну систему та погіршення стану здоров'я, включно з погіршенням психосоціального та когнітивного функціонування (93-95). У трьох інших дослідженнях вивчали вплив лікування ПППД на якість життя дітей і підлітків. За їх результатами було виявлено покращення оцінок якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, після досягнення СВВ12 (90, 96, 97).

Фармакокінетичні (ФК) дані, що свідчать на користь застосування 200/30 мг софосбувіру/даклатасвіру у дітей віком < 12 років (101)

Софосбувір/даклатасвір (400 мг/60 мг) – рекомендована пангенотипна схема лікування ПППД для дорослих та підлітків у багатьох КНСРД, оскільки вона є високоефективною та широкодоступною у формі недорогих генеричних препаратів. Однак прямі дані досліджень щодо її ефективності та безпечності для дітей віком від трьох до п'яти років відсутні. Визнано, що використання доступних лікарських форм даклатасвіру для дорослих (60 мг і 30 мг) разом зі схваленими дозами софосбувіру для дітей (200 мг і 150 мг) буде ефективним способом розширення глобального доступу до лікування інфекції, спричиненої ВГС, для дітей.

Використання екстраполяції для підтримки розробки препаратів для дітей є усталеною практикою в процесі отримання дозволів регуляторних органів (98), згідно з якою дані про ефективність, безпечність та ФК дані стосовно дітей раннього віку екстраполюються з відповідних досліджень щодо дорослих, підлітків або дітей старшого віку. Це стосується випадків, коли очікується, що перебіг захворювання або стану та відповідь на лікування у дітей і дорослих будуть подібними. Моделювання та імітація є важливим кроком у визначенні правильної дози, яка має бути підтверджена в рамках цільового ФК дослідження. Екстраполяція конкретно згадується в настановах FDA як належна практика при розробці ПППД для дітей (67). ФК дані були використані для доповнення наявних клінічних даних щодо частоти СВВ у дітей старшого віку, але вони не змінили оцінки якості.

Для прогнозування експозиції даклатасвіру у дітей віком до 12 років та з масою тіла від 10 до < 35 кг, а також для визначення найнижчої маси тіла, при якій можливе лікування дітей із застосуванням відповідних доз, було проведено ФК аналіз із застосуванням наявних дозувань даклатасвіру для дорослих 60 мг і 30 мг. Для розробки моделі були використані дані про концентрацію даклатасвіру у 17 підлітків, інфікованих ВГС, які отримували софосбувір/даклатасвір (400 мг/60 мг один раз на добу) та брали участь у ФК дослідженні в Єгипті (99 100). ФК параметри були оцінені за допомогою популяційного підходу. У Монте-Карло було проведено імітацію для віртуальних дітей із масою тіла від 10 до < 35 кг, які отримували 60 або 30 мг препарату один раз на добу, та експозиції даклатасвіру було порівняно з діапазонами концентрації, які спостерігалися у дорослих. Згідно з результатами прогнозування, прийом 30 мг даклатасвіру один раз на добу забезпечує ефективну та безпечну експозицію для дітей із масою тіла від 14 (і навіть від 10) до < 35 кг (101). У двох додаткових дослідженнях було проведено оцінювання ФК софосбувіру у дітей у порівнянні з дорослими,

щоб визначити належне дозування для дітей. В одному з досліджень було проведено оцінювання ФК 200 мг софосбувіру та 200 мг/45 мг софосбувіру/ледіпасвіру у дітей віком від 6 до < 12 років із масою тіла ≥ 17 та < 45 кг (86). Площа під кривою (AUC) та максимальна концентрація (C_{max}) софосбувіру і GS-331007 у дітей віком від 6 до < 12 років були в межах попередньо визначених меж ФК еквівалентності 50–200%. У подальшому відкритому дослідженні використання софосбувіру/рибавіріну у дітей віком 3–< 12 років застосовували софосбувір у дозах 200 мг (6–< 12 років), 200 мг (3–< 6 років та ≥ 17 кг) та 150 мг (3–< 6 років та < 17 кг) (102). Загалом експозиції були порівнянними з експозиціями, що спостерігалися у дорослих (103), але C_{max} була вищою (104).

Загалом, дані свідчать про прийнятність використання наявної дози софосбувіру/даклатавіру для дорослих (400 мг/60 мг) для дітей із масою тіла до 25 кг та половини дози (200 мг/30 мг) для дітей із масою тіла 14–25 кг, а потенційно – навіть від 10 кг. Наразі в Єгипті та Камбоджі заплановано два дослідження ефективності, безпечності та ФК софосбувіру/даклатавіру для дітей віком до 12 років для валідації оптимального дозування у цільовій групі населення дитячого віку, що стане основою для схвалення регуляторними органами та прийняття застосування препарату в країнах.

Обґрунтування рекомендацій

Співвідношення користі та шкоди

Лікувати всіх підлітків і дітей віком ≥ 3 років із хронічною інфекцією, спричиненою ВГС

Група з розробки настанов надала сильну рекомендацію щодо лікування всіх підлітків і дітей віком 6–11 років із хронічною інфекцією, спричиненою ВГС, незалежно від стадії захворювання, на основі доказів високої/помірної якості, та умовну рекомендацію щодо лікування дітей віком 3–5 років на основі доказів помірної/дуже низької якості щодо дітей молодшого віку, з таких причин:

1. **Користь раннього лікування пацієнтів дитячого і підліткового віку** включає можливість досягти одужання до початку прогресування захворювання, та таким чином запобігти ураженню печінки та позапечінковим проявам, пов'язаним із інфекцією, спричиненою ВГС. Загальне зниження рівня передавання завдяки лікуванню дозволить зменшити превалентність та інцидентність серед дітей і підлітків та досягти покоління, вільного від інфекції, спричиненої ВГС. Хоча захворювання печінки на пізній стадії у дітей та підлітків зустрічаються рідко, фіброз печінки прогресує з часом і може призвести до ускладнень у пізньому підлітковому та/або ранньому дорослому віці. Інша потенційна користь раннього лікування включає уникнення стигматизації інфікованих дітей та запобігання передаванню інфекції іншим, особливо серед підлітків, які практикують ризиковані моделі поведінки. Лікування також знижує рівень нейрокогнітивної дисфункції, яка впливає на успішність у школі та якість життя.

2. **Лікування дітей та підлітків (3–17 років), інфікованих ВГС, є високоефективним та безпечним:** частота СВВ12 у всіх вікових групах при застосуванні ключових пангенотипних схем ПППД, уже рекомендованих для дорослих (софосбувір/даклатавір, глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір), становить $\geq 95\%$. Цей висновок ґрунтується на доказах високої, помірної і низької якості відповідно щодо лікування підлітків і дітей старшого віку та доказах дуже низької якості щодо всіх схем лікування для дітей молодшого віку.

3. **Серйозні несприятливі події та випадки припинення лікування були нечастими.** Хоча частота виникнення будь-яких несприятливих подій була вищою серед молодших вікових груп (72% серед дітей віком 3–5 років, 53% серед дітей віком 6–11 років та 50% серед підлітків), серйозні несприятливі події та випадки припинення лікування були нечастими. Таким чином, співвідношення користь/шкода є дуже високим у підлітків і дітей старшого віку, але може бути нижчим у дітей молодшого віку, оскільки серед них виникало

більше проблем із припиненням лікування через низьку смакову прийнятність деяких схем та побічні ефекти.

Лікувати підлітків (12–17 років) та дітей старшого віку (6–11 років) (із масою тіла щонайменше 35 кг) софосбувіром/велпатасвіром, глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/даклатасвіром (веб-додаток В).

Група з розробки настанов рекомендувала пропонувати усім підліткам та дітям старшого віку із хронічною інфекцією, спричиненою ВГС, лікування за сучасними пангенотипними схемами ПППД, схваленими FDA та ЕМА, софосбувір/велпатасвір і глекапревір/пібрентасвір, а також за схемою софосбувір/даклатасвір, яка раніше була рекомендована для дорослих, з огляду на такі міркування:

1. Прямі дані систематичного огляду та мета-аналізу щодо застосування таких схем лікування ПППД у 1 891 підлітка (12–18 років) у 35 дослідженнях та 472 дітей старшого віку (6–11 років) у 13 дослідженнях підтвердили високу ефективність, безпечність і переносимість, як і непрямі дані досліджень щодо лікування дорослих із застосуванням усіх схем ПППД.

2. Дані ФК моделювання свідчать про можливість застосування наявної дози софосбувіру/даклатасвіру (400 мг/60 мг) для дорослих для дітей із масою тіла щонайменше 25 кг.

3. Ця нова рекомендація передбачає заміну рибавіріну, застосування якого вимагає гематологічного моніторингу, на софосбувір у лікуванні підлітків. Крім того, рибавірін має тератогенний ефект і протипоказаний при вагітності. Це особливо релевантно, оскільки вагітність у підлітків частіше буває незапланованою.

4. Дані щодо лікування пацієнтів із цирозом залишаються обмеженими, але рекомендації включають пацієнтів із компенсованим цирозом. Для людей із досвідом лікування та компенсованим цирозом рекомендоване лікування протягом 24 тижнів.

Лікувати дітей віком 3–5 років

У настановах щодо ВГС від 2018 р. рекомендовано відкладати лікування дітей молодшого віку до досягнення ними 12-річного віку або до моменту схвалення схем ПППД для дітей віком до 12 років. Ця рекомендація ґрунтується здебільшого на низькій частоті виникнення захворювань печінки, пов'язаних із інфекцією, спричиненою ВГС, у дитячому віці та значних побічних ефектах інтерферону альфа, деякі з яких є незворотними (79, 80, 105-109), а також на загальній низькій ефективності, довгій тривалості лікування (6–12 місяців), незручному способі введення (ін'єкція) та великих витратах. Було рекомендовано більше не використовувати схеми на основі інтерферону ні для підлітків, ні для дітей.

Група з розробки настанов визнала, що переваги лікування ПППД (софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір, софосбувір/даклатасвір), імовірно, переважають переваги відкладання лікування навіть у дітей віком до шести років, які мають низький ризик розвитку захворювання печінки пізніх стадій (110, 111). Умовну рекомендацію розпочинати лікування ПППД у дітей віком 3–5 років було надано з огляду на такі міркування:

1. Короткі пероральні пангенотипні схеми лікування ПППД, що забезпечують одужання (софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір), а також схема софосбувір/ледіпасвір тепер мають схвалення регуляторних органів для застосування у дітей віком до трьох років.

2. Висока ефективність і відсутність серйозних проблем із безпечністю цих схем були підтверджені: софосбувіру/велпатасвіру і глекапревіру/пібрентасвіру – на основі даних прямих досліджень, софосбувіру/даклатасвіру – на основі екстраполяції з досліджень, проведених серед підлітків і дітей старшого віку.

3. Загалом, дані свідчать про можливу прийнятність використання наявної дози софосбувіру/даклатасвіру для дорослих (400 мг/60 мг) для дітей із масою тіла до 25 кг та половини дози (200 мг/30 мг) для дітей із масою тіла 14–25 кг, а потенційно – навіть від 10 кг.

4. Що стосується софосбувіру/даклатасвіру, моделювання на основі ФК даних щодо підлітків показало, що половину дози для дорослих (тобто 200 мг/30 мг) можна

використовувати для дітей із масою тіла 14–25 кг, а потенційно – навіть від 10 кг. Як зазначалося вище, використання екстраполяції для підтримки розробки препаратів для дітей є усталеною практикою в процесі отримання дозволів регуляторних органів (98, 112), згідно з якою дані про ефективність, безпечність та ФК дані стосовно дітей раннього віку можна екстраполювати з відповідних досліджень щодо дорослих, підлітків або дітей старшого віку. Екстраполяцію можна використовувати у випадках, коли очікується, що перебіг захворювання або стану та відповідь на лікування у дітей і дорослих будуть подібними, а результати прогнозування вказують на надійний прогноз про те, що експозиція препарату у дітей, яка відповідає безпечній та ефективній експозиції у дорослих, призведе до успішного лікування. Ця ситуація відповідає всім ключовим умовам, які підтримують екстраполяцію ефективності, що спостерігається у дорослих, які отримують софосбувір/даклатасвір. Щоб підтвердити, що запропонована доза забезпечує експозицію, подібну до тієї, яка продемонструвала безпечність та ефективність у дорослих пацієнтів, буде проведено дослідження ФК/ефективності та безпечності для дітей.

Цінності, вподобання та прийнятність (веб-додаток D)

За даними оцінювання Групи з розробки настанов, з огляду на виражену перевагу користі над шкодою, рекомендації не є чутливими до вподобань.

Онлайн-опитування було розповсюджене в серпні-вересні 2021 р. серед глобальних, регіональних та національних мереж педіатрів, які лікують дітей і підлітків, інфікованих ВГС. В опитуванні оцінювалися вподобання і прийнятність у питаннях, яких дітей лікувати, яким дітям надавати пріоритет у лікуванні, та які схеми ПППД використовувати. Мережі включали: Мережу здоров'я дітей PENTA та Федерацію міжнародних товариств дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (FISPGHAN) і відповідні організації на регіональному рівні – Азійське і Пантихоокеанське товариство (APPSPGHAN); Асоціацію дитячої гастроентерології та нутриціології країн Співдружності (CAPGAN); Європейське товариство (ESPGHAN); Латиноамериканське товариство (LASPGHAN); Північноамериканське товариство (NASPGHAN); та Панарабське товариство (PASPGHAN). Респондентами стали 142 медичні працівники, 94 з яких лікували дітей і підлітків, інфікованих ВГС, протягом попередніх трьох років. Серед респондентів були представлені фахівці з усіх географічних регіонів ВООЗ; найбільша частка респондентів була із західної частини Тихого океану (43%) та Америки (19%). Опитати кінцевих користувачів, таких як батьки, опікуни або самі діти, було неможливо, оскільки рутинні тестування та виявлення випадків серед дітей все ще дуже обмежені, тому більшість батьків не знають, що їхня дитина інфікована. Ще менше людей мають досвід лікування своєї дитини.

Вподобання щодо лікування різних вікових груп: Більшість (94%) респондентів повідомили про сильну підтримку лікування (визначену як дуже ймовірна або ймовірна) підлітків (віком 12–17 років), 81% висловили підтримку лікування дітей віком 6–11 років; але дещо менше (60%) респондентів підтримали лікування дітей віком 3–5 років. Найпоширенішими причинами відсутності підтримки лікування молодших вікових груп були: ймовірність спонтанного кліренсу вірусу (27%), повільніше прогресування захворювання та безсимптомний перебіг захворювання в ранньому дитинстві (24%), обмеженість даних клінічних випробувань (15%), відсутність схвалення та реєстрації препаратів для схем лікування ПППД для молодших вікових груп у країні (22%), а також

труднощі з введенням препаратів дітям молодшого віку (12%). Більшість респондентів (59%) підтримали включення рекомендацій щодо лікування дітей віком від 3 років і старше до настанов. Ще 15% респондентів підтримали включення рекомендацій щодо лікування лише для дітей старшого віку (≥ 6 років) та підлітків, а 22% підтримали лікування лише для підлітків.

Вподобання щодо вибору схеми: Серед 82 медичних працівників, які повідомили про нещодавній досвід лікування, найчастіше використовуваними та найбільш пріоритетними схемами ПППД у всіх вікових групах були: софосбувір/ледіпасвір (52% для підлітків і 28%

для дітей старшого віку); софосбувір/велпатасвір (32% для підлітків і 20% для дітей старшого віку); та глекапревір/пібрентасвір (23% для підлітків і 10% для дітей старшого віку). Головною причиною їх використання 95% респондентів назвали доступність препаратів, оскільки це були найбільш широко доступні схеми лікування в закладах, де працювали респонденти. Інші причини включали: належні дані щодо безпечності (95%), настанови професійних товариств із рекомендаціями щодо їх використання (88%), придатність схеми для лікування інфекцій, спричинених генотипами ВГС, поширеними у країні (у тому числі пангенотипних схем) (84%) та високу ефективність (72%).

Хоча опитування кінцевих споживачів, тобто батьків або дітей/підлітків, інфікованих ВГС, замовлено не було, результати попередніх опитувань показали, що короткі (8–12 тижнів) пероральні схеми ПППД, що забезпечують одужання, є дуже прийнятними для підлітків і дітей, а також їхніх батьків або опікунів (96) через високу ймовірність одужання та мінімальну кількість несприятливих подій у порівнянні з ін'єкціями інтерферону. Одужання дозволить підліткам та дітям жити без стигматизованої в суспільстві інфекції. Визнано, що у деяких дітей молодшого віку можуть виникати проблеми зі смаковою прийнятністю, особливо якщо препарати доступні лише у формі таблеток, як софосбувір/даклатасвір.

Справедливість

Схвалення ПППД для застосування у підлітків і дітей молодшого віку надасть суттєву можливість розширити доступ до лікування та одужання для вразливої групи, яка отримає користь від раннього лікування. За оцінками, 3,26 мільйона дітей у світі живуть із хронічною інфекцією, спричиненою ВГС, тому ліквідації ВГС на національному рівні не буде досягнуто, якщо діти і підлітки також не проходитимуть тестування і не отримуватимуть лікування (113). Необхідно забезпечити справедливий доступ до рекомендованих ПППД для всіх дітей і підлітків, інфікованих ВГС, у тому числі підлітків із стигматизованих груп населення, таких як люди, які вживають наркотики ін'єкційно, та чоловіки, які практикують секс із чоловіками.

Ліквідації ВГС на національному рівні не буде досягнуто, якщо діти і підлітки також не проходитимуть тестування і не отримуватимуть лікування.

Можливість реалізації

У рамках систематичного огляду було повідомлено про досвід лікування 2 906 підлітків і дітей (2 228 підлітків (12–18 років), 472 дітей старшого віку (6–11 років), 167 дітей молодшого віку (3–5 років)) із застосуванням широкого спектру схем ПППД, у тому числі софосбувіру/велпатасвіру, софосбувіру/даклатасвіру, глекапревіру/пібрентасвіру та софосбувіру/ледіпасвіру. Загалом, ефективність лікування була високою, та не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів. Два оригінальні препарати – софосбувір/велпатасвір та глекапревір/пібрентасвір – отримали регуляторне схвалення для застосування у дітей віком від трьох років у 2021 р. Що стосується софосбувіру/даклатасвіру, результати ФК моделювання свідчать про те, що наявна доза для дорослих 400 мг/60 мг для дітей із масою тіла щонайменше 25 кг та половина дози (200 мг/30 мг) для дітей із масою тіла 14–25 кг забезпечує безпечну та ефективну експозицію для лікування інфекцій, спричинених генотипами ВГС, про які найчастіше повідомляють у всьому світі, але дані щодо таких генотипів, як 4г, поширений у деяких країнах на південь від Сахари, є непевними (43, 54). Нещодавні повідомлення про розширення тестування та лікування серед дітей і підлітків шкільного віку на національному рівні в Єгипті продемонстрували можливість реалізації та прийнятність виявлення випадків і лікування серед дітей та їхніх опікунів (114).

• **Надання допомоги та лікування неспеціалістами:** Педіатри, які не є спеціалістами, можуть лікувати дітей і підлітків, інфікованих ВГС. Однак, незважаючи на те,

що інфіковані ВГС діти та підлітки, які отримували ПППД, а також діти та підлітки з цирозом рідко зустрічаються в клінічній практиці, такі випадки може бути найбільш доцільно лікувати під наглядом педіатра-спеціаліста. Даних щодо цього питання небагато.

- **Препарати для дітей молодшого віку:** Поточні варіанти включають оригінальні препарати глекапревіру/пібрентасвіру (пелети) та софосбувіру/велпатасвіру (гранули) або наявні таблетки для дорослих 30 мг даклатасвіру та 200 мг софосбувіру.

- **Надання послуг підліткам:**

- **Дружній до підлітка підхід до надання послуг:** Надання послуг підліткам вимагає застосування орієнтованих на підлітків і дружніх до них підходів. ВООЗ розробила стандарти надання якісних послуг для підлітків (116). Залучення підлітків до тестування на вірусні гепатити та ВІЛ у закладах охорони здоров'я або в громаді має ґрунтуватися на принципах, дружніх до підлітка, щоб забезпечити задоволення і психологічних, і медичних потреб. Послуги мають бути зручними та доступними, без фінансових бар'єрів, із гнучким графіком роботи та/або з можливістю прийому без запису або в день запису. Окремі години та спеціальні заходи для підлітків можуть допомогти подолати занепокоєння, що родичі або сусіди побачать, як вони відвідують служби, пов'язані з вірусними гепатитами/ВІЛ.

- **Вразливі підлітки:** Особливу увагу слід приділяти особливо вразливим підліткам, які мають підвищений ризик інфікування та поганий доступ до послуг. До них належать бездомні, підлітки, які живуть на вулиці, сироти, хлопці, які практикують секс із чоловіками, підлітки, які вживають наркотики ін'єкційно, мають кілька сексуальних партнерів одночасно, а також підлітки, які піддаються сексуальній експлуатації або торгівлі людьми (25). Спеціальні кампанії, використання соціальних мереж або інших інтернет-підходів, а також залучення підлітків до визначення належних формулювань можуть допомогти охопити цю групу послугами у деяких умовах.

- **Вік згоди:** Високий вік згоди може стати перешкодою для доступу підлітків до тестування на ВІЛ та вірусні гепатити (117). Вік згоди на тестування на ВІЛ у різних країнах відрізняється. Служби тестування повинні знати закони і політики, що регулюють вік згоди, і розробляти відповідні процедури на основі такої нормативно-правової бази, щоб забезпечити доступ дітей і підлітків до тестування. ВООЗ також рекомендує якомога більше залучати самих дітей і підлітків до ухвалення рішення про тестування (117). Країни повинні переглянути свою політику щодо віку згоди відповідно до найкращих практик в інтересах підлітків і з урахуванням неоднорідності та різного рівня зрілості підлітків.

- **Розкриття статусу:** Підлітки можуть особливо потребувати підтримки в ухваленні рішення щодо того, коли і кому розповісти про свій позитивний статус (117). У відповідних випадках і лише з конкретного дозволу підлітка медичному персоналу слід заручитися підтримкою дорослих: членів сім'ї, вчителів та інших членів громади. Підліткам слід проводити консультації щодо потенційної користі та ризиків розкриття їхнього ВІЛ- або ВГС-статусу іншим особам, а також розширювати їхні можливості та надавати підтримку в ухваленні рішення щодо того, чи варто, коли, як і кому розкривати свій статус.

Прогалини у дослідженнях

Дослідження особливо необхідні в таких сферах:

- Пряме оцінювання застосування софосбувіру/даклатасвіру для дітей віком 3–5 років і 6–11 років та з масою тіла < 25 кг у розрізі СВВ12, несприятливих подій, переносимості та ФК. Також необхідно визначити ефективність софосбувіру/даклатасвіру в регіонах, де поширені генотипи вірусу, у тому числі генотипи 1, 3 і 4 інших підтипів, ніж A/D, з характерними замінами, пов'язаними зі стійкістю до препаратів, які підвищують частоту неефективності лікування за цією схемою. Крім того, ФК дані щодо софосбувіру/даклатасвіру були змодельовані лише проти дикого типу вірусу, а дозозалежна ефективність проти варіантів генотипів 1, 3 та 4 інших підтипів, ніж A/D, у дітей є невизначеною.

- Для прогнозування потреб у закупівлях потрібні дані серологічних досліджень у

країнах для надання оновлених оцінок превалентності та тягаря інфекції серед підлітків і дітей.

- Дослідження реалізації оптимальних підходів до тестування, виявлення випадків та доведення до отримання медичної допомоги дітей і підлітків у різних умовах.

- Дослідження з подальшим спостереженням для вивчення впливу лікування ПППД на ріст, когнітивні функції, здобуття освіти та якість життя дітей і підлітків.

- Когортні дослідження результатів лікування ПППД у дітей та підлітків із цирозом, попереднім досвідом лікування, інфекцією, спричиненою вірусом генотипу 3, коінфекцією ВІЛ та нирковою недостатністю.

Доступні наразі пангенотипні ПППД для лікування людей із компенсованим цирозом печінки, інфікованих ВГС

ВСТАВКА 4.2 Резюме доказів щодо застосування пангенотипних схем ПППД для дорослих, наведених у настановах щодо ВГС від 2018 р. (1)

Докази ефективності пангенотипних ПППД при інфекції, спричиненій ВГС

У рамках систематичного огляду, проведеного на замовлення ВООЗ, було виявлено 142 клінічні дослідження, в яких оцінювали безпечність та ефективність різних схем ПППД, схвалених FDA та ЕМА. Схеми включали софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір, софосбувір/даклатасвір, даклатасвір/асунапревір, елбасвір/гразопревір, ледіпасвір/софосбувір, паритапревір/ритонавір/омбітасвір/дасабувір, софосбувір/велпатасвір/воксилапревір, софосбувір/даклатасвір/рибавірин, софосбувір/рибавірин. Повне резюме доказів щодо кожної зі схем див. у веб-додатках до настанов 2018 р., а нижче наведено коротке резюме доказів.

Застосування пангенотипних схем ПППД для дорослих пацієнтів, інфікованих ВГС, без цирозу печінки

Софосбувір/велпатасвір

У об'єднаній групі пацієнтів, що раніше не проходили та проходили лікування, які отримували софосбувір/велпатасвір, сукупна частота СВВ при лікуванні інфекцій, спричинених усіма шістьма основними генотипами, перевищувала 96% (92–100%), за винятком генотипу 3 (частота СВВ: 89%, 85–93%).

Глекапревір/пібрентасвір

У об'єднаній групі пацієнтів, що раніше не проходили та проходили лікування, які отримували глекапревір/пібрентасвір, сукупна частота СВВ при лікуванні інфекцій, спричинених усіма шістьма основними генотипами вірусу, перевищувала 94% (89–100%). При лікуванні інфекції, спричиненої відносно рідкісним генотипом 5, два пацієнти досягли СВВ.

Софосбувір/даклатасвір

У об'єднаній групі пацієнтів, що раніше не проходили та проходили лікування, які отримували софосбувір/даклатасвір, сукупна частота СВВ при лікуванні інфекцій,

спричинених генотипами вірусу 1, 2, 3 і 4, перевищувала 92%. Дані спостережного дослідження (рукопис готується до друку, демонстраційний проєкт організації «Лікарі без кордонів» (MSF)) містять інформацію про генотипи 5 і 6, про які повідомляють рідше. Загалом вісім осіб із інфекцією, спричиненою вірусом генотипу 5, та 123 особи з інфекцією, спричиненою вірусом генотипу 6, отримували лікування софосбувіром/даклатасвіром протягом 12 тижнів. Частота СВВ становила 88% та 94% для генотипів 5 і 6 відповідно. Застосування пангенотипних схем ПППД для дорослих пацієнтів, інфікованих ВГС, із компенсованим цирозом

Софосбувір/велпатасвір

У об'єднаній групі пацієнтів, що раніше не проходили та проходили лікування, із цирозом, які отримували софосбувір/велпатасвір протягом 12 тижнів, сукупна частота СВВ при лікуванні інфекцій, спричинених генотипами вірусу 1, 2 і 4, становила 90%, 86% і 88% відповідно. Сукупна частота СВВ при лікуванні інфекції, спричиненої вірусом генотипу 3, становила 97% серед людей, які раніше не отримували лікування, і 90% серед людей, які мали досвід лікування. За даними додаткового дослідження (опублікованого після закінчення періоду включення в систематичний огляд) (108), частота СВВ при лікуванні інфекції, спричиненої як вірусом генотипу 5 (N=13), так і вірусом генотипу 6 (N=20), після 12 тижнів лікування становила 100%.

Глекапревір/пібрентасвір

У об'єднаній групі пацієнтів, що раніше не проходили та проходили лікування, із компенсованим цирозом, які отримували глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів, частота СВВ при лікуванні інфекцій, спричинених генотипами вірусу 1, 2, 3, 4 і 6, перевищувала 94%. Дві людини, які лікувалися від інфекції, спричиненої вірусом генотипу 5, досягли СВВ.

Софосбувір/даклатасвір

У об'єднаній групі пацієнтів, що раніше не проходили та проходили лікування, із компенсованим цирозом, які отримували софосбувір/даклатасвір протягом 12 тижнів, сукупна частота СВВ при лікуванні інфекцій, спричинених генотипами вірусу 1 і 2, перевищувала 93%. Частота СВВ при інфекції, спричиненій вірусом генотипу 3, була низькою – від 79% до 82%. Однак через 24 тижні лікування показники СВВ зростали до 90%. Дані спостережного дослідження (рукопис готується до друку, демонстраційний проєкт MSF) містять інформацію про вірус генотипів 5 і 6, а отримані в умовах реальної практики дані з Єгипту – про вірус генотипу 4 (118). Одна людина з цирозом та інфекцією, спричиненою вірусом генотипу 5, яка отримувала лікування софосбувіром/даклатасвіром протягом 12 тижнів, досягла СВВ. Серед 185 людей із цирозом та інфекцією, спричиненою вірусом генотипу 6, яка отримувала лікування софосбувіром/даклатасвіром протягом 12 тижнів, 92% досягли СВВ. У пацієнтів із цирозом та інфекцією, спричиненою вірусом генотипу 4, частота СВВ через 12 тижнів лікування перевищувала 98% (118).

Безпечність пангенотипних ПППД

При застосуванні схем лікування, розглянутих вище, частота припинення лікування через несприятливі події серед осіб без цирозу та з цирозом печінки була дуже низькою (< 1%). Подібні результати спостерігалися і серед осіб, які раніше не отримували лікування, і серед осіб, які мали досвід лікування.

Обґрунтування рекомендацій

Група з розробки настанов надала загальну рекомендацію використовувати пангенотипні схеми ПППД для лікування інфекції, спричиненої ВГС. Група визнала, що потенційна клінічна користь застосування пангенотипних схем подібна до користі застосування непангенотипних схем. Проте пангенотипні ПППД надають можливість спростити клінічний маршрут пацієнта, усуваючи необхідність у дорогому генотипуванні, а отже, спростити закупівлі і ланцюги постачання. Ці схеми пропонують суттєві можливості для сприяння розширенню лікування в усьому світі.

Група з розробки настанов визнала, що є країни, в яких пангенотипні препарати можуть бути ще не схвалені або не доступні. Крім того, є країни, де епідемія інфекції, спричиненої ВГС, майже повністю спричинена одним генотипом вірусу, та національні програми протидії гепатитам успішно використовують непангенотипні схеми ПППД, такі як софосбувір/ледіпасвір. У таких випадках і при лікуванні підлітків зберігається важлива роль непангенотипних ПППД, поки національні програми переходять на використання пангенотипних схем.

Коментар робочої групи Оскільки софосбувір-даклатасвір не сертифікований FDA для застосування у дітей, а ефективність в лікуванні варіантів 1, 3 та 4 генотипів вірусу, безпечність та переносимість даного препарату в дитячому віці потребує подальших досліджень. Робочою групою не рекомендовано включення даного препарату в Стандарт медичної допомоги « Вірусний гепатит С у дітей.

Список літератури

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

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. Paratheodoridis 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 virological 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. Eltreby 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. Degasperi 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, Sperl 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, Ongarello 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, Rebucci 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 treat- ment. *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 anti- bodies 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. Tuaillon 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 system- atic 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, Mbwanbo 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 fingerstick 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, Tomasiewicz 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, Voitot 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 Ledinghen 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 Ledinghen 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, Vongpunsawad 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, Hiing K, et al. Drug-drug interaction studies between hepatitis C virus antivirals sofosbuvir/velpatasvir and boosted and unboosted human immunode- ficiency 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 coin- fected 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. Sofos- buvir 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 pop- ulation from Singapore, Malaysia, Thailand, and Vietnam: results from a phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2017;66(Suppl.):586A.
 130. Schreiber J, McNally J, Chodavarapu K, Svarovskaia E, Moreno C. Treat- ment 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 pa- tients coinfectd 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. Glecap- revir-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. Glecap- revir/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. Gra- zoprevir-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 pa- tients 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: pre-liminary 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, Fornes 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 trans-plantation. *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 trans-plantation. *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 trans-plantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol* 2006;45:127–143.
 196. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan 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, Forns 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 Pharma- col* 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. In- creases 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 out- comes 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 unin- fected 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, Aql 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, Enoku 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 prescribing 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-analyses, 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, Vellozzi 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 sero-negative 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, Pouget 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 B, 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, Bruggman 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, Gschwandler 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, Gschwandler M, Asselah T, Bondin 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. Vroeling 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. 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, Elkhatab 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, Nakamuta 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/sofos- buvir (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, Koraishy 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. Beinhardt 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 hepa- titis 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 pa- tients 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 coinfectd 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 thalas- saemia patients. *Thalassemia Rep* 2018;8:7491.
 338. Zamani F, Ajdarkosh H, Safarnezhad-Tameshkel F, Azarkeivan A, Keyvani H, Naserifar F, et al. The effectiveness of sofosbuvir and dacla- tasvir 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. [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. Bethea 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 G, Klinker H, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection (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, Thurnheer 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, Goncales 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 compared with interferon 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 alpha. *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.

Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA:Recommendations for Testing and Treating Hepatitis C Virus Infection

1. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021. Published June 2016. Available at:
2. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. A national strategy for the elimination of hepatitis B and C: phase two report. Washington, DC: The National Academies Press. 2017. Available at: <https://doi.org/10.17226/24731>. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
4. US Centers for Disease Control and Prevention. Healthy People 2030, Infectious Disease. Available at: <https://health.gov/healthypeople/objectives-and-data/browse-objectives/infectious-disease>. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
5. US Department of Health and Human Services. Viral hepatitis national strategic plan for the

- United States: a roadmap to elimination (2021-2025). Published January 7, 2021. Режим доступу: <https://www.hhs.gov/hepatitis/viral-hepatitis-national-strategic-plan/index.html>. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
6. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology* **2020**; 71(2): 686-721.
 7. Methodology manual and policies from the ACCF/AHA task force on practice guidelines. Dallas, TX: American College of Cardiology Foundation and American Heart Association, Inc., **2010**.
 8. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the conference on guideline standardization. *Ann Intern Med* **2003**; 139(6): 493-8.
 9. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for hepatitis C virus infection in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* **2020**; 323(10): 970-5.
 10. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC recommendations for hepatitis C screening among adults - United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* **2020**; 69(2): 117.
 11. Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost effectiveness of universal screening for hepatitis C virus infection in the era of direct-acting, pangenotypic treatment regimens. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2019**; 17(5): 930-9.e9.
 12. Buti M, Dominguez-Hernandez R, Casado MA, Sabater E, Esteban R. Healthcare value of implementing hepatitis C screening in the adult general population in Spain. *PLoS One* **2018**; 13(11): e0208036.
 13. Wong WWL, Tu HA, Feld JJ, Wong T, Krahn M. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ* **2015**; 187(3): E110-e21.
 14. Barocas JA, Tasillo A, Eftekhari Yazdi G, et al. Population-level outcomes and cost-effectiveness of expanding the recommendation for age-based hepatitis C testing in the United States. *Clin Infect Dis* **2018**; 67(4): 549-56.
 15. Zibbell JE, Iqbal K, Patel RC, et al. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤ 30 years - Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2015**; 64(17): 453-8.
 16. 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(11): 775-82.
 17. Suryaprasad AG, White JZ, Xu F, et al. Emerging epidemic of hepatitis C virus infections among young nonurban persons who inject drugs in the United States, 2006-2012. *Clin Infect Dis* **2014**; 59(10): 1411-9.
 18. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* **2017**; 166(9): 637-48.
 19. Ferrante ND, Newcomb CW, Forde KA, et al. The hepatitis C care cascade during the direct-acting antiviral era in a United States commercially insured population *Open Forum Infect Dis* **2022**; 9(9): ofac445.
 20. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V, 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **2014**; 9(7): e101554.
 21. Yeo YH, Gao X, Wang J, et al. The impact of COVID-19 on the cascade of care of HCV in the US and China. *Ann Hepatol* **2022**; 27(3): 100685.
 22. Kaufman HW, Bull-Otterson L, Meyer WA, 3rd, et al. Decreases in hepatitis C testing and treatment during the COVID-19 pandemic. *Am J Prev Med* **2021**; 61(3): 369-76.
 23. US Centers for Disease Control and Prevention. CDC Museum COVID-19 Timeline. Last

reviewed August 16, 2022. Available at:

<https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.

24. Mandel E, Peci A, Cronin K, et al. The impact of the first, second and third waves of covid-19 on hepatitis B and C testing in Ontario, Canada. *J Viral Hepat* **2022**; 29(3): 205-8.
25. Thompson WW, Symum H, Sandul A, et al. Vital signs: hepatitis C treatment among insured adults - United States, 2019-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2022**; 71(32): 1011-7.
26. Kondili LA, Buti M, Riveiro-Barciela M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis B and C elimination: an EASL survey. *JHEP Rep* **2022**; 4(9): 100531.
27. Breckenridge A, Aronson JK, Blaschke TF, Hartman D, Peck CC, Vrijens B. Poor medication adherence in clinical trials: consequences and solutions. *Nat Rev Drug Discov* **2017**; 16(3): 149-50.
28. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**; 2014(11): Cd000011.
29. Serper M, Evon DM, Stewart PW, et al. Medication non-adherence in a prospective, multi-center cohort treated with hepatitis C direct-acting antivirals. *J Gen Intern Med* **2020**; 35(4): 1011-20.
30. Akiyama MJ, Norton BL, Arnsten JH, Agyemang L, Heo M, Litwin AH. Intensive models of hepatitis C care for people who inject drugs receiving opioid agonist therapy: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* **2019**; 170(9): 594-603.
31. Cunningham EB, Hajarizadeh B, Amin J, et al. Adherence to once-daily and twice-daily directacting antiviral therapy for hepatitis C infection among people with recent injection drug use or current opioid agonist therapy. *Clin Infect Dis* **2020**; 71(7): e115-e24.
32. Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, 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.
33. Fabbiani M, Lombardi A, Colaneri M, et al. High rates of sustained virological response despite premature discontinuation of directly acting antivirals in HCV-infected patients treated in a real- life setting. *J Viral Hepat* **2021**; 28(3): 558-68.
34. Solomon SS, Wagner-Cardoso S, Smeaton L, et al. A minimal monitoring approach for the treatment of hepatitis C virus infection (ACTG A5360 [MINMON]): a phase 4, open-label, singlearm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2022**; 7(4): 307-17.
35. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. Hepatitis C. Updated January 23, 2023. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/hepatitis-c-virus?view=full>.
36. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* **2019**; 393(10179): 1453-64.
37. Kalidindi Y, Jung J, Feldman R, Riley T, 3rd. Association of direct-acting antiviral treatment with mortality among Medicare beneficiaries with hepatitis C. *JAMA Netw Open* **2020**; 3(7): e2011055.
38. Chou R, Dana T, Fu R, et al. Screening for hepatitis C virus infection in adolescents and adults: a systematic review update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Mar. (Evidence Synthesis, No. 188.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554896/>. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.

39. Brown RS, Jr., Buti M, Rodrigues L, 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(3): 441-9.
40. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, 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(1): 113-22
41. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, et al. Deferred treatment with sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2018**; 3(8): 559-65.
42. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* **2017**; 376(22): 2134-46
43. 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* **2021**; 33(6): 859-61.
44. 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(8): 980-90.
45. Degasperis E, Spinetti A, Lombardi A, et al. Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure. *J Hepatol* **2019**; 71(6): 1106-15.
46. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol* **2019**; 71(4): 666-72.
47. Poordad F, Pol S, Asatryan A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* **2018**; 67(4): 1253-60.
48. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology* **2017**; 66(2): 389-97.
49. Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, et al. Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy. *Gastroenterology* **2019**; 157(6): 1506-17.e1.
50. Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol* **2019**; 70(5): 1019-23.
51. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for previous treatment failures with glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* **2019**; 114(9): 1550-2.
52. Bernhard B, Stickel F. Successful fourth line treatment of a relapse patient with chronic hepatitis C virus infection genotype 3a using sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, and ribavirin: a case report. *Z Gastroenterol* **2020**; 58(5): 451-5.
53. Fierer DS, Wyles DL. Re-treatment of hepatitis C infection after multiple failures of direct-acting antiviral therapy. *Open Forum Infect Dis* **2020**; 7(4): ofaa095.
54. Dietz J, Di Maio VC, de Salazar A, et al. Failure on voxilaprevir, velpatasvir, sofosbuvir and efficacy of rescue therapy. *J Hepatol* **2021**; 74(4): 801-10.
55. Trudeau S, Mendiratta V, Dababneh Y, Hollingsworth J, Gordon SC. Letter to the editor: Successful treatment of multidrug resistant hepatitis C after >12 months of continuous therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology* **2023**; 77(1): E9-e10.
56. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* **2017**; 66(4): 1083-9.

57. Osinusi A, Kohli A, Marti MM, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after relapse: an open-label pilot study. *Ann Intern Med* **2014**; 161(9): 634-8.
58. Wyles D, Pockros P, Morelli G, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology* **2015**; 61(6): 1793-7.
59. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2016**; 16(7): 797-808.
60. US Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis surveillance report - United States, 2020, hepatitis C. Published September 2022. Режим доступу: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2020surveillance/hepatitis-c.htm>. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
61. Deterding K, Spinner CD, Schott E, 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(2): 215-22.
62. Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, 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(5): 347-53.
63. Martinello M, Orkin C, Cooke G, et al. Short-duration pan-genotypic therapy with glecaprevir/pibrentasvir for 6 weeks among people with recent hepatitis C viral infection. *Hepatology* **2020**; 72(1): 7-18.
64. Matthews GV, Bhagani S, Van der Valk M, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 vs. 6 weeks for the treatment of recently acquired hepatitis C infection. *J Hepatol* **2021**; 75(4): 829-39.
65. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* **2018**; 67(10): 1477-92.
66. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory: routine hepatitis C virus screening in pregnant individuals. Reaffirmed October 2022. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/05/routine-hepatitis-c-virus-screening-in-pregnant-individuals>. Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
67. Dotters-Katz SK, Kuller JA, Hughes BL. Society for Maternal-Fetal Medicine consult series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: Replaces consult number 43, November 2017. *Am J Obstet Gynecol* **2021**; 225(3): B8-b18.
68. Kushner T, Lange M, Sperling R, Dieterich D. Treatment of women with hepatitis C diagnosed in pregnancy: a co-located treatment approach. *Gastroenterology* **2022**; 163(5): 1454-6.e1.
69. Zeng QL, Yu ZJ, Lv J, et al. Sofosbuvir-based therapy for late pregnant women and infants with severe chronic hepatitis C: a case series study. *J Med Virol* **2022**; 94(9): 4548-53.
70. AbdAllah M, Alboraie M, Abdel-Razek W, et al. Pregnancy outcome of anti-HCV direct-acting antivirals: real-life data from an Egyptian cohort. *Liver Int* **2021**; 41(7): 1494-7.
71. Chappell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *The Lancet Microbe* **2020**; 1(5): e200-e8.
72. Yattoo G.N. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl. 2):S292-S293.
73. Malik F, Bailey H, Chan P, et al. Where are the children in national hepatitis C policies? A global review of national strategic plans and guidelines. *JHEP Rep* **2021**; 3(2): 100227.
74. Schmelzer J, Dugan E, Blach S, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2020**; 5(4): 374-92.
75. Rossi RM, Wolfe C, Brokamp R, et al. Reported prevalence of maternal hepatitis C virus infection in the United States. *Obstet Gynecol* **2020**; 135(2): 387-95.

76. Ko JY, Haight SC, Schillie SF, Bohm MK, Dietz PM. National trends in hepatitis C infection by opioid use disorder status among pregnant women at delivery hospitalization - United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2019**; 68(39): 833-8.
77. Schillie SF, Canary L, Koneru A, et al. Hepatitis C virus in women of childbearing age, pregnant women, and children. *Am J Prev Med* **2018**; 55(5): 633-41.
78. Koneru A, Nelson N, Hariri S, 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(28): 705-10.
79. Watts T, Stockman L, Martin J, Guilfoyle S, Vergeront JM. Increased risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus among Medicaid recipients - Wisconsin, 2011-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2017**; 66(42): 1136-9.
80. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2019**; 4(6): 477-87.
81. 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(6): 765-73.
82. US Food and Drug Administration. Harvoni prescribing information. Updated April, 2017. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205834s017lbl.pdf.
Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
83. US Food and Drug Administration. Solvaldi prescribing information. Updated April 2017. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204671s006lbl.pdf.
Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
84. US Food and Drug Administration. Mavyret prescribing information. Updated June 2021. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209394s014,215110s001lbl.pdf.
Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
85. US Food and Drug Administration. Epclusa prescribing information. Updated June 2021. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208341s017lbl.pdf.
Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
86. Jonas MM, Rhee S, Kelly DA, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in children with chronic HCV: part 2 of the DORA study. *Hepatology* **2021**; 74(1): 19-27.
87. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, 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(2): 456-62.
88. Jonas MM, Romero R, Sokal EM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection [abstract 748]. The Liver Meeting. Boston, Massachusetts; 2019.
89. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* **2017**; 66(2): 371-8.
90. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology* **2019**; 71(2): 422-30.
91. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. *Hepatology* **2018**; 68(6): 2158-66.
92. Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir treatment in liver or kidney transplant patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* **2018**; 68(4): 1298-307.

93. Ueda Y, Kobayashi T, Ikegami T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol* **2019**; 54(7): 660-6.
94. Saxena V, Khungar V, Verna EC, 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(4): 1090-101.
95. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol* **2018**; 69(3): 603-7.
96. Colombo M, Aghemo A, Liu H, 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(2): 109-17.
97. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant* **2016**; 16(5): 1588-95.
98. Feng HP, Caro L, Fandozzi CM, et al. Pharmacokinetic interactions between elbasvir/grazoprevir and immunosuppressant drugs in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **2018**; 58(5): 666-73.
99. US Food and Drug Administration. Zepatier prescribing information. Updated December 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208261s007lbl.pdf.
Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
100. US Food and Drug Administration. Vosevi prescribing information. Updated November 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209195s003lbl.pdf.
Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
101. United Network for Organ Sharing. Updated November 14, 2022. Available at: [www.https://unos.org/](https://unos.org/). Посилання станом на 2 серпня 2023 року.
102. Chang SH, Merzkani M, Lentine KL, et al. Trends in discard of kidneys from hepatitis C viremic donors in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* **2021**; 16(2): 251-61.
103. Cotter TG, Aronsohn A, Reddy KG, Charlton M. Liver transplantation of HCV-viremic donors into HCV-negative recipients in the United States: increasing frequency with profound geographic variation. *Transplantation* **2021**; 105(6): 1285-90.
104. Cotter TG, Paul S, Sandikci B, 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(6): 2381-95.
105. Madan S, Patel SR, Rahgozar K, et al. Utilization rates and clinical outcomes of hepatitis C positive donor hearts in the contemporary era. *J Heart Lung Transplant* **2019**; 38(9): 907-17.
106. Potluri VS, Goldberg DS, Mohan S, et al. National trends in utilization and 1-year outcomes with transplantation of HCV-viremic kidneys. *J Am Soc Nephrol* **2019**; 30(10): 1939-51.
107. Madan S, Patel SR, Vlismas P, et al. Increasing multiorgan heart transplantation with hepatitis C virus donors in the current-era. *J Heart Lung Transplant* **2021**; 40(11): 1382-6.
108. Sageshima J, Troppmann C, McVicar JP, Santhanakrishnan C, de Mattos AM, Perez RV. Impact of willingness to accept hepatitis C seropositive kidneys among hepatitis C RNA-positive waitlisted patients. *Transplantation* **2018**; 102(7): 1179-87.
109. Sawinski D, Forde KA, Lo Re V, 3rd, et al. Mortality and kidney transplantation outcomes among hepatitis C virus-seropositive maintenance dialysis patients: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* **2019**; 73(6): 815-26.
110. Shelton BA, Sawinski D, Mehta S, Reed RD, MacLennan PA, Locke JE. Kidney transplantation and waitlist mortality rates among candidates registered as willing to accept a hepatitis C infected kidney. *Transpl Infect Dis* **2018**; 20(2): e12829.

111. Altshuler PJ, Helmers MR, Schiazza AR, et al. HCV-positive allograft use in heart transplantation is associated with increased access to overdose donors and reduced waitlist mortality without compromising outcomes. *J Card Fail* **2022**; 28(1): 32-41.
112. Terrault NA, Burton J, Ghobrial M, et al. Prospective multicenter study of early antiviral therapy in liver and kidney transplant recipients of HCV-viremic donors. *Hepatology* **2021**; 73(6): 2110-23.
113. Aqel B, Wijarnpreecha K, Pungpapong S, et al. Outcomes following liver transplantation from HCV-seropositive donors to HCV-seronegative recipients. *J Hepatol* **2021**; 74(4): 873-80.
114. Sise ME, Goldberg DS, Kort JJ, et al. Multicenter study to transplant hepatitis C-infected kidneys (MYTHIC): an open-label study of combined glecaprevir and pibrentasvir to treat recipients of transplanted kidneys from deceased donors with hepatitis C virus infection. *J Am Soc Nephrol* **2020**; 31(11): 2678-87.
115. Gidea CG, Narula N, Reyentovich A, et al. Increased early acute cellular rejection events in hepatitis C-positive heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* **2020**.
116. Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, et al. Heart and lung transplants from HCV-infected donors to uninfected recipients. *N Engl J Med* **2019**; 380(17): 1606-17.
117. Smith DE, Chen S, Fagnoli A, et al. Impact of early initiation of direct-acting antiviral therapy in thoracic organ transplantation From hepatitis C virus positive donors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **2021**; 33(2): 407-15.
118. Feld JJ, Cypel M, Kumar D, et al. Short-course, direct-acting antivirals and eteprimo to prevent HCV infection in recipients of organs from HCV-infected donors: a phase 3, single-centre, openlabel study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2020**; 5(7): 649-57.
119. Ramirez-Sanchez C, Kozuch J, Shah MM, et al. A pilot trial for prevention of hepatitis C virus transmission from donor to organ transplant recipient with short-course glecaprevir/pibrentasvir. *Open Forum Infect Dis* **2022**; 9(11): ofac550.
120. Diaz-Castrillon CE, Huckaby LV, Witer L, et al. National trends and outcomes of heart-kidney transplantation using hepatitis C positive donors. *Clin Transplant* **2022**; 36(4): e14581.
121. Bekki Y, Crismale JF, Myers B, Schiano TD, Florman S. Varying utilization rates but superior outcomes in liver transplantation from hepatitis C-positive donors in the United States: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation* **2022**; 106(9): 1787-98.
122. Levitsky J, Formica RN, Bloom RD, et al. The American Society of Transplantation consensus conference on the use of hepatitis C viremic donors in solid organ transplantation. *Am J Transplant* **2017**; 17(11): 2790-802.
123. Kim M, Stern J, Robalino R, et al. Caregiver exposure to hepatitis C virus following transplantation with hepatitis C viremic donor organs: a case series. *Transpl Infect Dis* **2022**; 24(2): e13775.
124. Karkout KA, Al Sherif S, Hussein Q, Albawardi A, Boobes Y. Possible acute rejection associated with the use of the new anti-hepatitis C virus medications. *Avicenna J Med* **2019**; 9(1): 32-4.
125. Kwong AJ, Wall A, Melcher M, et al. Liver transplantation for hepatitis C virus (HCV) non-viremic recipients with HCV viremic donors. *Am J Transplant* **2019**; 19(5): 1380-7.
126. Zaky Z, Herlitz L, Augustine J. The impact of direct antiviral therapy for hepatitis C (DAA) on acute rejection and donor specific antibody formation in kidney transplant recipients, evidence from surveillance biopsies. *Transplantation* **2018**; 102: S325.
127. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, 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(12): e1192-e207.
128. Mateu-Gelabert P, Sabounchi NS, Guarino H, et al. Hepatitis C virus risk among young people who inject drugs. *Front Public Health* **2022**; 10: 835836.

129. Amon JJ, Garfein RS, Ahdieh-Grant L, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States, 1994-2004. *Clin Infect Dis* **2008**; 46(12): 1852-8.
130. 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.
131. Fraser H, Martin NK, Brummer-Korvenkontio H, et al. Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *J Hepatol* **2018**; 68(3): 402-11.
132. Fraser H, Zibbell J, Hoerger T, et al. Scaling-up HCV prevention and treatment interventions in rural United States-model projections for tackling an increasing epidemic. *Addiction* **2018**; 113(1): 173-82.
133. Palmateer NE, McAuley A, Dillon JF, et al. Reduction in the population prevalence of hepatitis C virus viraemia among people who inject drugs associated with scale-up of direct-acting anti-viral therapy in community drug services: real-world data. *Addiction* **2021**; 116(10): 2893-907.
134. Iversen J, Dore GJ, Starr M, et al. Estimating the consensus hepatitis C cascade of care among people who inject drugs in Australia: pre and post availability of direct acting antiviral therapy. *Int J Drug Policy* **2020**; 83: 102837.
135. Harris KA, Jr., Arnsten JH, Litwin AH. Successful integration of hepatitis C evaluation and treatment services with methadone maintenance. *J Addict Med* **2010**; 4(1): 20-6.
136. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* **2016**; 165(9): 625-34.
137. Grebely J, Dalgard O, Conway 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(3): 153-61.
138. Norton BL, Fleming J, Bachhuber MA, et al. High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic. *Int J Drug Policy* **2017**; 47: 196-201.
139. Scherz N, Bruggmann P, Brunner N. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C infection among people receiving opioid agonist treatment or heroin assisted treatment. *Int J Drug Policy* **2018**; 62: 74-7.
140. Macías J, Morano LE, Téllez F, et al. Response to direct-acting antiviral therapy among ongoing drug users and people receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol* **2019**; 71(1): 45-51.
141. Messina V, Onorato L, Di Caprio G, et al. Directly acting antiviral-based treatment for HCV-infected persons who inject drugs: a multicenter real-life study. *Life (Basel)* **2020**; 11(1).
142. Huang P, Wang Y, Yue M, et al. The risk of hepatitis C virus recurrence in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals after achieving a sustained virological response: a comprehensive analysis. *Liver Int* **2021**; 41(10): 2341-57.
143. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: a meta-analysis. *J Hepatol* **2020**; 72(4): 643-57.
144. Midgard H, Weir A, Palmateer N, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol* **2016**; 65(1 Suppl): S33-s45.
145. 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 metaanalysis. *Clin Infect Dis* **2016**; 62(6): 683-94.
146. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* **2015**; 29(17): 2335-45.

147. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A, et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol* **2020**; 72(5): 855-64.
148. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS* **2017**; 31(11): 1603-10.
149. Pufall EL, Kall M, Shahmanesh M, et al. Sexualized drug use ('chemsex') and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med* **2018**; 19(4): 261-70.
150. Jin F, Dore GJ, Matthews G, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2021**; 6(1): 39-56.
151. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol* **2017**; 66(2): 282-7.
152. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, et al. Declining hepatitis C virus (HCV) incidence in Dutch human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men after unrestricted access to HCV therapy. *Clin Infect Dis* **2018**; 66(9): 1360-5.
153. Adu PA, Rossi C, Binka M, et al. HCV reinfection rates after cure or spontaneous clearance among HIV-infected and uninfected men who have sex with men. *Liver Int* **2021**; 41(3): 482-93.
154. Busschots D, Kremer C, Bielen R, et al. Hepatitis C prevalence in incarcerated settings between 2013-2021: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health* **2022**; 22(1): 2159.
155. Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, et al. Estimating prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 2013-2016. *Hepatology* **2019**; 69(3): 1020-31.
156. Macalino GE, Vlahov D, Sanford-Colby S, et al. Prevalence and incidence of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among males in Rhode Island prisons. *Am J Public Health* **2004**; 94(7): 1218-23.
157. Rich JD, Allen SA, Williams BA. Responding to hepatitis C through the criminal justice system. *N Engl J Med* **2014**; 370(20): 1871-4.
158. Fox RK, Currie SL, Evans J, et al. Hepatitis C virus infection among prisoners in the California state correctional system. *Clin Infect Dis* **2005**; 41(2): 177-86.
159. Rich JD, Chandler R, Williams BA, et al. How health care reform can transform the health of criminal justice-involved individuals. *Health Aff (Millwood)* **2014**; 33(3): 462-7.
160. Winter RJ, Holmes JA, Papaluca TJ, Thompson AJ. The importance of prisons in achieving hepatitis C elimination: insights from the Australian experience. *Viruses* **2022**; 14(3): 497.
161. He T, Li K, Roberts MS, et al. Prevention of hepatitis C by screening and treatment in U.S. prisons. *Ann Intern Med* **2016**; 164(2): 84-92.
162. MacDonald R, Akiyama MJ, Kopolow A, et al. Feasibility of treating hepatitis C in a transient jail population. *Open Forum Infect Dis* **2017**; 4(3): ofx142.
163. Spaulding AS, Kim AY, Harzke AJ, et al. Impact of new therapeutics for hepatitis C virus infection in incarcerated populations. *Top Antivir Med* **2013**; 21(1): 27-35.
164. Akiyama MJ, Kaba F, Rosner Z, Alper H, Holzman RS, MacDonald R. Hepatitis C Screening of the "birth cohort" (born 1945-1965) and younger inmates of New York City jails. *Am J Public Health* **2016**; 106(7): 1276-7.
165. Beckwith CG, Kurth AE, Bazerman LB, et al. A pilot study of rapid hepatitis C virus testing in the Rhode Island Department of Corrections. *J Public Health (Oxf)* **2016**; 38(1): 130-7.
166. Schoenbachler BT, Smith BD, Seña AC, et al. Hepatitis C virus testing and linkage to care in North Carolina and South Carolina jails, 2012-2014. *Public Health Rep* **2016**; 131 Suppl 2(Suppl 2): 98-104.

167. de la Flor C, Porsa E, Nijhawan AE. Opt-out HIV and hepatitis C testing at the Dallas County jail: uptake, prevalence, and demographic characteristics of testers. *Public Health Rep* **2017**; 132(6): 617-21.
168. Liu S, Watcha D, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Sofosbuvir-based treatment regimens for chronic, genotype 1 hepatitis C virus infection in U.S. incarcerated populations: a costeffectiveness analysis. *Ann Intern Med* **2014**; 161(8): 546-53.
169. Ogawa E, Chien N, Kam L, et al. Association of direct-acting antiviral therapy with liver and nonliver complications and long-term mortality in patients with chronic hepatitis C. *JAMA Intern Med* **2023**; 183(2): 97-105.
170. Volkow ND, Frieden TR, Hyde PS, Cha SS. Medication-assisted therapies--tackling the opioidoverdose epidemic. *N Engl J Med* **2014**; 370(22): 2063-6.

WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 July 2018).
2. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1, accessed 13 April 2018).
3. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>, accessed 17 July 2018).
4. Progress report on access to hepatitis C treatment. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>, accessed 29 May 2018).
5. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246200/9789241511124-eng.pdf;jsessionid=9784CFFCA4E91A1E9D9FF148ED81467A?sequence=1>, accessed 29 May 2018).
6. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 20 June 2018).
7. WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health care settings. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250144/1/9789241549820-eng.pdf>, accessed 19 January 2018).
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1, accessed 12 April 2018).
9. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>, accessed 29 January 2018).
10. Resolution WHA63.18. Viral hepatitis. In: Sixty-third World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf, accessed 20 June 2018).

11. Resolution WHA67.6. Hepatitis. In: Sixty-seventh World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-en.pdf accessed 20 June 2018).
12. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161–76.
13. Niebel M, Singer JB, Nickbakhsh S, Gifford RJ, Thomson EC. Hepatitis C and the absence of genomic data in low-income countries: a barrier on the road to elimination? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):700–1.
14. Draft global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021 - the first of its kind. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf?ua=1, accessed 16 March 2018).
15. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418–31.
16. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–32.
17. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1463–6.
18. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):110–22.
19. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264–1273.e1.
20. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatol Int*. 2012;6(4):684–95.
21. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):3–14.
22. Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: a multifaceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol*. 2016;65(1 Suppl):S109–S19.
23. Rutter K, Stattermayer AF, Beinhardt S, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Trauner M, et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(6):521–31.
24. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562–9.
25. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001;34(2):283–7.
26. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, Kreil A, Breitenacker F, Rieger A, et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4⁺ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat*. 2010;17(6):400–9.
27. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632–41.
28. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):240–7.
29. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):713–20.

30. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Dimou NL, Bagos PG, Saroglou G, Velonakis E, et al. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2013;20(10):715–24.
31. Lincoln D, Petoumenos K, Dore GJ; Australian HIV Observational Database. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2003;4(3):241–9.
32. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192(6):992–1002.
33. Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, Wotring LL, Brooks JT. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006;20(8):1171–9.
34. Cescon A, Chan K, Raboud JM, Burchell AN, Forrest JI, Klein MB, et al. Significant differences in clinical outcomes between HIV-hepatitis C virus coinfecting individuals with and without injection drug use history. *AIDS.* 2014;28(1):121–7.
35. May MT, Justice AC, Birnie K, Ingle SM, Smit C, Smith C, et al. Injection drug use and hepatitis C as risk factors for mortality in HIV-infected individuals: the antiretroviral therapy cohort collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(3):348–54.
36. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a USCanadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47(4):527–37.
37. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):179–83.
38. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol.* 2001;113(1):37–9.
39. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol.* 2006;45(4):607–16.
40. Dhiman RK, Satsangi S, Grover GS, Puri P. Tackling the hepatitis C disease burden in Punjab, India. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(3):224–32.
41. Mohsen A, Bernier A, LeFouler L, Delarocque-Astagneau E, El-Daly M, El-Kafrawy S, et al. Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C. *Trop Med Int Health.* 2015;20(1):89–97.
42. Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000–2010. *PloS one.* 2013;8(12):e80948.
43. Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V, Valiquette L. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000– 2010. *PLoS One.* 2014;9(6):e99677.
44. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ.* 1999;77(10):789–800.
45. Janjua NZ, Butt ZA, Mahmood B, Altaf A. Towards safe injection practices for prevention of hepatitis C transmission in South Asia: challenges and progress. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5837–52.
46. Cepeda JA, Thomas DL, Astemborski J, Sulkowski MS, Kirk GD, Mehta SH. Increased mortality among persons with chronic hepatitis C with moderate or severe liver disease: a cohort study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):235–43.
47. Jongbloed K, Pearce ME, Pooyak S, Zamar D, Thomas V, Demerais L, et al.; Cedar Project Partnership. The Cedar Project: mortality among young Indigenous people who use drugs in British Columbia. *CMAJ.* 2017;189(44):E1352–E1359. doi: 10.1503/cmaj.160778.

48. 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(6):765–73.
49. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010;14(11):E928–E40.
50. Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, Calo F, Sagnelli C, Sagnelli E. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers. *World J Hepatol*. 2016;8(5):273–81.
51. Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and metaanalysis. *Occup Environ Med*. 2015;72(12):880–8.
52. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21(8):983–91.
53. 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(27):2618–28.
54. 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(27):2599–607.
55. 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(27):2608–17.
56. 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(11):1479–81.
57. 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 coinfectd with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6–12.
58. 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, openlabel, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062–8.
59. 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*. 1990;11(2):263–71.
60. Rockstroh KL, Lacombe K, Viani R, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AL, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: The EXPEDITION-2 Study. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science; Paris: IAS; 2017.
61. 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(3):417–26.
62. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;151(4):651–9.
63. 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(15):1448–55.
64. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389–97.

65. Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, Fougerou-Leurent C, Dumortier J, Leroy V, et al.; ANRS C023 CUPILT study group. Sofosbuvir-based regimens in HIV/HCV coinfecting patients after liver transplantation: results from the ANRS C023 CUPILT study. *Transplantation*. 2018;102(1):119–26.
66. Lionetti R, Calvaruso V, Piccolo P, Mancusi RL, Mazzarelli C, Fagioli S, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: a prospective study. *Clin Transplant*. 2018;32(2).
67. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther*. 2017;22(3):225–36.
68. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Metivier S, Rosenthal E, Antonini T, et al. Real-world efficacy of daclatasvir and sofosbuvir, with and without ribavirin, in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease in a French early access cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(1):97–107.
69. Sann K, et al. Real-world effectiveness and safety of daclatasvir/sofosbuvir with or without ribavirin among genotype 5 and 6 hepatitis C virus patients. American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting; Washington, DC. *Hepatology*; 2017 [Abstract LB16](<http://liverlearning.aasld.org/aasld/2017/thelivermeeting/201650/kimchamroeun.sann.realworld.effectiveness.and.safety.of.daclatasvir.html>, accessed 18 July 2018).
70. WHO Handbook for Guideline Development. Geneva: WHO; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, accessed 17 July 2018).
71. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
72. WHO Handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 20 June 2016).
73. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework, Technical report. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf, accessed 13 April 2018).
74. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Apr 27. pii: gutjnl-2018-316234. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316234. [Epub ahead of print].
75. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population health and cost-effectiveness implications of a ‘treat all’ recommendation for HCV: a review of the modelbased evidence. *MDM Policy & Practice*. 2018;1–27.
76. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637–48.
77. 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(1):46.
78. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol*. 2017;89(3):476–83.
79. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, GonzalezPeralta R, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2018;25(4):354–62. doi: 10.1111/jvh.12830.

80. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P, et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with sofosbuvir and ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):112–6.
81. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol.* 2003;98(3):660–3.
82. Thorne C, Indolfi G, Turkova A, Giaquinto C, Nastouli E. Treating hepatitis C virus in children: time for a new paradigm. *J Virus Erad.* 2015;1(3):203–5.
83. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1900–7.
84. Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, et al. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology.* 2012;56(5):1651–60.
85. McAdam-Marx C, McGarry LJ, Hane CA, Biskupiak J, Deniz B, Brixner DI. All-cause and incremental per patient per year cost associated with chronic hepatitis C virus and associated liver complications in the United States: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(7):531–46.
86. Cachay ER, Hill L, Wyles D, Colwell B, Ballard C, Torriani F, et al. The hepatitis C cascade of care among HIV infected patients: a call to address ongoing barriers to care. *PloS One.* 2014;9(7):e102883.
87. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med.* 2011;8(7):e1001056.
88. Kattakuzhy S, Gross C, Emmanuel B, Teferi G, Jenkins V, Silk R, et al. Expansion of treatment for hepatitis C virus infection by task shifting to community-based nonspecialist providers: a nonrandomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2017;167(5):311–8.
89. Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Jayasekera CR, Ahmed A. Expanding treatment access for chronic hepatitis C with task-shifting in the era of direct-acting antivirals. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):130–3.
90. Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Jayasekera CR, Ahmed A. The role of e-health in optimizing task-shifting in the delivery of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Telemed J E Health.* 2017;23(10):870–3.
91. Bemelmans M, van den Akker T, Ford N, Philips M, Zachariah R, Harries A, et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health.* 2010;15(12):1413–20.
92. Ford N, Ball A, Baggaley R, Vitoria M, Low-Beer D, Penazzato M, et al. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet Infect Dis.* 2017;18(3):e76–e86.
93. Bedelu M, Ford N, Hilderbrand K, Reuter H. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/ AIDS care. *J Infect Dis.* 2007;196(Suppl 3):S464–8.
94. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>, accessed 21 March 2018).
95. Pockros PJ. Black box warning for possible HBV reactivation during DAA therapy for chronic HCV infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13(9):536–40.
96. Serper M, Forde KA, Kaplan DE. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort. *J Viral Hepat.* 2018;25(2):187–97.

97. Fraenkel L, Lim J, Garcia-Tsao G, Reyna V, Monto A. Examining hepatitis C virus treatment preference heterogeneity using segmentation analysis: treat now or defer? *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(3):252–7.
98. Matza L, Sapra S, Dillon J, Kalsekar A, Davies E, Devine M, et al. Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. *Eur J Health Econ.* 2015;16(9):1005–18. 67
99. Kauf TL, Mohamed AF, Hauber AB, Fetzner D, Ahmad A. Patients' willingness to accept the risks and benefits of new treatments for chronic hepatitis C virus infection. *Patient.* 2012;5(4):265–78.
100. Brett Hauber A, Mohamed AF, Beam C, Medjedovic J, Mauskopf J. Patient preferences and assessment of likely adherence to hepatitis C virus treatment. *J Viral Hepat.* 2011;18(9):619–27.
101. Elsharkawy A, El-Raziky M, El-Akel W, El-Saeed K, Eletreby R, Hassany M, et al. Planning and prioritizing direct-acting antivirals treatment for HCV patients in countries with limited resources: lessons from the Egyptian experience. *J Hepatol.* 2017. pii: S0168-8278(17)32478-9. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.034.
102. Aggarwal R, Chen Q, Goel A, Seguy N, Pendse R, Ayer T, et al. Costeffectiveness of hepatitis C treatment using generic direct-acting antivirals available in India. *PloS One.* 2017;12(5):e0176503.
103. Elsisy GH, Aburawash A, Waked E. Cost-effectiveness analysis of new HCV treatments in egyptian cirrhotic and non-cirrhotic patients: a societal perspective. *Value Health Reg Issues.* 2017;13:7–15.
104. Treat All: policy adoption and implementation status in countries. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259532/1/WHO-HIV-2017.58-eng.pdf>, accessed 5 February 2018).
105. Hellard M, Pedrana A, Scott N. Targeted direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: a financial reality or an obstacle to elimination? *J Hepatol.* 2017;66(2):270–2.
106. Seidman G, Atun R. Does task shifting yield cost savings and improve efficiency for health systems? A systematic review of evidence from lowincome and middle-income countries. *Hum Resour Health.* 2017;15(1):29.
107. Atun R, Silva S, Knaul FM. Innovative financing instruments for global health 2002–15: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5(7):e720–e6.
108. Asselah T, Bourgeois S, Pianko S, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1–6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int.* 2018;38(3):443–50.
109. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838–55. 68
110. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):961–7.
111. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;41(5):1013–8.
112. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010;52(4):501–7.
113. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):142–8.

114. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827–31.
115. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(1):111–4.
116. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(11):1256–60.
117. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D’Antiga L, et al. Kinetic of virologic response to pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C predicts the effect of treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(12):1300–3.
118. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology.* 2017;66(2):371–8.
119. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology.* 2017;66(4):1102–10.
120. Garrison K, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. abstract 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, accessed 18 July 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2017;66(1, Suppl):S57–S58.
122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol.* 2017;66(1):S714–S715.
123. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):89–94.
124. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):304–10.
125. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):183–6.
126. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon alpha-2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes.* 2018;10(5):419–20.
127. Walzer N1, Flamm SL. Pegylated IFN- α and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009; 2:67–76.
128. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnelt 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(3):505–15.
129. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1998;28(5):1416–23.
130. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva:WHO; 2016.

131. AASLD/IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. AASLD/IDSA; December 2017 (<https://www.hcvguidelines.org>, accessed 18 July 2018).
132. Martin NK, Hickman M, Miners A, Hutchinson SJ, Taylor A, Vickerman P. Cost-effectiveness of HCV case-finding for people who inject drugs via dried blood spot testing in specialist addiction services and prisons. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003153.
133. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):658–66.
134. Zhang F, Zhu H, Wu Y, Dou Z, Zhang Y, Kleinman N, et al. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010–12: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1065–72.
135. Lo Re V, 3rd, Wang L, Devine S, Baser O, Olufade T. Hepatic decompensation in patients with HIV/hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) triple infection versus HIV/HCV coinfection and the effect of anti-HBV nucleos(t)ide therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1027–31.
136. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, 3rd, et al. Risk of end-stage liver disease in HIV-viral hepatitis coinfecting persons in North America from the early to modern antiretroviral therapy eras. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1160–7.
137. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus co-infection in the era of direct-acting antiviral agents: no longer a difficult to treat population. *Hepatology*. 2018;67(3):847–57.
138. Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep*. 2010;9(4):260–9.
139. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347–54.
140. Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11–12):1054–60.
141. EASL Recommendations on the Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver (EASL); 2016 (<http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>, accessed 18 July 2018).
142. Serper M, Forde KA, Kaplan DE. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort. *J Viral Hepat*. 2018;25(2):187–97.
143. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology*. 2017;66(1):27–36.
144. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1202–4.
145. Lim JK, Tate JP, Fultz SL, Goulet JL, Conigliaro J, Bryant KJ, et al. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virusinfected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1449–58.
146. Marine-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*. 2004;18(16):2163–70.

147. Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Update-Expert Review: Care of patients who have achieved a sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1578–87.
148. Claassens MM, van Schalkwyk C, Floyd S, Ayles H, Beyers N. Symptom screening rules to identify active pulmonary tuberculosis: findings from the Zambian South African Tuberculosis and HIV/AIDS Reduction (ZAMSTAR) trial prevalence surveys. *PloS One*. 2017;12(3):e0172881.
149. EMA. Harvoni summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
150. EMA. Maviret summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
151. FDA. Sovaldi prescribing information. Silver Spring (MD), USA: FDA; 2017.
152. Chang TE, Huang YS, Chang CH, Perng CL, Huang YH, Hou MC. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):111–18.
153. FDA. Vosevi prescribing information. Silver Spring (MD), USA: FDA; 2017
154. EMA. Vosevi summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
155. 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(22):2134–46.
156. Manual for the development and assessment of national viral hepatitis plans: a provisional document. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/manual-hep-plan/en/>, accessed 7 September 2018).
157. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26(16):2059–67.
158. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 July 2018).
159. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):797–808.
160. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis*. 2017;17(Suppl 1):699.
161. Considerations for adoption and use of multidisease testing devices in integrated laboratory networks. Geneva: WHO; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255693/1/WHO-HTM-TB-2017.06-eng.pdf>, accessed 18 July 2018).
162. Kredo T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD009987. 73
163. Suthar AB, Rutherford GW, Horvath T, Doherty MC, Negussie EK. Improving antiretroviral therapy scale-up and effectiveness through service integration and decentralization. *AIDS*. 2014;28 (Suppl 2):S175–S185.
164. Ishizaki A, Bouscaillou J, Luhmann N, Liu S, Chua R, Walsh N, et al. Survey of programmatic experiences and challenges in delivery of hepatitis B and C testing in low- and middle-income countries. *BMC Infect Dis*. 2017;17(Suppl 1):696.
165. Ford N, Wiktor S, Kaplan K, Andrieux-Meyer I, Hill A, Radhakrishnan P, et al. Ten priorities for expanding access to HCV treatment for people who inject drugs in low- and middle-income countries. *Int J Drug Policy*. 2015;26(11):1088–93.
166. Iwu EN, Holzemer WL. Task shifting of HIV management from doctors to nurses in Africa: clinical outcomes and evidence on nurse self-efficacy and job satisfaction. *AIDS Care*. 2014;26(1):42–52.
167. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://>

- apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 July 2018).
168. 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(12):e1192–e1207. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30375-3.
 169. Larney S, Peacock A, Mathers BM, Hickman M, Degenhardt L. A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend*. 2017;171:39–49.
 170. World Drug Report, 2016. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2016.
 171. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and metaanalysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):102–23.
 172. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res*. 2014;104:62–72.
 173. Grebely J, Dore GJ, Morin S, Rockstroh JK, Klein MB. Elimination of HCV as a public health concern among people who inject drugs by 2030 – what will it take to get there? *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):22146.
 174. Islam N, Kraiden M, Shoveller J, Gustafson P, Gilbert M, Buxton JA, et al. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):200–10.
 175. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction*. 2007;102(9):1454–62.
 176. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*. 2018;113(3):545–63.
 177. Karki P, Shrestha R, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. The impact of methadone maintenance treatment on HIV risk behaviors among high-risk injection drug users: a systematic review. *Evid Based Med Public Health*. 2016;2. pii: e1229.
 178. Walsh N, Verster A, Rodolph M, Akl EA. WHO guidance on the prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2014;25(3):363–71. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.01.009.
 179. 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(6):1137–44.
 180. Bajis S, Dore GJ, Hajarizadeh B, Cunningham EB, Maher L, Grebely J. Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: a systematic review. *Int J Drug Policy*. 2017;47:34–46.
 181. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: WHO; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf?sequence=1>, accessed 18 July 2018).
 182. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: WHO; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/>, accessed 18 July 2018).
 183. Kikvidze T, Luhmann N, Avril E, Butsashvili M, Labartkava K, Etienne A, et al. Harm reduction-based and peer-supported hepatitis C treatment for people who inject drugs in Georgia. *Int J Drug Policy*. 2017;52:16–9.
 184. The WHO ASSIST package. Geneva WHO; 2010 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/media_assist/en/, accessed 18 July 2018).

185. Boglione L, Mornese Pinna S, De Nicolo A, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, et al. Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: a prospective study. *J Viral Hepat.* 2017;24(10):850–7.
186. Deterding K, Buggisch P, Klinker H, Simon K-G, Böker KHW, Schott E, et al. Safety and efficacy of IFN-Free antiviral therapies in advanced HCV-associated liver cirrhosis: results from the german hepatitis C-Registry (DHC-R). *J Hepatol.* 2016;64(2):S787.
187. 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(9):625–34.
188. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol.* 2015;63(2):364–9.
189. Grebely J DO, Conway B, Cunningham E, 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(1):S513.
190. Scherz N BN, Bruggmann P. Direct-acting antivirals for hepatitis C in patient in opioid substitution treatment and heroin assisted treatment: reallife data. *J Hepatol.* 2017;66(1 Suppl):S726.
191. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-Mbah M, Galvani A, Kinner SA, et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet.* 2016;388(10049):1089–102.
192. 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(4):1215–24. 76.
193. Hellard ME, Hocking JS, Crofts N. The prevalence and the risk behaviours associated with the transmission of hepatitis C virus in Australian correctional facilities. *Epidemiol Infect.* 2004;132(3):409–15.
194. Harm Reduction International. The global state of harm reduction 2016. London: Harm Reduction International; 2016 (https://www.hri.global/files/2016/11/14/GSHR2016_14nov.pdf, accessed 18 July 2018).
195. UNGASS 2016. Outcome Document of the 2016 United Nations General Assembly Special Session on the World Drug Problem. New York, Vienna: United States Office on Drugs and Crime, 2016 (<https://www.unodc.org/documents/postungass2016/outcome/V1603301-E.pdf>, accessed 18 July 2018).
196. Lloyd AR, Clegg J, Lange J, Stevenson A, Post JJ, Lloyd D, et al. Safety and effectiveness of a nurse-led outreach program for assessment and treatment of chronic hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis.* 2013;56(8):1078–84.
197. Haley DF, Golin CE, Farel CE, Wohl DA, Scheyett AM, Garrett JJ, et al. Multilevel challenges to engagement in HIV care after prison release: a theory-informed qualitative study comparing prisoners' perspectives before and after community reentry. *BMC Public Health.* 2014;14:1253.
198. Hawks L, Norton BL, Cunningham CO, Fox AD. The hepatitis C virus treatment cascade at an urban postincarceration transitions clinic. *J Viral Hepat.* 2016;23(6):473–8.
199. Farahmand P, Modesto-Lowe V, Chaplin MM. Prescribing opioid replacement therapy in U.S. correctional settings. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2017;45(4):472–7.
200. Hochstatter KR, Stockman LJ, Holzmacher R, Greer J, Seal DW, Taylor QA, et al. The continuum of hepatitis C care for criminal justice involved adults in the DAA era: a retrospective cohort study demonstrating limited treatment uptake and inconsistent linkage to community-based care. *Health Justice.* 2017;5(1):10.
201. Razavi-Shearer D. Estimating the HBV and HCV burden of disease for Indigenous Peoples and Nations. World Indigenous Peoples' Conference on Viral Hepatitis, Anchorage, Alaska, 8–9 August, 2017.

202. Graham S, Harrod ME, Iversen J, Simone Hocking J. Prevalence of hepatitis C among Australian Aboriginal and Torres Strait Islander people: a systematic review and meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(7):e38640. 77
203. Uhanova J, Tate RB, Tataryn DJ, Minuk GY. The epidemiology of hepatitis C in a Canadian Indigenous population. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(6):336–40.
204. United Nations Declaration on the Rights of Indigenous Peoples. United Nations General Assembly. New York: United Nations; 2007 (<https://www.un.org/development/desa/indigenouspeoples/declaration-on-the-rights-ofindigenous-peoples.html>, accessed 18 July 2018).
205. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):855–9.
206. Marinovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect.* 2003;79(2):160–2.
207. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1475–8.
208. Riestra S, Fernandez E, Rodriguez M, Rodrigo L. Hepatitis C virus infection in heterosexual partners of HCV carriers. *J Hepatol.* 1995;22(4):509–10.
209. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delaroque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001–2004. *Euro Surveill.* 2005;10(5):115–7.
210. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect.* 2004;80(4):326–7.
211. Terrault NA. Sex and hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):825–6.
212. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS.* 2015;29(17):2335–45. 78.
213. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJ, et al. Risk factors for sexual transmission of hepatitis C virus among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: a case-control study. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(3):ofv115.
214. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim Van Der Loeff MF, Davidovich U, Hogewoning A, Vries HJC, et al. Men who have sex with men starting preexposure prophylaxis (PrEP) are at risk of HCV infection: evidence from the Amsterdam PrEP study. *AIDS.* 2017;31(11):1603–10.

WHO: «Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics, 2022»

1. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
2. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).

3. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316021/pdf/Bookshelf_NBK316021.pdf, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
4. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
5. Recommendations and guidance on hepatitis C virus self-testing. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031128>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
6. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
7. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2022.
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
9. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
10. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
11. Micallef J, Kaldor J, Dore G. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2006;13:34-41.
12. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349:825-32. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8
13. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48:418-31. doi: 10.1002/hep.22375
14. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995;332:1463-6. doi: 10.1056/nejm199506013322202
15. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:110-22. doi: 10.1055/s-2008-1040325
16. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142:1264-73.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061
17. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology.* 2001;34:283-7. doi: 10.1053/jhep.2001.26517
18. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health.* 2020;8:e180-e90.
19. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:562-9. doi: 10.1086/321909

20. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, Kreil A, Breitenecker F, Rieger A et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4⁺ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat.* 2009;17:400-9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01197.x
21. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease.* 2014;46:S165-S73.
22. Rutter K, Stättermayer AF, Beinhardt S, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Trauner M et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:521-31. doi: 10.1111/apt.13085
23. Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: A multi-faceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol.* 2016;65:S109-s19. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.005
24. Dhiman RK, Satsangi S, Grover GS, Puri P. Tackling the Hepatitis C Disease Burden in Punjab, India. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6:224-32. doi: 10.1016/j.jceh.2016.09.005
25. Mohsen A, Bernier A, LeFouler L, Delarocque-Astagneau E, El-Daly M, El-Kafrawy S et al. Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C. *Trop Med Int Health.* 2015;20:89-97. doi: 10.1111/tmi.12410
26. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol.* 2006;45:607-16. doi: 10.1016/j.jhep.2006.07.003
27. Pépin J, Abou Chakra CN, Pépin E, Nault V. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS One.* 2013;8:e80948. doi: 10.1371/journal.pone.0080948
28. Pépin J, Abou Chakra CN, Pépin E, Nault V, Valiquette L. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS One.* 2014;9:e99677. doi: 10.1371/journal.pone.0099677
29. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ.* 1999;77:789-800.
30. Janjua NZ, Butt ZA, Mahmood B, Altaf A. Towards safe injection practices for prevention of hepatitis C transmission in South Asia: Challenges and progress. *World J Gastroenterol.* 2016;22:5837-52. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5837
31. Cepeda JA, Thomas DL, Astemborski J, Sulkowski MS, Kirk GD, Mehta SH. Increased mortality among persons with chronic hepatitis C with moderate or severe liver disease: a cohort study. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;65:235-43.
32. Jongbloed K, Pearce ME, Pooyak S, Zamar D, Thomas V, Demerais L et al. The Cedar Project: mortality among young Indigenous people who use drugs in British Columbia. *CMAJ.* 2017;189:E1352-E9.
33. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:765-73. doi: 10.1093/cid/ciu447
34. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e928-40. doi: 10.1016/j.ijid.2010.03.019
35. Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, Calò F, Sagnelli C, Sagnelli E. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers. *World J Hepatol.* 2016;8:273-81. doi: 10.4254/wjh.v8.i5.273
36. Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2015;72:880-8. doi: 10.1136/oemed-2015-102879
37. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *Aids.* 2007;21:983-91. doi: 10.1097/QAD.0b013e3281053a0c

38. 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;373:2618-28. doi: 10.1056/NEJMoa1512614
39. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode 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;373:2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610
40. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko Setal. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2608-17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612
41. 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;63:1479-81. doi: 10.1093/cid/ ciw579
42. Wyles D, Bräu N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:6-12. doi: 10.1093/cid/cix260
43. Kateera F, Shumbusho F, Manirambona L, Kabihizi J, Murangwa A, Serumondo J et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-velpatasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in treatment-naïve patients in Rwanda (SHARED-3): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022. doi: 10.1016/s2468-1253(21)00398-8
44. 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;16:417-26. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.027
45. 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;17:1062-8. doi: 10.1016/s1473-3099(17)30496-6
46. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448-55. doi: 10.1056/NEJMoa1704053
47. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;151:651-9.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.020
48. 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;67:263-71. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.039
49. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66:389-97. doi: 10.1002/hep.29081
50. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer A et al. Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 Study [Abstract LBP-522]. *The International Liver Congress. EASL, 2017* ([http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30467-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30467-1), посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
51. Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, Fougerou-Leurent C, Dumortier J, Leroy V et al. Sofosbuvir-Based Regimens in HIV/HCV Coinfected Patients After Liver Transplantation: Results From the ANRS CO23 CUPILT Study. *Transplantation*. 2018;102:119-26. doi: 10.1097/tp.0000000000001928

52. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Metivier S, Rosenthal E, Antonini T et al. Real-World Efficacy of Daclatasvir and Sofosbuvir, With and Without Ribavirin, in HIV/HCV Coinfected Patients With Advanced Liver Disease in a French Early Access Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:97-107. doi: 10.1097/qai.0000000000001342
53. Lionetti R, Calvaruso V, Piccolo P, Mancusi RL, Mazzarelli C, Fagiuoli S et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: A prospective study. *Clin Transplant*. 2018;32. doi: 10.1111/ctr.13165
54. 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 singlearm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:119-26. doi: 10.1016/s2468-1253(18)30382-0
55. Accelerating access to hepatitis C diagnostics and treatment: overcoming barriers in low- and middle-income countries: global progress report 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/338901>, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
56. WHO handbook for guideline development - 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
57. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1283-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
58. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1303-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014
59. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1294-302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
60. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1277-82. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
61. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64:407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
62. HCV market intelligence report 2021 and preliminary market insights. Boston: Clinton Health Access Initiative; 2021 (https://chai19.wpenginepowered.com/wp-content/uploads/2021/08/Hepatitis-C-Market-Report_2021-FINAL-1.pdf, посилання станом на 24 серпня 2023 р.).
63. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJ, Hyde C, Brozek J et al. Applying grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:760-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.01.006
64. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj*. 2008;336:1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE
65. 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;66:719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
66. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009

67. 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;4:477-87. doi: 10.1016/s2468-1253(19)30046-9
68. Malik F, Bailey H, Chan P, Collins IJ, Mozalevskis A, Thorne C et al. Where are the children in national hepatitis C policies? A global review of national strategic plans and guidelines. *JHEP Rep*. 2021;3:100227. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100227
69. Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:374-92. doi: 10.1016/s2468-1253(19)30385-1
70. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnelt 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;66:505-15. doi: 10.1097/mpg.0000000000001872
71. Modin L, Arshad A, Wilkes B, Benselin J, Lloyd C, Irving WL et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol*. 2019;70:371-8.
72. Serranti D, Dodi I, Nicastro E, Cangelosi AM, Riva S, Ricci S et al. Shortened 8-Week Course of Sofosbuvir/Ledipasvir Therapy in Adolescents With Chronic Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69:595-8. doi: 10.1097/mpg.0000000000002449
73. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology*. 2018;68:2158-66. doi: 10.1002/hep.30123
74. Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, Kelly DA, Nightingale S et al. Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children Aged 3 to <12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology*. 2020;71:31-43. doi: 10.1002/hep.30821
75. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:838-55. doi: 10.1097/MPG.0b013e318258328d
76. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:961-7. doi: 10.1093/cid/cis1031
77. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P et al. Peginterferon alfa- 2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:1013-8. doi: 10.1002/hep.20661
78. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol*. 2010;52:501-7. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.016
79. Jara P, Hierro L, de la Vega A, D'az C, Camarena C, Frauca E et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:142-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318159836c
80. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D et al. Peginterferon alfa- 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol*. 2010;52:827-31. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.028
81. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1256- 60. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832a4e97

82. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:111-4. doi: 10.1097/MCG.0b013e31802dd2f6
83. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D'Antiga L et al. Kinetic of Virologic Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Children With Chronic Hepatitis C Predicts the Effect of Treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1300-3. doi: 10.1097/inf.0000000000001325
84. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66:371-8. doi: 10.1002/hep.28995
85. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66:1102-10. doi: 10.1002/hep.29278
86. Garrison KL, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. 2016;64:361-601. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28798>
87. Yakoot M, El-Shabrawi MH, AbdElgawad MM, Mahfouz AA, Helmy S, Abdo AM et al. Dual sofosbuvir/daclatasvir therapy in adolescent patients with chronic hepatitis C infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:86-9. doi: 10.1097/mpg.0000000000001968
88. Abdel Ghaffar TY, El Naghi S, Abdel Gawad M, Helmy S, Abdel Ghaffar A, Yousef M et al. Safety and efficacy of combined sofosbuvir/daclatasvir treatment of children and adolescents with chronic hepatitis C Genotype 4. *J Viral Hepat*. 2019;26:263-70. doi: 10.1111/jvh.13032
89. Bristol-Myers Squibb. Important information about the discontinuation of Daklinza: Bristol-Myers Squibb; 2020 (<https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/INFORMATIVO%20DAKLINZA%20final.pdf>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
90. 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;71:456-62. doi: 10.1002/hep.30840
91. Jonas MM, Rhee S, Kelly DA, Del Valle-Segarra A, Feiterna-Sperling C, Gilmour S et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Children With Chronic HCV: Part 2 of the DORA Study. *Hepatology*. 2021;74:19-27. doi: 10.1002/hep.31841
92. Hirsch C, Badue Pereira MF, Bernardes T, Palandri G, Fink T, Benevides G et al. Direct-acting antivirals for children with chronic hepatitis C: a Brazilian single center experience. *ESPID Meeting 2020: European Society for Paediatric Infectious Diseases*; 2020.
93. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, Jonas MM, Mohan P, Molleston JP et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:341-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e318185998f
94. Tehranian S, Jafari S, Yousofi J, Kiani M, Seyedin S, Khakshour A et al. Health-related quality of life (HRQOL) in children with chronic liver disease in North East Iran using PedsQL™ 4.0. *Electron Physician*. 2015;7:1214-9. doi: 10.14661/2015.1214-1219
95. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, Smith AL, Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:226-30. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04859.x
96. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with sofosbuvir and ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:112-6. doi: 10.1097/mpg.0000000000001754

97. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2018;25:354-62. doi: 10.1111/jvh.12830
98. U.S. Food and Drug Administration. Chronic hepatitis C virus infection: developing direct-acting antiviral drugs for treatment guidance for industry. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2017 (<https://www.fda.gov/media/79486/download>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
99. Al-Nahari MM, Abbassi MM, Ebeid FS, Hassany M, El-Sayed MH, Farid SF. Pharmacokinetics of daclatasvir in Egyptian adolescents with genotype-4 HCV infection. *Antivir Ther.* 2020;25:101-10. doi: 10.3851/imp3357
100. Chan P, Li H, Zhu L, Bifano M, Eley T, Osawa M et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Daclatasvir in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:1173-83. doi: 10.1007/s40262-016-0504-2
101. Cressey TR, Abbassi M, Lallemand M, Indolfi G, Al-Nahari M, Farid S et al. Effective and safe daclatasvir drug exposures predicted in children using adult formulations. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:1081-6.
102. National Institutes of Health. Safety and efficacy of sofosbuvir + ribavirin in adolescents and children with genotype 2 or 3 chronic HCV infection Washington (DC): National Institutes of Health; 2019 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175758>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
103. Rosenthal P, Schwarz K, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, Kelly D, Nightingale S et al. Sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 3 to <12 years old with genotype 2 or genotype 3 chronic hepatitis C infection [Poster 1844]. *Hepatology.* 2018;68:184-1353. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30257>
104. Begley R, Meng A, Massetto B, Shao J, Ling J, Mathias A. Pharmacokinetics of once daily sofosbuvir or ledipasvir/sofosbuvir in HCV-infected pediatrics aged 3 to <6 years old. *Hepatology.* 2018;68:184-1354. doi: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.30257>
105. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F et al. Long-Term FollowUp of Children Treated With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:89-94. doi: 10.1097/mpg.0000000000001239
106. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:304-10. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182774cae
107. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:183-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181b99cf0
108. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon-2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes.* 2018;10:419-20. doi: 10.1111/1753-0407.12636
109. Walzer N, Flamm SL. Pegylated IFN- and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009;2:67-76. doi: 10.1586/17512433.2.1.67
110. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterol.* 2008;134:1900-7. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.082
111. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. 1998;28:1416-23. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510280534>
112. European Medicines Agency. Personal communication, EMA/127791/2019. 2019:2. (<https://7516e5c8-88e8-4634-85db->

- 70d27ff1f169.filesusr.com/ugd/38bdf_204c9b65a0bc4aca8cc51e29f09628ee.pdf, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
113. El-Sayed MH, Indolfi G. Hepatitis C Virus Treatment in Children: A Challenge for Hepatitis C Virus Elimination. *Semin Liver Dis.* 2020;40:213-24. doi: 10.1055/s-0040-1708812
 114. Kamal E, Asem N, Hassany M, Elshishiney G, Abdel-Razek W, Said H et al. Nationwide hepatitis C virus screening and treatment of adolescents in Egyptian schools. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2022.
 115. WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/iZitem/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
 116. Global standards for quality health care services for adolescents: a guide to implement a standards-driven approach to improve the quality of health care services for adolescents. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/183935>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
 117. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: recommendations for a public health approach and considerations for policymakers and managers. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/94334>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
 118. Elsharkawy A, El-Raziky M, El-Akel W, El-Saeed K, Eletreby R, Hassany M et al. Planning and prioritizing direct-acting antivirals treatment for HCV patients in countries with limited resources: lessons from the Egyptian experience. *J Hepatol.* 2018;68:691-8.
 119. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
 120. Ford N, Wiktor S, Kaplan K, Andrieux-Meyer I, Hill A, Radhakrishnan P et al. Ten priorities for expanding access to HCV treatment for people who inject drugs in low- and middle-income countries. *Int J Drug Policy.* 2015;26:1088-93. doi: 10.1016/j.drugpo.2015.05.004
 121. Ishizaki A, Bouscaillou J, Luhmann N, Liu S, Chua R, Walsh N et al. Survey of programmatic experiences and challenges in delivery of hepatitis B and C testing in low- and middle-income countries. *BMC Infect Dis.* 2017;17:696. doi: 10.1186/s12879-017-2767-0
 122. Feld JJ. Hepatitis C virus diagnostics: the road to simplification. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018;12:125-9. doi: 10.1002/cld.760
 123. Patel AA, Bui A, Prohl E, Bhattacharya D, Wang S, Branch AD et al. Innovations in hepatitis C screening and treatment. *Hepatol Commun.* 2021;5:371-86. doi: 10.1002/hep4.1646
 124. Grebely J, Applegate TL, Cunningham P, Feld JJ. Hepatitis C point-of-care diagnostics: in search of a single visit diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:1109-15. doi: 10.1080/14737159.2017.1400385
 125. Kredo T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar ED. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;Cd007331. doi: 10.1002/14651858.CD007331.pub3
 126. Suthar AB, Rutherford GW, Horvath T, Doherty MC, Negussie EK. Improving antiretroviral therapy scale-up and effectiveness through service integration and decentralization. *Aids.* 2014;28 Suppl 2:S175-85. doi: 10.1097/qad.0000000000000259
 127. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-Mbah M, Galvani A, Kinner SA et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet.* 2016;388:1089-102. doi: 10.1016/s0140-6736(16)30466-4
 128. The Global State of Harm Reduction 2016. London: Harm Reduction International; 2016 (https://www.hri.global/files/2016/11/14/GSHR2016_14nov.pdf, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).

129. Hellard ME, Hocking JS, Crofts N. The prevalence and the risk behaviours associated with the transmission of hepatitis C virus in Australian correctional facilities. *Epidemiol Infect.* 2004;132:409-15. doi: 10.1017/s0950268803001882
130. 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;58:1215-24. doi: 10.1002/hep.26387
131. Bajis S, Dore GJ, Hajarizadeh B, Cunningham EB, Maher L, Grebely J. Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: A systematic review. *Int J Drug Policy.* 2017;47:34-46. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.07.002
132. Jones L, Bates G, McCoy E, Beynon C, McVeigh J, Bellis MA. Effectiveness of interventions to increase hepatitis C testing uptake among high-risk groups: a systematic review. *Eur J Public Health.* 2013;24:781-8. doi: 10.1093/eurpub/ckt156 %J European Journal of Public Health
133. Lazarus JV, Sperle I, Maticic M, Wiessing L. A systematic review of Hepatitis C virus treatment uptake among people who inject drugs in the European Region. *BMC Infect Dis.* 2014;14 Suppl 6:S16. doi: 10.1186/1471-2334-14-s6-s16
134. Mathes T, Antoine SL, Pieper D. Factors influencing adherence in Hepatitis-C infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:203. doi: 10.1186/1471-2334-14-203
135. McDermott CL, Lockhart CM, Devine B. Outpatient directly observed therapy for hepatitis C among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Virus Erad.* 2018;4:118-22.
136. Tucker JD, Tso LS, Hall B, Ma Q, Beanland R, Best J et al. Enhancing public health HIV interventions: a qualitative meta-synthesis and systematic review of studies to improve linkage to care, adherence, and retention. *EBioMedicine.* 2017;17:163-71. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.036
137. Wade AJ, Veronese V, Hellard ME, Doyle JS. A systematic review of community based hepatitis C treatment. *BMC Infect Dis.* 2016;16:202. doi: 10.1186/s12879-016-1548-5
138. Zhou K, Fitzpatrick T, Walsh N, Kim JY, Chou R, Lackey M et al. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1409-22. doi: 10.1016/s1473-3099(16)30208-0
139. Oru E, Trickey A, Shirali R, Kanter S, Easterbrook P. Decentralisation, integration, and taskshifting in hepatitis C virus infection testing and treatment: a global systematic review and metaanalysis. *The Lancet Global Health.* 2021;9:e431-e45.
140. Fairall L, Bachmann MO, Lombard C, Timmerman V, Uebel K, Zwarenstein M et al. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2012;380:889-98. doi: 10.1016/s0140- 6736(12)60730-2
141. Seidman G, Atun R. Does task shifting yield cost savings and improve efficiency for health systems? A systematic review of evidence from low-income and middle-income countries. *Hum Resour Health.* 2017;15:29. doi: 10.1186/s12960-017-0200-9
142. Sharma M, Ying R, Tarr G, Barnabas R. Systematic review and meta-analysis of community and facility-based HIV testing to address linkage to care gaps in sub-Saharan Africa. *Nature.* 2015;528:S77-85. doi: 10.1038/nature16044
143. Bemelmans M, van den Akker T, Ford N, Philips M, Zachariah R, Harries A et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/ AIDS care. *Trop Med Int Health.* 2010;15:1413-20. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02649.x
144. 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. doi: 10.1093/ofid/ofy001
145. United Nations Office on Drugs and Crime, International Network of People Who Use Drugs, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, United Nations Development Programme, United Nations Population Fund, World Health Organization et al. Implementing comprehensive HIV and HCV programmes with people who inject drugs: practical guidance for collaborative interventions. Vienna, Austria: United Nations Office on Drugs and Crime; 2017. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_HIV-HCV-programmes-people-who-inject-drugs.
 146. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241511124>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
 147. Geboy AG, Nichols WL, Fernandez SJ, Desale S, Basch P, Fishbein DA. Leveraging the electronic health record to eliminate hepatitis C: Screening in a large integrated healthcare system. *PLoS One.* 2019;14:e0216459. doi: 10.1371/journal.pone.0216459
 148. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities, June 2013: brief summary. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85327>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
 149. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255884>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
 150. Marquez LK, Chaillon A, Soe KP, Johnson DC, Zosso JM, Incerti A et al. Cost and cost-effectiveness of a real-world HCV treatment program among HIV-infected individuals in Myanmar. *BMJ Glob Health.* 2021;6. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004181
 151. Brain D, Mitchell J, O'Beirne J. Cost-effectiveness analysis of an outreach model of Hepatitis C Virus (HCV) assessment to facilitate HCV treatment in primary care. *PLoS One.* 2020;15:e0234577. doi: 10.1371/journal.pone.0234577
 152. Ramachandran J, Kaambwa B, Muller K, Haridy J, Tse E, Tilley E et al. Cost effectiveness of treatment models of care for hepatitis C: the South Australian state-wide experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32:1381-9. doi: 10.1097/meg.0000000000001659
 153. Walker JG, Mafirakureva N, Iwamoto M, Campbell L, Kim CS, Hastings RA et al. Cost and costeffectiveness of a simplified treatment model with direct-acting antivirals for chronic hepatitis C in Cambodia. *Liver Int.* 2020;40:2356-66. doi: 10.1111/liv.14550
 154. Alavi M, Grebely J, Micallef M, Dunlop AJ, Balcomb AC, Day CA et al. Assessment and treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in the opioid substitution setting: ETHOS study. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 2:S62-9. doi: 10.1093/cid/cit305
 155. Akiyama MJ, Columbus D, MacDonald R, Jordan AO, Schwartz J, Litwin AH et al. Linkage to hepatitis C care after incarceration in jail: a prospective, single arm clinical trial. *BMC Infect Dis.* 2019;19:703. doi: 10.1186/s12879-019-4344-1
 156. Zampino R, Coppola N, Sagnelli C, Di Caprio G, Sagnelli E. Hepatitis C virus infection and prisoners: Epidemiology, outcome and treatment. *World J Hepatol.* 2015;7:2323-30. doi: 10.4254/wjh.v7.i21.2323
 157. Castro R, Perazzo H, de Araujo L, Gutierrez IG, Grinsztejn B, Veloso VG. Effectiveness of implementing a decentralized delivery of hepatitis C virus treatment with direct-acting antivirals: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0229143. doi: 10.1371/journal.pone.0229143
 158. Cooke GS. Decentralisation, integration, and task-shifting: tools to accelerate the elimination of hepatitis C. *The Lancet Global Health.* 2021;9:e375-e6. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00055-3

159. Iwu EN, Holzemer WL. Task shifting of HIV management from doctors to nurses in Africa: clinical outcomes and evidence on nurse self-efficacy and job satisfaction. *AIDS Care*. 2014;26:42-52. doi: 10.1080/09540121.2013.793278
160. Report of the expert panel on effective ways of investing in health. Task shifting and health system design. Luxembourg: European Union; 2019 (https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/expert_panel/docs/023_taskshifting_en.pdf, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
161. Hodges J, Reyes J, Campbell J, Klein W, Wurcel A. Successful implementation of a shared medical appointment model for hepatitis C treatment at a community health center. *J Community Health*. 2019;44:169-71. doi: 10.1007/s10900-018-0568-z
162. Emdin CA, Millson P. A systematic review evaluating the impact of task shifting on access to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Afr Health Sci*. 2012;12:318-24. doi: 10.4314/ahs.v12i3.11
163. Mdege ND, Chindove S, Ali S. The effectiveness and cost implications of task-shifting in the delivery of antiretroviral therapy to HIV-infected patients: a systematic review. *Health Policy Plan*. 2013;28:223-36. doi: 10.1093/heapol/czs058
164. Crowley T, Mokoka E, Geyer N. Ten years of nurse-initiated antiretroviral treatment in South Africa: A narrative review of enablers and barriers. *South Afr J HIV Med*. 2021;22:1196. doi: 10.4102/sajhivmed.v22i1.1196
165. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*. 2006;368:505-10. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69158-7
166. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240022232>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
167. Vojnov L, Taegtmeier M, Boeke C, Markby J, Harris L, Doherty M et al. Performance of nonlaboratory staff for diagnostic testing and specimen collection in HIV programs: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0216277. doi: 10.1371/journal.pone.0216277
168. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA: An integrated approach. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-hiv-hepatitis-b-and-c-testing-eueea>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
169. O'Keefe D, Samley K, Bunreth V, Marquardt T, et al. The Nurse-Led Initiation Pilot: an evaluation of nurse-led hepatitis C testing and treatment in a rural setting in Battambang province, Cambodia. Under review.
170. Tucker JD, Wu D, Easterbrook P. Simplifying hepatitis C service delivery in resource-constrained settings. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:339-40.
171. Zhang M, O'Keefe D, Craig J, Samley K, Bunreth V, Jolivet P et al. Decentralised hepatitis C testing and treatment in rural Cambodia: evaluation of a simplified service model integrated in an existing public health system. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:371-80. doi: 10.1016/s2468-1253(21)00012-1
172. Markby J, Shilton S, Sem X, Chan HK, Said RM, Siva S et al. Assessing the impact of simplified HCV care on linkage to care amongst high-risk patients at primary healthcare clinics in Malaysia: a prospective observational study. *BMJ open*. 2021;11:e055142.
173. Shadaker S, Nasrullah M, Gamkrelidze A, Ray J, Gvinjilia L, Kuchuloria T et al. Screening and linkage to care for hepatitis C among inpatients in Georgia's national hospital screening program. *Prev Med*. 2020;138:106153.
174. Khonelidze I, Gamkrelidze A, Lagvilava M, Danelia M, Stvilia K, Ruadze E et al. Piloting of integrated HCV, TB and HIV screening model at primary care level in Georgia. *J Hepatol*. 2019;70:e42-3.

175. Tsertsvadze T, Abutidze A, Sharvadze L, Chkhartishvili N, Gamkrelidze A, Gvinjilia L et al. Management of hepatitis C in primary healthcare in the country of Georgia. *J Hepatol.* 2020;73:S363-S4.
176. Stvilia K, Spradling PR, Asatiani A, Gogia M, Kutateladze K, Butsashvili M et al. Progress in testing for and treatment of hepatitis C virus infection among persons who inject drugs—Georgia, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2019;68:637.
177. Butsashvili M, Kamkamidze G, Kajaia M, Gvinjilia L, Kuchuloria T, Khonelidze I et al. Integration of hepatitis C treatment at harm reduction centers in Georgia—Findings from a patient satisfaction survey. *International Journal of Drug Policy.* 2020;84:102893.
178. Stvilia K, Vepkhvadze N, Gamkrelidze A, Khonelidze I, Getia V, Tsereteli M et al. Hepatitis C treatment uptake among patients who have received methadone substitution treatment in the Republic of Georgia. *Public Health.* 2021;195:42-50.
179. Tsertsvadze T, Gamkrelidze A, Chkhartishvili N, Abutidze A, Sharvadze L, Kerashvili V et al. Three years of progress toward achieving hepatitis C elimination in the country of Georgia, April 2015- March 2018. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71:1263-8.
180. Kikvidze T, Luhmann N, Avril E, Butsashvili M, Labartkava K, Etienne A et al. Harm reductionbased and peer-supported hepatitis C treatment for people who inject drugs in Georgia. *Int J Drug Policy.* 2018;52:16-9. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.11.014
181. Mafirakureva N, Stone J, Fraser H, Nzomukunda Y, Maina A, Thiong'o AW et al. An intensive model of care for hepatitis C virus screening and treatment with direct-acting antivirals in people who inject drugs in Nairobi, Kenya: a model-based cost-effectiveness analysis. *Addiction.* 2022;117:411-24. doi: 10.1111/add.15630
182. Ngwei G. Successful treatment of hepatitis C among people who inject drugs in Nairobi, Kenya. Nairobi: International Network on Health and Hepatitis in Substance Users; 2019.
183. Laval M, Van DH, Ma TT, Vu TT, Nguyen TA, Luhmann N et al. A multi-sectoral model to support hepatitis C testing and treatment access among people who inject drugs in Hanoi, Viet Nam. Paper presented at: International Conference on Health and Hepatitis Care in Substance Users; Caiscais, Portugal2018.
184. Manual for the development and assessment of national viral hepatitis plans: a provisional document. Geneva: World Health Organization; 2015.
185. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infectious Diseases.* 2017;17:699. doi: 10.1186/s12879-017-2775-0
186. Considerations for adoption and use of multidisease testing devices in integrated laboratory networks. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255693>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
187. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019: accountability for the global health sector strategies, 2016-2021. Geneva: World Health Organization; 2019 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/324797>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
188. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. Geneva: World Health Organization; 2016, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
189. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *Aids.* 2012;26:2059-67. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283578b9b
190. Willenbring ML. Integrating care for patients with infectious, psychiatric, and substance use disorders: concepts and approaches. *Aids.* 2005;19 Suppl 3:S227-37. doi: 10.1097/01.aids.0000192094.84624.c2
191. Hickman M, McDonald T, Judd A, Nichols T, Hope V, Skidmore S et al. Increasing the uptake of hepatitis C virus testing among injecting drug users in specialist drug treatment

- and prison settings by using dried blood spots for diagnostic testing: a cluster randomized controlled trial. *J Viral Hepat.* 2008;15:250-4. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00937.x
192. Koruk I, Koruk ST, Copur AÇ, Simsek Z. A intervention study to improve HBsAg testing and preventive practices for hepatitis B in an obstetrics hospital. *TAF Prev Med Bull.* 2011;10:287- 92. doi: 10.5455/pmb.20101215040249
 193. Beyazgül B, Engin Öztürk E, Koruk I, Koruk F. Bir dogum hastanesinde HBsAg tarama testi ve Hepatit B'yi önleme uygulamalarının degerlendirilmesi [Evaluation of HBsAg test and Hepatitis B prevention practices in a maternity hospital]. *Adiyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi [Adiyaman University Journal of Health Sciences]*. 2020;6:332-7. doi: <https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.770746>
 194. Taylor VM, Hislop TG, Tu SP, Teh C, Acorda E, Yip MP et al. Evaluation of a hepatitis B lay health worker intervention for Chinese Americans and Canadians. *J Community Health.* 2009;34:165- 72. doi: 10.1007/s10900-008-9138-0
 195. Taylor VM, Bastani R, Burke N, Talbot J, Sos C, Liu Q et al. Evaluation of a hepatitis B lay health worker intervention for Cambodian Americans. *J Community Health.* 2013;38:546-53. doi: 10.1007/s10900-012-9649-6
 196. Ma GX, Gao W, Tan Y, Chae WG, Rhee J. A community-based participatory approach to a hepatitis B intervention for Korean Americans. *Prog Community Health Partnersh.* 2012;6:7-16. doi: 10.1353/cpr.2012.0002
 197. Juon HS, Lee S, Strong C, Rimal R, Kirk GD, Bowie J. Effect of a liver cancer education program on hepatitis B screening among Asian Americans in the Baltimore-Washington metropolitan area, 2009-2010. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:130258. doi: 10.5888/pcd11.130258
 198. Chen MS, Jr., Fang DM, Stewart SL, Ly MY, Lee S, Dang JH et al. Increasing hepatitis B screening for hmong adults: results from a randomized controlled community-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:782-91. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-12-1399
 199. Bastani R, Glenn BA, Maxwell AE, Jo AM, Herrmann AK, Crespi CM et al. Cluster-randomized trial to increase hepatitis B testing among Koreans in Los Angeles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1341-9. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-14-1396
 200. Sahajian F, Excler G, Bailly F, Caillat-Vallet E, Trépo C, Sepetjan M et al. Hepatitis C screening practices among private practitioners: impact of an information campaign. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:714-9. doi: 10.1016/s0399-8320(04)95061-0
 201. Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB, Wolford GL, Slade EP, Himelhoch S et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections of clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv.* 2010;61:885-91. doi: 10.1176/ps.2010.61.9.885
 202. Merchant RC, Baird JR, Liu T, Taylor LE, Montague BT, Nirenberg TD. Brief intervention to increase emergency department uptake of combined rapid human immunodeficiency virus and hepatitis C screening among a drug misusing population. *Acad Emerg Med.* 2014;21:752-67. doi: 10.1111/acem.12419
 203. Litwin AH, Smith BD, Drainoni M-L, McKee D, Gifford AL, Koppelman E et al. Primary carebased interventions are associated with increases in hepatitis C virus testing for patients at risk. *Digestive and Liver Disease.* 2012;44:497-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.12.014>
 204. Krauskopf K, Kil N, Sofianou A, Toribio W, Lyons J, Singer M et al. Evaluation of an electronic health record prompt for hepatitis C antibody screening of baby boomers in primary care - a cluster randomized control trial. *J Gen Intern Med.* 2014;29:S88-S9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2834-9>
 205. Helsper CW, van Essen GA, Bonten MJ, de Wit NJ. A support programme for primary care leads to substantial improvements in the effectiveness of a public hepatitis C campaign. *Fam Pract.* 2010;27:328-32. doi: 10.1093/fampra/cm006

206. Hagedorn H, Dieperink E, Dingmann D, Durfee J, Ho SB, Isenhardt C et al. Integrating hepatitis prevention services into a substance use disorder clinic. *J Subst Abuse Treat.* 2007;32:391-8. doi: 10.1016/j.jsat.2006.10.004
207. Drainoni ML, Litwin AH, Smith BD, Koppelman EA, McKee MD, Christiansen CL et al. Effectiveness of a risk screener in identifying hepatitis C virus in a primary care setting. *Am J Public Health.* 2012;102:e115-21. doi: 10.2105/ajph.2012.300659
208. Cullen W, Stanley J, Langton D, Kelly Y, Staines A, Bury G. Hepatitis C infection among injecting drug users in general practice: a cluster randomised controlled trial of clinical guidelines' implementation. *Br J Gen Pract.* 2006;56:848-56.
209. Craine N, Whitaker R, Perrett S, Zou L, Hickman M, Lyons M. A stepped wedge cluster randomized control trial of dried blood spot testing to improve the uptake of hepatitis C antibody testing within UK prisons. *Eur J Public Health.* 2015;25:351-7. doi: 10.1093/eurpub/cku096
210. Neri S, Bertino G, Petralia A, Giancarlo C, Rizzotto A, Calvagno GS et al. A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon a and ribavirin. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:e210- 7. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d88af5
211. Knott A, Dieperink E, Willenbring ML, Heit S, Durfee JM, Wingert M et al. Integrated psychiatric/ medical care in a chronic hepatitis C clinic: effect on antiviral treatment evaluation and outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2254-62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00731.x
212. Ho SB, Brău N, Cheung R, Liu L, Sanchez C, Sklar M et al. Integrated Care Increases Treatment and Improves Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Psychiatric Illness or Substance Abuse. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:2005-14.e1-3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.022
213. Curcio F, Di Martino F, Capraro C, Angelucci F, Bulla F, Caprio N et al. Together ... to take care: multidisciplinary management of hepatitis C virus treatment in randomly selected drug users with chronic hepatitis. *J Addict Med.* 2010;4:223-32. doi: 10.1097/ADM.0b013e3181cae4d0
214. Carrión JA, Gonzalez-Colominas E, García-Retortillo M, Cañete N, Cirera I, Coll S et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:926-33. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.019
215. Ahmed I, Habibi AN, Iqbal J, Niaz Z, Naqvi AA. Improving Outcome in Hepatitis C Management: A Need for Dedicated Multi-disciplinary Service to Improve Compliance with Treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;2:737-9. doi: 10.6051/j.issn.2224-3992.2013.02.314
216. Joshi R, Alim M, Kengne AP, Jan S, Maulik PK, Peiris D et al. Task shifting for non-communicable disease management in low and middle income countries--a systematic review. *PLoS One.* 2014;9:e103754. doi: 10.1371/journal.pone.0103754
217. Patel V, Weiss HA, Chowdhary N, Naik S, Pednekar S, Chatterjee S et al. Lay health worker led intervention for depressive and anxiety disorders in India: impact on clinical and disability outcomes over 12 months. *Br J Psychiatry.* 2011;199:459-66. doi: 10.1192/bjp.bp.111.092155
218. Mwai GW, Mburu G, Torpey K, Frost P, Ford N, Seeley J. Role and outcomes of community health workers in HIV care in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18586. doi: 10.7448/ias.16.1.1858618586
219. Glenton C, Colvin CJ, Carlsen B, Swartz A, Lewin S, Noyes J et al. Barriers and facilitators to the implementation of lay health worker programmes to improve access to maternal and child health: qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:CD010414. doi: 10.1002/14651858.CD010414.pub2

220. Mandelblatt JS, Gold K, O'Malley AS, Taylor K, Cagney K, Hopkins JS et al. Breast and cervix cancer screening among multiethnic women: role of age, health, and source of care. *Prev Med.* 1999;28:418-25. doi: 10.1006/pmed.1998.0446
221. Green BB, Wang CY, Anderson ML, Chubak J, Meenan RT, Vernon SW et al. An automated intervention with stepped increases in support to increase uptake of colorectal cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158:301-11. doi: 10.7326/0003-4819-158-5201303050-00002
222. Norman J, Walsh NM, Mugavin J, Stoové MA, Kelsall J, Austin K et al. The acceptability and feasibility of peer worker support role in community based HCV treatment for injecting drug users. *Harm Reduct J.* 2008;5:8. doi: 10.1186/1477-7517-5-8
223. Sylvestre DL, Loftis JM, Hauser P, Genser S, Cesari H, Borek N et al. Co-occurring Hepatitis C, substance use, and psychiatric illness: treatment issues and developing integrated models of care. *J Urban Health.* 2004;81:719-34. doi: 10.1093/jurban/jth153
224. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155058-1>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
225. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology.* 2003;125:80-8. doi: 10.1016/s0016-5085(03)00668-1
226. Panda A, Elankumaran S, Krishnamurthy S, Huang Z, Samal SK. Loss of N-linked glycosylation from the hemagglutinin-neuraminidase protein alters virulence of Newcastle disease virus. *J Virol.* 2004;78:4965-75. doi: 10.1128/jvi.78.10.4965-4975.2004
227. Pham TN, MacParland SA, Mulrooney PM, Cooksley H, Naoumov NV, Michalak TI. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *Journal of virology.* 2004;78:5867-74.
228. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755_eng.pdf, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
229. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016 ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/205035>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
230. Hepatitis C diagnostics technology landscape. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://unitaid.org/assets/HepC-Dx-Tech-Landscape_May2019.pdf, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
231. Tanaka E, Kiyosawa K, Matsumoto A, Kashiwakuma T, Hasegawa A, Mori H et al. Serum levels of hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Hepatology.* 1996;23:1330-3. doi: 10.1053/jhep.1996.v23.pm0008675147
232. Tillmann HL. Hepatitis C virus core antigen testing: role in diagnosis, disease monitoring and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6701-6. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6701
233. London School of Hygiene and Tropical Medicine team, Boeras D, Amini A, Falconer J, Kelly H, Peeling R et al. PICO 4 - How to test (HCV): diagnostic strategies for hepatitis C antibody detection: a meta-analysis and review of literature (Annex 5.6). 2015.
234. WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics. Public Report. Product: Xpert HCV Viral Load with GeneXpert Dx, GeneXpert Infinity-48s, and GeneXpert Infinity-80. Geneva: World Health Organization. (https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/PQDx0260-070-00_XpertHCV-Viral-Load_v4.0.pdf, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
235. WHO public reports for in vitro diagnostics [webpage] Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://extranet.who.int/pqweb/vitro-diagnostics/prequalification-reports/whopr>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
236. WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics. Public Report. Product: Genedrive HCV ID Kit. Public Report. Geneva: World Health Organization. Report No.: PQDx 0380-133-00.

237. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 2: Screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
238. WHO Global Health Impact Group Team. Systematic review on the clinical impact of point of care early infant diagnosis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2020.
239. Le Roux S, J O. Clinical and operational impact of point-of-care compared to laboratory-based nucleic acid testing for routine HIV viral load monitoring: a systematic review and meta-analysis. WHO guideline review. 2020.
240. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332862>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
241. Mohamed Z, Al-Kurdi D, Nelson M, Shimakawa Y, Selvapatt N, Lacey J et al. Time matters: Point of care screening and streamlined linkage to care dramatically improves hepatitis C treatment uptake in prisoners in England. *Int J Drug Policy*. 2020;75:102608. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.102608
242. Mohamed Z, Scott N, Al-Kurdi D, Selvapatt N, Thursz MR, Lemoine M et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HCV screening, linkage-to-care and treatment in remand prison settings in England. *Liver Int*. 2020;40:2950-60. doi: 10.1111/liv.14628
243. Duchesne L, Hejblum G, Njouom R, Touré Kane C, Toni TD, Moh R et al. Model-based costeffectiveness estimates of testing strategies for diagnosing hepatitis C virus infection in Central and Western Africa. *PLoS One*. 2020;15:e0238035. doi: 10.1371/journal.pone.0238035
244. Duchesne L, Hejblum G, Toure Kane NC, Njouom R, Toni TD, Moh R et al. Model-based costeffectiveness estimates of testing strategies for diagnosing hepatitis C virus infection in people who use injecting drugs in Senegal. *Int J Drug Policy*. 2020;75:102613. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.102613
245. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello 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;165:345-55. doi: 10.7326/m16-0065
246. Vermehren J, Kau A, Gärtner BC, Göbel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two realtime PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3880-91. doi: 10.1128/jcm.00755-08
247. Sábato MF, Shiffman ML, Langley MR, Wilkinson DS, Ferreira-Gonzalez A. Comparison of performance characteristics of three real-time reverse transcription-PCR test systems for detection and quantification of hepatitis C virus. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2529-36. doi: 10.1128/jcm.00058-07
248. Yu M-L, Chuang W-L, Dai C-Y, Chen S-C, Lin Z-Y, Hsieh M-Y et al. Clinical evaluation of the automated COBAS AMPLICOR HCV MONITOR Test Version 2.0 for quantifying serum hepatitis C virus RNA and comparison to the Quantiplex HCV Version 2.0 Test. 2000;38:2933-9. doi: doi:10.1128/JCM.38.8.2933-2939.2000
249. Lee SC, Antony A, Lee N, Leibow J, Yang JQ, Soviero S et al. Improved version 2.0 qualitative and quantitative AMPLICOR reverse transcription-PCR tests for hepatitis C virus RNA: calibration to international units, enhanced genotype reactivity, and performance characteristics. *J Clin Microbiol*. 2000;38:4171-9. doi: 10.1128/jcm.38.11.4171-4179.2000
250. Freiman JM, Wang J, Easterbrook PJ, Horsburgh CR, Marinucci F, White LF et al. Deriving the optimal limit of detection for an HCV point-of-care test for viraemic infection: Analysis of a global dataset. *J Hepatol*. 2019;71:62-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.011>

251. Xpert® HCV Viral Load: Cepheid; 2022 (<https://www.cepheid.com/en/tests/Virology/Xpert-HCV-Viral-Load>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
252. 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;55:1550-6. doi: 10.1128/jcm.02460-16
253. Llibre A, Shimakawa Y, Mottez E, Ainsworth S, Buivan TP, Firth R et al. Development and clinical validation of the Genedrive point-of-care test for qualitative detection of hepatitis C virus. *Gut.* 2018;67:2017-24. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315783
254. Markby J, Grover GS, Gupta E, Miglani S, Dhiman RK, M C et al. Demonstration of the feasibility of two innovative models of HCV testing and treatment in two unique population in Punjab & Delhi, India - the HEAD-START project - INDIA. *EASL.* 2020.
255. Davies L, Healy B, Matthews G, Plant J, Edwards S, H T-J et al. Micro-elimination of Hepatitis C in HMP, Swansea- First for a remand prison in the UK. *EASL.* 2020.
256. Llerena S, Cabezas J, Mateo M, Alvarez R, Cobo C, Cuadrado A et al. Microelimination beyond prison walls: subjects sentenced to non-custodial sentences, screening and immediate assisted treatment with "navigator" figure and telemedicine. *EASL.* 2020.
257. Ustianowski A, White M, Pavey K, Harwood J, Bell S, Bennett J et al. Rapid test & treat programme successfully facilitating hepatitis C micro-elimination in a women's prison. *EASL.* 2020.
258. Lazarus JV, Ovrehus A, Demant J, Krohn-Hehli L, Wies N. A novel hepatitis C intervention in Denmark to test and treat people who inject drugs. *EASL.* 2020.
259. Remy A, Hakim B, Hervet J, Happiette A. Test to cure: increase outreach linkage to care by use of real time HCV viral load. *J Hepatol.* 2019;70:E504.
260. SOS Hepatitis BFC team. Le road trip hepatant 2019 (https://mailchi.mp/19037c30b944/vice-versa-n25-novembre-2019?fbclid=IwAR39VjeWpO6rVQqER8FVQqj3DHyvE_sjt7p-B1PgScxDwXDQ2eI3653NWEY , посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
261. Thingnes GS, Ulstein K, O D. Challenges in delivery of point of care testing for HCV RNA in a mobile health service for people who inject drugs. *INHSU.* 2019.
262. Valencia J, Gutierrez J, Troya J, Cuevas C, P R. Addressing the HCV cascade of care in vulnerable populations with poor access to healthcare in Madrid through of a point of care in a one step. *INHSU.* 2020.
263. Shiha G, Soliman R, Serwah A, Mikhail NN, Asselah T, Easterbrook P. A same day 'test and treat' model for chronic HCV and HBV infection: Results from two community-based pilot studies in Egypt. *J Viral Hepat.* 2020;27:593-601.
264. Ndlovu Z, Fajardo E, Mbofana E, Maparo T, Garone D, Metcalf C et al. Multidisease testing for HIV and TB using the GeneXpert platform: A feasibility study in rural Zimbabwe. *PLoS One.* 2018;13:e0193577.
265. Draper BL, Htay H, Pedrana A, Yee WL, Howell J, Pyone Kyi K et al. Outcomes of the CT2 study: A 'one-stop-shop' for community-based hepatitis C testing and treatment in Yangon, Myanmar. *Liver International.* 2021;41:2578-89.
266. Draper BL, Yee WL, Shilton S, Bowring A, Htay H, Nwe N et al. Feasibility of decentralised, task- shifted hepatitis C testing and treatment services in urban Myanmar: implications for scale-up. *BMJ open.* 2022;12:e059639.
267. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:1433-44. doi: 10.1002/hep.24641
268. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection.* *J Hepatol.* 2014;60:392-420. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.003

269. Vermehren J, Susser S, Berger A, Perner D, Peiffer KH, Allwinn R et al. Clinical utility of the ARCHITECT HCV Ag assay for early treatment monitoring in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Clin Virol*. 2012;55:17-22. doi: 10.1016/j.jcv.2012.05.008
270. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, European Association for the Study of the L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69:461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
271. Freiman JM, Wang J, Easterbrook PJ, Horsburgh CR, Marinucci F, White LF et al. Deriving the optimal limit of detection for an HCV point-of-care test for viraemic infection: Analysis of a global dataset. *J Hepatol*. 2019;71:62-70. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.011
272. Harrington PR, Komatsu TE, Sun H, Naeger LK. Hepatitis C virus rna levels following virologic failure with direct-acting antivirals: Implications for lower sensitivity diagnostic assays. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;70:327-30. doi: 10.1093/cid/ciz385 %J Clinical Infectious Diseases
273. Moscato GA, Giannelli G, Grandi B, Pieri D, Marsi O, Guarducci I et al. Quantitative determination of hepatitis C core antigen in therapy monitoring for chronic hepatitis C. *Intervirology*. 2011;54:61- 5. doi: 10.1159/000318878
274. Feng B, Yang R-F, Xie Q, Shang J, Kong F-Y, Zhang H-Y et al. Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. *BMC Gastroenterology*. 2014;14:47. doi: 10.1186/1471-230X-14-47
275. Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Atsukawa K, Ishii H. Benefit of hepatitis C virus core antigen assay in prediction of therapeutic response to interferon and ribavirin combination therapy. 2005;43:186-91. doi: doi:10.1128/JCM.43.1.186-191.2005
276. Fujino T, Nakamuta M, Aoyagi Y, Fukuizumi K, Takemoto R, Yoshimoto T et al. Early decline of the HCV core antigen can predict SVR in patients with HCV treated by Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Dig Dis*. 2009;10:21-5. doi: 10.1111/j.1751-2980.2008.00358.x
277. Loggi E, Cursaro C, Scuteri A, Grandini E, Panno AM, Galli S et al. Patterns of HCV-RNA and HCV core antigen in the early monitoring of standard treatment for chronic hepatitis C. *J Clin Virol*. 2013;56:207-11. doi: 10.1016/j.jcv.2012.11.012
278. Okazaki K, Nishiyama Y, Saitou T, Shibata N, Yamamoto C, Oosaga J et al. [Fundamental evaluation of HCV core antigen method comparison with Cobas Amplicor HCV monitor v2.0 (high range method)]. *Rinsho Byori*. 2008;56:95-100.
279. Schnuriger A, Dominguez S, Valantin MA, Tubiana R, Duvivier C, Ghosn J et al. [Early detection of hepatitis C virus infection using a new combined antigen-antibody detection assay: potential use in HIV co-infected individuals]. *Pathol Biol (Paris)*. 2006;54:578-86. doi: 10.1016/j.patbio.2006.07.046
280. van Helden J, Weiskirchen R. [Hepatitis C diagnostics: clinical evaluation of the HCV-core antigen determination]. *Z Gastroenterol*. 2014;52:1164-70. doi: 10.1055/s-0034-1366618
281. Gu J, Yu T, Liang Z. Performances of HCV Ag or HCV RNA kits for screening of HCV-infected samples. *Chinese Journal of Biologicals*. 2014;27:1181-4.
282. Mohamed Z, Mbwambo J, Rwegasha J, Mgina N, Doulla B, Mwakale P et al. In-field evaluation of Xpert® HCV viral load Fingerstick assay in people who inject drugs in Tanzania. *Liver Int*. 2020;40:514-21. doi: 10.1111/liv.14315
283. Chevaliez S, Wlassow M, Volant J, Roudot-Thoraval F, Bachelard A, Poiteau L et al. Assessing molecular point-of-care testing and dried blood spot for hepatitis C virus screening in people who inject drugs. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7. doi: 10.1093/ofid/ofaa196
284. Patel RC, Vellozzi C, Smith BD. Results of Hepatitis C Birth-Cohort Testing and Linkage to Care in Selected U.S. Sites, 2012-2014. *Public Health Rep*. 2016;131 Suppl 2:12-9. doi: 10.1177/00333549161310s203

285. Janjua NZ, Kuo M, Yu A, Alvarez M, Wong S, Cook D et al. The Population Level Cascade of Care for Hepatitis C in British Columbia, Canada: The BC Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC). *EBioMedicine*. 2016;12:189-95. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.035
286. Mera J, Vellozzi C, Hariri S, Carabin H, Drevets DA, Miller A et al. Identification and Clinical Management of Persons with Chronic Hepatitis C Virus Infection - Cherokee Nation, 2012-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:461-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6518a2
287. Madden A, Hopwood M, Neale J, Treloar C. Beyond interferon side effects: What residual barriers exist to DAA hepatitis C treatment for people who inject drugs? *PLoS One*. 2018;13:e0207226. doi: 10.1371/journal.pone.0207226
288. Ireland G, Simmons R, Ijaz S, Lattimore S, Ramsay M, Mandal S. Assessing uptake, impact and costs of Hepatitis C reflex testing: implications for policy.
289. Ireland G, Simmons R, Ijaz S, Lattimore S, Ramsay M, Mandal S. Reflex RNA testing on hepatitis C antibody positive samples: is it being adopted? (Poster).
290. López-Martínez, Arias-García A, Rodríguez-Algarra F, Castellote-Bellés L, Rando-Segura A, Tarraso G et al. Significant improvement in diagnosis of hepatitis C virus infection by a one- step strategy in a central laboratory: an optimal tool for hepatitis C elimination? *J Clin Microbiol*. 2019;58. doi: 10.1128/jcm.01815-19
291. Bartlett SR, Yu A, Chapinal N, Rossi C, Butt Z, Wong S et al. The population level care cascade for hepatitis C in British Columbia, Canada as of 2018: Impact of direct acting antivirals. *Liver Int*. 2019;39:2261-72. doi: 10.1111/liv.14227
292. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection (Public Health Draft Guidance). 2012;76. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/resources/hepatitis-b-and-c-ways-to-promote-and-offer-testing-draft-guidance2>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).
293. Screening for hepatitis C infection. UK Standards for Microbiology Investigations, v.5, issue 7. London: Public Health England; 2017.
294. The Royal College of Pathologists, Institute of Biomedical Science. The retention and storage of pathological records and specimens. Guidance from The Royal College of Pathologists and the Institute of Biomedical Science. 2015;59. (<https://www.rcpath.org/uploads/assets/049ea966-df5c-4a9f-9353ba24a69bb808/The-retention-and-storage-of-pathological-records-and-specimens-5th-edition.pdf>, посилання станом на 25 серпня 2023 р.).