

WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection (2016)

7. РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ

7.1 Оцінка щодо лікування ВГС

Існуюча рекомендація з 2014 року

Всі дорослі і діти з хронічною інфекцією ВГС, в тому числі СН, повинні оцінюватися на противірусне лікування.

Сильна рекомендація, середня якість доказів

7.1.1 Передумови

За останні два десятиліття, успіх лікування інфекції ВГС за виміром СВВ постійно збільшується. Раннє лікування стандартним ІФН призвело до частоти СВВ 30–60%, в залежності від генотипу. Введення Пег-ІФН збільшило показники СВВ до 40–70%, а нещодавнє введення ПППД збільшило частоту а СВВ для генотипу 1 з 40% до понад 90%. Незважаючи на ці успіхи, дуже мало людей в КНСД отримували лікування ВГС. Причини цього численні і включають високу вартість лікування, потреби в дорогому лабораторному обладнанні і тести для оцінки прийнятності та відповіді на лікування, а також відсутність працівників, навчених лікуванню ВГС. Схеми на основі Пег-ІФН і РБВ також призводять до високого рівня побічних реакцій, які можуть бути виснажливими і навіть небезпечним для життя. Таким чином, ГРН 2014 року вважає важливим оцінити відповідні докази з користі і шкоди лікування порівняно з відсутністю лікування ВГС.

7.1.2 Докази

Було проведено систематичний огляд з метою вивчення корисності лікування порівняно з відсутністю лікування ВГС у дорослих та дітей. Показниками результатів були показники СВВ, декомпенсована хвороба печінки, ГЦК, летальність, пов'язана з печінкою та летальність від усіх причин, несприятливі події, пов'язані з лікуванням, які призвели до припинення і якість життя (веб-додаток 3, 2014 року).

Чотирнадцять систематичних оглядів були включені в остаточний синтез. Шість оглядів представили дані, які порівнюють ІФН з плацебо (172–177) і шість поєднували і порівнювали різні типи ІФН (стандартний ІФН або Пег-ІФН) з плацебо (178–183). Не було досліджень, які б порівнювали плацебо зі схемами лікування, які включали ПППД, оскільки стандартом медичної допомоги на час введення ПППД було лікування Пег-ІФН і РБВ. В одному з оглядів оцінювали монотерапію РБВ порівняно з плацебо (184). Всі огляди ІФН, Пег-ІФН або РБВ порівняно з плацебо були РҚД, які використовували відповідні метааналітичні методи, без істотної опосередкованості або неточності і, таким чином, містили високоякісні докази відповідно до критеріїв GRADE.

Систематичні огляди ефективності різних видів ІФН (ІФН або Пег-ІФН) в комбінації з РБВ порівняно з плацебо показали очевидну користь лікування в досягненні СВВ. Ефекти Пег-ІФН/ РБВ на ГЦК, захворюваність, пов'язану з печінкою і летальність від усіх причин були суперечливими або статистично незначущими. Одне дослідження, яке порівнювало РБВ з плацебо не показало ніякого істотного позитивного ефекту РБВ в досягненні СВВ, знижуючи летальність від усіх причин або покращуючи якість життя (184).

Систематичні огляди показали, що найбільш поширеними побічними реакціями були грипозоподібні синдроми, депресія через ІФН та анемія через РБВ. Частота припинення лікування наблизилася до 20% в одному дослідженні пацієнтів, оцінюваних на трансплантацію печінки, порівняно з 0% серед тих, хто отримував плацебо (179).

Один систематичний огляд, в тому числі чотири РКД і 31 не-РКД щодо вірусологічних результатів і побічних реакцій лікування у дітей показали, що показники ефективності лікування ІФН схожі у дітей і дорослих (174). Загальний показник СВВ на Пег-ІФН і РБВ був 30–100%, що можна порівняти з показниками СВВ у дорослих. Побічні реакції були в основному грипозоподібні симптоми і нейтропенія. Даних було недостатньо для оцінки застосовності припинення терапії на 12-му тижні, якщо зниження було менше, ніж на $2 \log_{10}$ в РНК ВГС або ефективність скорочення тривалості лікування до 24-х тижнів у дітей з генотипами вірусу 2 і 3.

У дослідженнях, проведених серед осіб з ВІЛ-коінфекцією, було більше 110 випадків припинення лікування та понад 830 випадків грипозоподібних симптомів на 1000 осіб, які отримували лікування, ніж серед осіб, які отримували плацебо. Дослідження, які показують користь терапії серед осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГС, описані в розділі 9.2.

Споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН), виключені з більшості клінічних досліджень; таким чином, дані про переваги лікування серед них походять із обсерваційних досліджень. Систематичний огляд результатів лікування серед СІН (як колишніх, так і нинішніх користувачів), з яких приблизно половина одночасно споживали ін'єкційні наркотики, продемонстрували СВВ 56% (37% для генотипів 1 і 4, і 67% для генотипів 2 і 3), частота відміни лікування 22% і високий рівень дотримання режиму прийому ліків. Ці результати були аналогічні тим, які спостерігалися у людей, які не споживали наркотики (185). Крім того, дані економічного моделювання оцінки ефективності витрат лікування ВГС-інфекції серед СІН були розглянуті ГРН 2014 року. У цій групі лікування вважається економічно ефективним в різних умовах. Додатковою користю лікування СІН є те, що лікування інфекції ВГС може запобігти її передачі і знизити поширеність ВГС в цій групі населення (186, 187).

7.1.3 Обґрунтування рекомендації

Баланс користі і шкоди

ІФН-терапія, незалежно від того, чи це стандартний, чи Пег-ІФН, збільшує імовірність СВВ. Хоча оцінювані дослідження не змогли показати користь щодо виживаності або якості життя від досягнення СВВ, інші дослідження з більш тривалими періодами подальшого спостереження показали зв'язок (188). Є докази, в основному з обсерваційних досліджень, ефективності лікування інфекції ВГС серед СІН, в тому числі тих, хто продовжує споживати ін'єкційні наркотики під час лікування. Лікування гепатиту С є також ефективним серед осіб з ВІЛ-коінфекцією.

Ризик розвитку побічних реакцій від ІФН-терапії інфекції ВГС високий, з великою кількістю осіб, які припинили лікування через побічні реакції. Найбільш істотними ризиками є депресія, підвищений ризик розвитку тяжкої інфекції і анемія. Крім того, грипоподібний синдром часто зустрічається серед осіб на ІФН-терапії. Були розглянуті додаткові складності, такі як фінансовий тягар на пацієнтів, які повинні платити за дороге і тривале лікування. Незважаючи на це, з точки зору захворюваності та летальності від нелікованої інфекції ВГС, ГРН 2014 року дійшла висновку, що користь від лікування явно переважає потенціал шкоди. Група дійшла висновку, що ризик шкоди буде зменшений з введенням нових ПППД, які мають меншу тривалість терапії і більш сприятливі профілі безпеки.

Значення і переваги

Багато людей, які можуть отримувати лікування гепатиту С, не хочуть лікуватися через острах побічних реакцій ліків, зокрема, Пег-ІФН. Це небажання, імовірно, зменшиться з введенням ліків, які є більш безпечними і їх легше вводити.

Міркування стосовно ресурсів

Вартість лікування інфекції ВГС висока. Схема лікування Пег-ІФН з РБВ коштує від \$ 2000 до \$ 28 000 США на людину (189). Такий широкий діапазон цін відображає успіх в деяких країнах ведення переговорів з виробниками щодо зниження цін. Лікування гепатиту С вимагає клінічної та лабораторної інфраструктури для спостереження та моніторингу терапії; таким чином, можливість надання лікування є складним завданням.

Кілька країн із середнім рівнем доходу успішно розширили лікування ВГС. Єгипет представив найбільш вражаючий приклад, коли понад 300 000 осіб з ВГС отримали лікування станом на березень 2016 року. Лікування також отримали пацієнти в декількох інших КНСД, таких як Бразилія, Китай, Індія і Пакистан. Економічний аналіз на основі даних з Єгипту показав, що лікування пацієнтів з більш пізніми стадіями хвороби (METAVIR F4) вважається більш економічно ефективним, ніж лікування пацієнтів з менш вираженим фіброзом (190). Економічні оцінки показують, що лікування ВГС у СІН є економічно ефективним і може бути більш ефективним в деяких сценаріях, ніж лікування осіб, які не мають постійного ризику інфікування, оскільки передача інфекції ВГС може бути попереджена. Ці моделі також показують, що розширення масштабів лікування ВГС може мати вирішальне значення для зниження рівня поширеності інфекції ВГС серед СІН (186, 187, 191, 192).

7.1.4 Питання досліджень

Оперативні дослідження необхідні для оцінки різних моделей медичної допомоги. Вони можуть включати оцінку перерозподілу функцій і інтеграції послуг з лікування гепатиту С з іншими клінічними послугами, такими як ТБ або ВІЛ- клініками. Крім того, було б важливо оцінити способи надання послуг з лікування маргінальним групам, таким як СІН і, які вважають стандартні клінічні послуги важкодоступними.

7.2 Лікування ПППД

Нова рекомендація

Рекомендується використовувати схеми ПППД для лікування людей з гепатитом С, а не схеми

лікування Пег-ІФН/РБВ.

Розгляд підгруп: для пацієнтів з інфекцією генотипу 3 з цирозом і пацієнтів з інфекцією генотипу 5 і 6 з і без цирозу рекомендується схема на основі ІФН – СОФ/Пег-ІФН/РБВ в якості альтернативного варіанту лікування (див. Обґрунтування рекомендації).

Сильна рекомендація, середня якість доказів

7.2.1 Передумови

З моменту випуску першої настанови ВООЗ з лікування осіб з інфекцією ВГС в квітні 2014 року, кілька нових ліків отримали нормативне затвердження і докази з клінічних досліджень і спостережень когорти продемонструвати безпеку та ефективність схем лікування з використанням цих нових ліків. Ці схеми лікування (деякі з яких включають Пег-ІФН і/або РБВ) мають коротку тривалість лікування (зазвичай 12 тижнів), легко вводяться (всього лише одна таблетка/день), дуже ефективні (СВВ $\geq 90\%$ і добре переносяться з невеликою кількістю побічних реакцій). У них є потенціал бути основою для великого розширення числа осіб, які пройшли лікування. ГРН вважає, що важливо оцінити, чи є достатньо доказів, щоб рекомендувати нові ПППД на перевагу методам лікування, заснованих на Пег-ІФН.

7.2.2 Докази

Систематичний огляд (веб-додаток 2, 2016 р.) визначив 204 дослідження, які оцінювали безпеку і ефективність різних схем ПППД, і на основі самостійного пошуку знайшов ще два дослідження. Дослідження, проведені серед пацієнтів, інфікованих генотипом 1 чи 4, увійшли в метааналіз мережі, щоб представити непрямі об'єднані оцінки СВВ, припинення лікування та тяжкі зворотні події і летальність. Через відсутність даних про генотипи 2, 3, 5 і 6, мережевий метааналіз був неможливим, і прямі об'єднані оцінки СВВ, припинення лікування і тяжких зворотних подій і показники летальності були розраховані. У мережевому метааналізі результати у пацієнтів на ПППД були зіставлені з результатами у пацієнтів, які отримували Пег-ІФН/РБВ.

Підхід до класифікації доказів є модифікацією підходу стандарту GRADE в тому, що докази, отримані з досліджень, розглядалася як високої якості, навіть якщо це не були РКД. Це тому, що дослідження проводились в суворій відповідності з протоколами досліджень (тобто у відповідності з певними критеріями включенням і виключенням, зумовленими результатами і дуже низьким відсівом для подальшого спостереження). Крім того, незважаючи на відсутність контрольної групи в більшості досліджень, ефективність і безпека при лікуванні компаратором (ІФН і РБВ) добре встановлена з багатьох попередніх дослідженнях. Сила доказів була знижена через непряме (використання мережевого метааналізу) і ризик зсуву (дослідження з однією групою). Завдяки ефекту великої величини, якість доказів була піднята таким чином, що остаточна оцінка була як докази помірної якості.

У нелікованих хворих з інфекціями генотипу 1 або 4, які отримували Пег-ІФН/РБВ, об'єднаний показник СВВ склав 46,9% (95% ДІ: 41,9–51,9%). У пацієнтів на схемах, які включали Пег-ІФН/РБВ з ПППД, об'єднана СВВ була між 66,4% і 90,2%. У пацієнтів, які отримували один ПППД/РБВ, об'єднаний показник СВВ склав 77,3%, а для схем ПППД об'єднаний показник СВВ склав вище 96%, за винятком асунапревіру/ДАК (СВВ 83,1%) (рис. 7.1). Аналогічні результати спостерігалися у пацієнтів, які вже отримували лікування, де

терапія на основі ІФН досягла СВВ 21,7–64,9%, в той час як ПППД терапія досягла СВВ від 94% до 98,1% за винятком асунапревіру/ДАК (показник СВВ 62,9%) (рис. 7.2).

Припинення лікування через несприятливі події сталося в 2,1–13,6% пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з генотипом інфекції 1 або 4, які отримували схеми з Пег-ІФН, і від 0,1% до 1,5% пацієнтів, які отримували схеми ПППД, за винятком асунапревіру/ДАК (5,2%) (рис 7.3). Тяжкі зворотні події були у 2,6–10,9% пацієнтів, які отримували лікування на основі схем ІФН порівняно з 0,9–2,2% пацієнтів, які отримували схеми лікування ПППД, за винятком асунапревіру/ДАК (8,3%) (рис. 7.5).

Аналогічні результати спостерігалися у пацієнтів з інфекціями генотипу 1 або 4 з досвідом лікування (рис. 7.4 і 7.6).

Менше було проведено досліджень у пацієнтів з генотипами 2, 3, 5 і 6 інфекції, але наявні докази показали аналогічні результати, як серед осіб, інфікованих генотипами 1 і 4, з більш високими показниками СВВ і нижчими показниками припинення та СВВ серед пацієнтів, які отримували схеми ПППД.

Дані, отримані з обсерваційних досліджень, були використані для отримання інформації, де дані клінічних досліджень, були обмежені (веб-додаток 7, 2016 р.).

Рисунок 7.1 Об'єднана пропорція показників СВВ в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше не отримували лікування

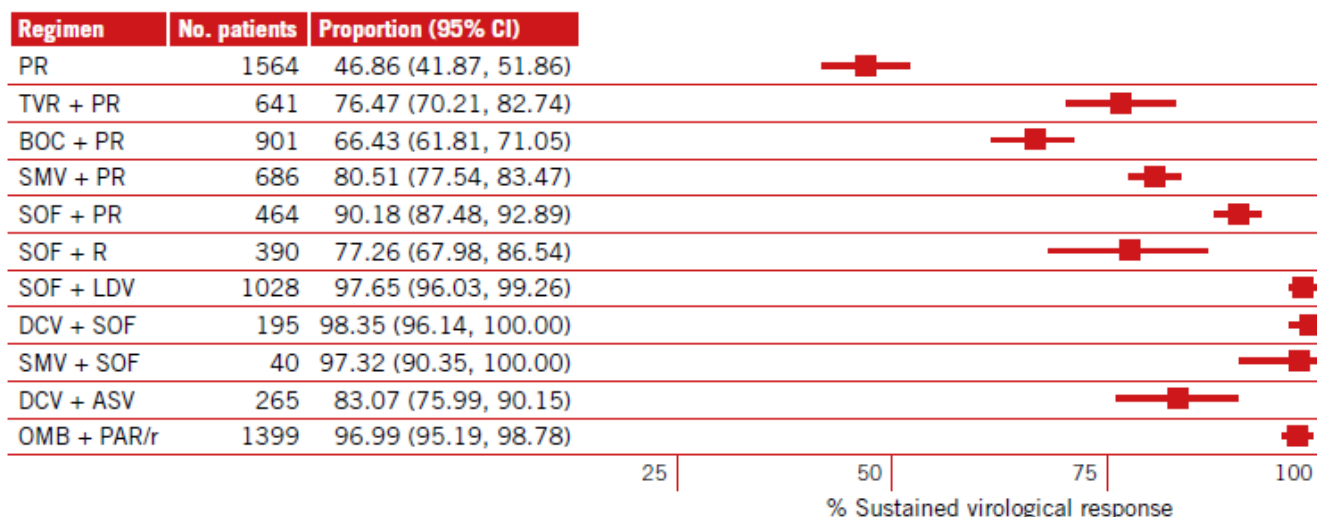


Рисунок 7.2 Об'єднана пропорція показників СВВ в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які отримували лікування

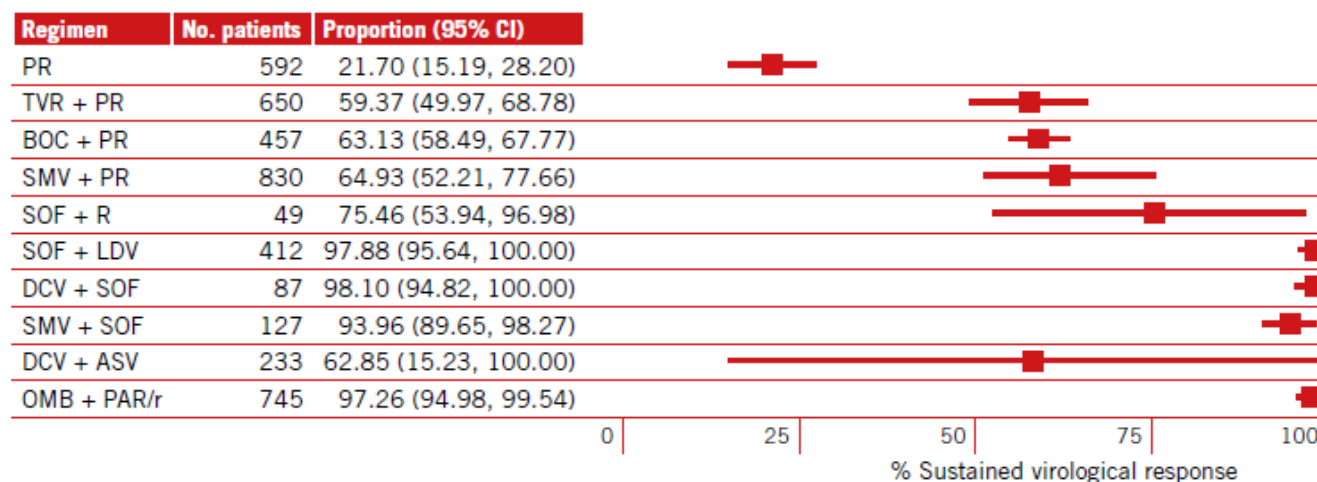
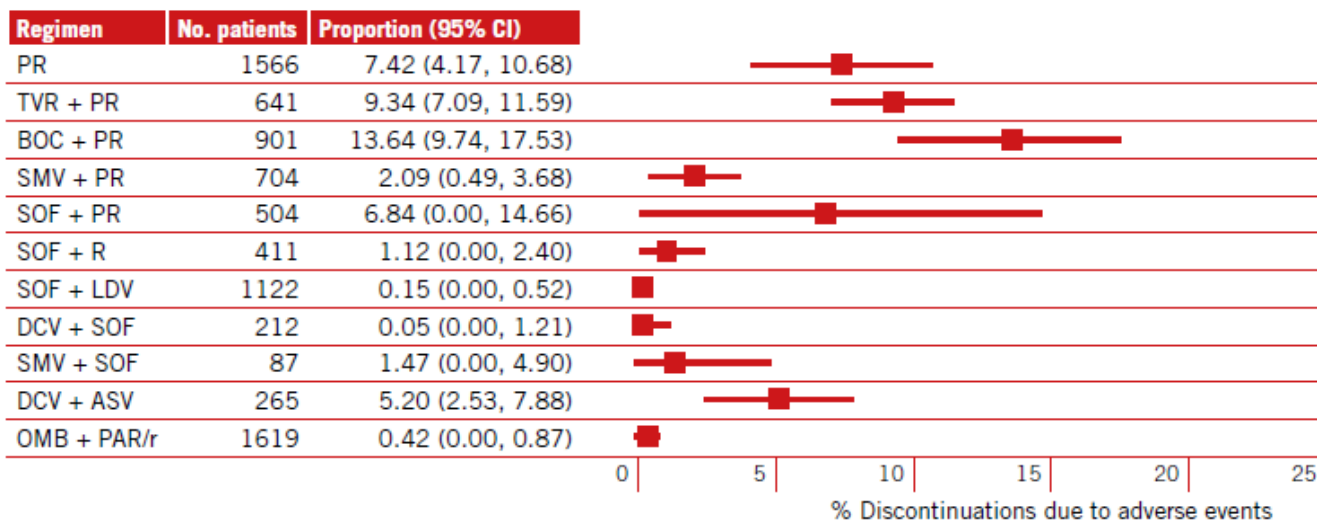


Рисунок 7.3 Об'єднана пропорція показників припинення через несприятливі події в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше не отримували лікування



PR: Пер-ІФН/РБВ

TVR + PR: ТЛП/ Пег-ІФН/ РБВ

BOC + PR: боцепревір/ Пег-ІФН/ РБВ

SMV + PR: сімепревір/ Пег-ІФН/ РБВ

SOF + PR: СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ

R + SOF: РТВ/ СОФ

LDV + SOF: ЛЕД/ СОФ

DCV + SOF: ДАК/ СОФ

SMV + SOF: СИМ/ СОФ

ASV + DCV: асунапревір/ ДАК

OMB + PAR/r: ОМБ/ПАР/ РТВ ± ДАС

Рисунок 7.4 Об'єднана пропорція показників припинення через зворотні реакції в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше отримували лікування

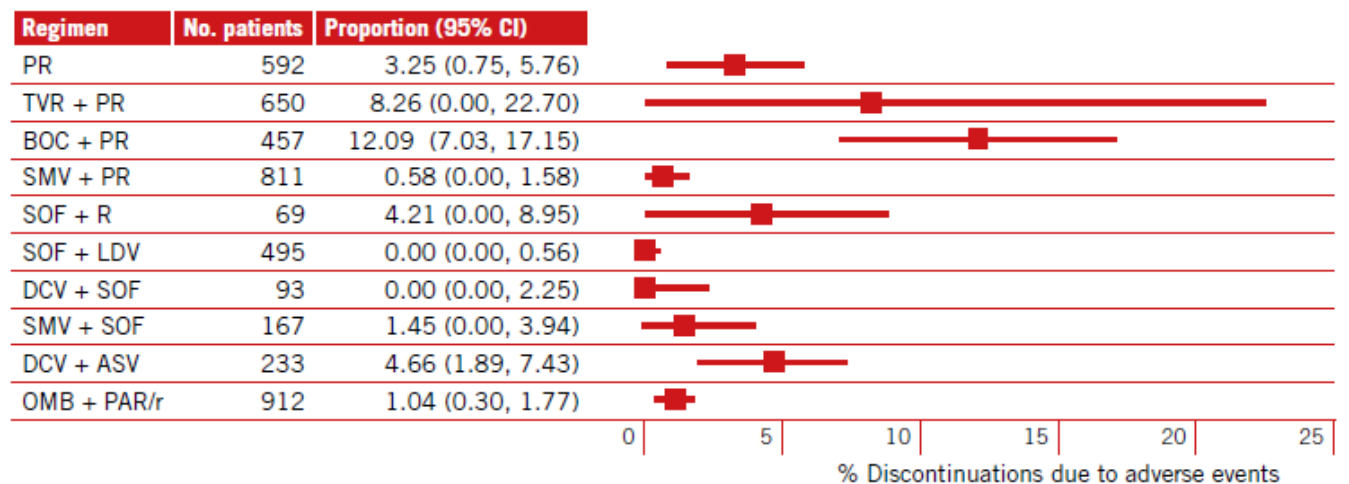


Рисунок 7.5 Об'єднана пропорція показників серйозних зворотних подій в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше не отримували лікування

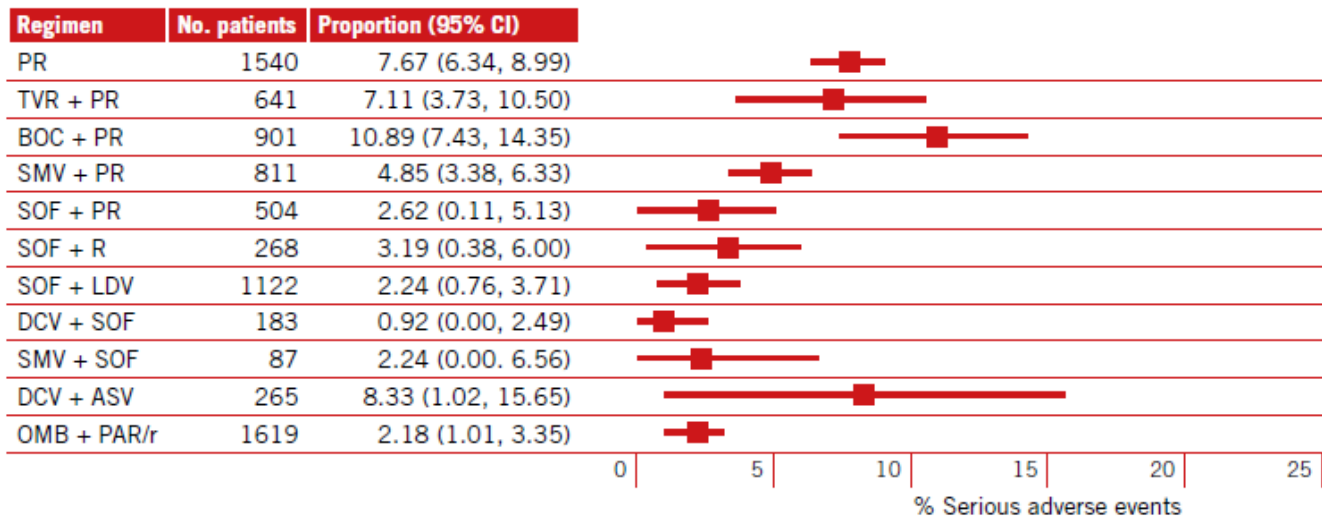
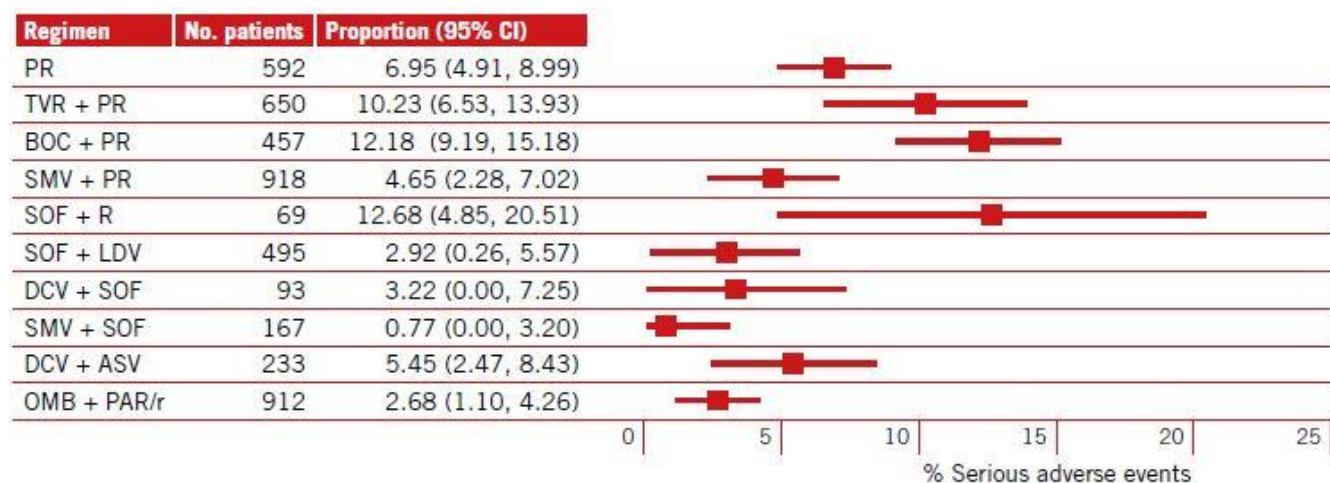


Рисунок 7.6 Об'єднана пропорція показників серйозних зворотних подій в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше отримували лікування



PR: Пег-ІФН/ РБВ

TVR + PR: ТЛП/ Пег-ІФН/ РБВ

BOC + PR: боцепревір/ Пег-ІФН/ РБВ

SMV + PR: сімепревір/ Пег-ІФН/ РБВ

SOF + PR: СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ

R + SOF: РТВ/ СОФ

LDV + SOF: ЛЕД/ СОФ

DCV + SOF: ДАК/ СОФ

SMV + SOF: СИМ/ СОФ

ASV + DCV СОФ/ДАК

OMB + PAR/r: ОМБ/ПАР/ РТВ ± ДАС

Всього 440 пацієнти з інфекцією генотипу 2 лікували СОФ/РБВ. СВВ була досягнута у 70–92% пацієнтів, які раніше не лікувалися і у 70–93,5% пацієнтів, які раніше отримували лікування. Ці результати аналогічні тим, які отримані з клінічних досліджень, описаних вище.

В цих обсерваційних когортах 82 особи з інфекцією генотипу 3 отримували СОФ/ДАК протягом 12 або 24 тижнів. Коли стратифікувати за попереднім досвідом лікування, наявністю цирозу печінки і використання РБВ, то загальна кількість в кожній групі була невеликою (менше 38 в кожній групі). Проте, усі пацієнти без цирозу, які раніше не отримували лікування і ті, хто отримував ДАК/СОФ ± РБВ досягли СВВ. У тих, хто не мав цирозу і мали досвід у лікуванні, додавання РБВ покращило СВВ з 89% до 100%. Серед тих, хто мав попередній досвід лікування і мали цироз печінки, додавання РБВ збільшило СВВ з 73,7% до 89,5%. Ці результати кращі, ніж ті, які отримані з Пег-ІФН і РБВ. Мало результати доступні стосовно пацієнтів з інфекцією генотипу 3, які приймають СОФ/Пег-ІФН/РБВ. Це лікування дало в результаті СВВ 100% у нелікованих раніше осіб без цирозу, 82% у нелікованих осіб з цирозом печінки, 85% з досвідом лікування без цирозу, а також 77% у людей з цирозом печінки з досвідом лікування.

Дані були доступні стосовно 77 осіб, інфікованих генотипами 5 або 6, які отримували або СОФ/Пег-ІФН/РБВ або ЛЕД/СОФ. Частота СВВ склала 100% з СОФ/Пег-ІФН/РБВ і $\geq 95\%$ з ЛЕД/СОФ.

7.2.3 Обґрунтування рекомендації

Баланс користі і шкоди

Група з розробки настанови дійшла висновку, що існують докази помірної якості, що схеми лікування ПППД є кращими, ніж схеми, які включають Пег-ІФН. На додаток до сили доказів, дана рекомендація була визнана «сильною», оскільки потенційна користь від більш високих показників СВВ і більш низьких показників значних побічних реакцій і припинення лікування переважають потенційну шкоду. З перспектив цінності і переваг, пацієнти віддавали перевагу схемам ПППД з цих причин, а також через їх легкість введення і коротку тривалість лікування. Крім того, зі зниженням цін на лікарські засоби ПППД терапія стає дешевшою, ніж терапія на основі ІФН в багатьох країнах. І, нарешті, введення ПППД терапії легше, ніж ІФН-терапії, що сприяє її імплементації.

Група з розробки настанови визнає, що в деяких конкретних сценаріях Пег-ІФН і РБВ залишається обмежена роль, де наявні дані обмежені в підтримці тільки ПППД терапії. Зокрема, це стосується осіб, інфікованих вірусом генотипу 3 з компенсованим цирозом печінки де, на підставі клінічних результатів досліджень СОФ/Пег-ІФН/РБВ дають найвищі шанси на СВВ. Крім того, відсутність даних про використання ПППД у пацієнтів з інфекціями генотипу 5 і 6 СОФ/Пег-ІФН/РБВ рекомендується в якості альтернативної схеми при інфекціях цих генотипів.

Значення і переваги

Як уже згадувалося раніше, у пацієнтів вірогідність виліковування і відсутність несприятливих подій є найбільш важливими факторами, пов'язаними зі схемами лікування, хоча пацієнти також визнають такі фактори як відсутність потреби в ін'єкціях і коротший термін лікування. Таким чином, ПППД терапія може бути прийнятною для пацієнтів, оскільки призводить до більш високого рівня лікування, коротшої тривалості, легшого введення і меншої кількості побічних реакцій.

Міркування щодо ресурсів

Ресурси, необхідні для введення терапії ВГС, можна умовно розділити на витрати системи охорони здоров'я (наприклад, лабораторії та персонал), а також ціни на ліки. Лікування пацієнтів з ПППД вимагає менше витрат системи охорони здоров'я порівняно з лікуванням ІФН, оскільки тривалість лікування коротша і менше необхідних лабораторних аналізів і менше несприятливих подій. Що стосується цін на ліки, вони є змінними і динамічними. Ціни ПППД є надзвичайно високими в країнах з високим рівнем доходу. Незважаючи на це, дослідження ефективності витрат, проведені в країнах з високим рівнем доходів, свідчать про те, що економічна ефективність ПППД терапії, як правило, нижче порога готовності оплатити в цих країнах. Мало досліджень економічної ефективності були проведені в КНСД. Пацієнти в КНСД можуть отримати користь від недорогих генериків, де ліцензійні угоди були підписані з компаніями, які займаються виробництвом генериків. Інші країни ведуть переговори про багаторівневі ціни безпосередньо з виробниками. Завдяки таким домовленостям про ціни, вартість ПППД терапії дійсно нижча, ніж ІФН терапія в таких країнах, як Монголія і Україна (таблиця 7.1). Хоча ціна ПППД терапії вище в Бразилії, якщо дивитися з точки зору ціни щодо СВВ, різниця між ІФН і ПППД терапією мала (таблиці 7.2).

Навіть при сприятливих цінах на лікарські засоби вплив лікування всіх пацієнтів вже з діагнозом хронічної інфекції ВГС на бюджет буде значним. У таблиці 7.3 представлені наслідки для бюджет

Бразилії, Монголії та Україні. В Бразилії, загальна вартість перевищить \$ 3 млрд. В Україні, відповідна цифра становить \$ 1,2 млрд, а в Монголії \$ 101 млн.

7.2.4 Впровадження

Досвід використання ПППД в США, Західній Європі та Єгипті демонструє можливість розширення доступу до лікування ВГС з використанням з ПППД. Інші приклади продемонстрували широкий доступ до терапії, зокрема ВІЛ, у всіх параметрах доходів, що це можливо. Через вимоги менш інтенсивного моніторингу непрямі витрати на лікування, пов'язані з лабораторним моніторингом буде нижче порівняно з моніторингом лікування Пег-ІФН і РБВ.

Оскільки ПППД терапію легше вводити і вона вимагає меншого моніторингу пацієнтів, її може вводити персонал нижчої ланки (наприклад, лікарі і медсестри первинної медичної допомоги). Це призвело б до доступності лікування в більшій кількості закладів, в тому числі для таких як СІН і мігрантів, які піддаються високому ризику інфекції, але які відчувають труднощі в доступі до послуг з лікування.

Таблиця 7.1 Вартість препарату на 4 тижні лікування ВГС в Бразилії, Монголії та Україні

Препарат		РБВ (\$)	Пег-ІФН (\$)	СОФ (\$)	ЛЕД/ СОФ (\$)	ДАК (\$)
Країна	Бразилія	26.63	455.18a	2 300.00	3149.00	849.00
	Монголія	26.63	455.18a	300.00	400.00	512.00
	Україна	21.19	118.00a	300.00	812.00	512.00

Джерело: аналіз впливу бюджету (веб-додаток 3, 2016)

^a Примітка: схеми на основі Пег-ІФН мають тривалість 48 тижнів порівняно з 12 або 24 тижнями схем ПППД.

Таблиця 7.2 Вартість на пацієнта (ВНП) і вартість на СВВ (ВНСВВ) вибраних схем ПППД в Бразилії, Монголії та Україні (\$ США 2015)

	Пег-ІФН/РБВ		Усі ПППД	
	ВНП (\$ США)	ВНСВВ(\$США)	ВНП (\$США)	ВНСВВ(\$США)
Бразилія	5 368	10 733	10 831	11 312
Монголія	7 036	15 316	1 709	1 739
Україна	3 173	6 150	2 953	3 097

Джерело: аналіз впливу бюджету (веб-додаток 3, 2016)

Таблиця 7.3 Вартість препарату на 4 тижні лікування ВГС в Бразилії, Монголії та Україні (\$ США 2015)

	Кількість осіб з хронічним ВГС	Кількість діагностованих осіб	Кількість осіб з СВВ	Вартість ліків (\$ США)	Інші витрати (\$ США)	Загальна вартість (\$ США)
Бразилія	2 036 570	314 934	299 734	3 324 524 944	65 984 876	3 390 509 821
Монголія	198 764	59 629	58 249	81 417 808	19 897 906	101 315 714
Україна	1 024 858	410 783	387 365	972 405 729	227 160 446	1 199 566 175

Джерело: Кількість осіб з хронічним ВГС на основі посилання (13) і діагностованих на основі посилання (9).

7.2.5 Питання досліджень

1. Потрібно більше даних щодо специфічних субпопуляцій, в тому числі у осіб з тяжкою нирковою недостатністю (тобто ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² і на гемодіалізі), осіб віком до 18 років, вагітних жінок, а також з коінфекцією ВГВ.
2. Потрібно більше даних для виявлення прогностичних факторів для вибору осіб, яких можна лікувати в більш короткі терміни.
3. На сьогоднішній день є обмежені дані щодо оцінки ефективності витрат на ПППД в КНСД. Ці дані можуть виявитися корисними в наданні допомоги політикам, які приймають рішення стосовно розподілу ресурсів на ПППД.
4. Нові дані свідчать про те, що резистентність NS5A може призвести до зниження показників СВВ; проте клінічне значення резистентності не відоме.
5. Необхідні додаткові дослідження, щоб допомогти прийняттю рішень щодо лікування після неефективного лікування, а також, яка стратегія другої чи третьої лінії повинна бути запропонована.
6. Регіональні реєстри в КНСД допоможуть забезпечити відсутні дані щодо результатів «реального світу» в цих країнах.
7. Алгоритми зі спрощеними підходами до скринінгу, лікування та моніторингу хронічного ВГС повинні бути оцінені для використання в закладах первинної медичної допомоги.
8. Необхідні дослідження з розробки вакцини для первинної профілактики інфекції ВГС.
9. Необхідні додаткові дослідження з одночасного ведення хронічного ВГС і активного туберкульозу.

7.3 Видалення рекомендації з лікування ТЛП або БЦП

Нова рекомендація

Використання схем, які містять БЦП або ТЛП більше не рекомендується для лікування осіб з інфекцією гепатиту С.

Сильна рекомендація, середня якість доказів

7.3.1 Довідкова інформація

ТЛП або БЦП є інгібіторами протеази першого покоління, які, коли вводять з Пег-ІФН/РБВ у осіб, інфікованих ВГС генотипу 1, призводить до більш високих показників СВВ порівняно з Пег-ІФН/РБВ

моно. В результаті вони були включені настанову ВООЗ з ВГС 2014 року для розгляду лікування інфекції ВГС генотипу 1. Проте, ці схеми лікування призводять до високого рівня серйозних побічних реакцій, в тому числі побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням ІФН і РБВ, а також пов'язаних з застосуванням ТЛП і БЦП. Порівняно з новішими ПППД, ефективність лікування схемами, які містять ТЛП або БЦП, нижча і побічні реакції частіші. Зокрема, пацієнти з запущеною хворобою, наприклад, з кількістю тромбоцитів $<100\,000/\text{мм}^3$ і альбуміну $<35\text{ г/л}$ на початку (передбачається, що значна частина пацієнтів отримували лікування на початкових етапах у багатьох країнах), більш імовірно помруть або матимуть тяжку інфекцію або декомпенсацію (193). У той час як ці ліки можуть все ще бути на ринку в деяких країнах, виробники вирішили вивести їх з більшості країн з високим рівнем доходу. Крім того, настановою 2015 року EASL або AASLD ці ліки більше не рекомендуються (194, 195).

7.3.2 Докази

Систематичний огляд виявив сім досліджень, які оцінювали ТЛП і чотири дослідження, які оцінювали БЦП при інфекції ВГС генотипу 1 або 4. З мережевого метааналізу показники СВВ були нижчі у пацієнтів, які раніше не отримували лікування (76,5%; 95% ДІ 0,2, 82,7%) та у пацієнтів з досвідом лікування (59,4%; 95% ДІ 50,0%, 68,8%), які отримували ТЛП/Пег-ІФН/РБВ порівняно з пацієнтами, які отримували схеми комбінацій ПППД, які показали СВВ $>90\%$ як у нелікованих, так і з досвідом лікування (рис. 7.1 і 7.2). Результати були подібні для БЦП/Пег-ІФН/РБВ. Відмінності в СВВ між схемами, які містять БЦП і ТЛП і новими схемами ПППД були статистично значущим. Спостерігалися більш високі показники припинення (від 8,3 до 13,6%) і серйозні побічні реакції (від 7,1 до 12,2%) серед нелікованих і з досвідом лікування пацієнтів, які отримували схеми з вмістом ТЛП і БЦП, ніж у пацієнтів, які отримували схеми з усіма ПППД (від 0,0 до 6,8% щодо припинення та 0,9–12,7% щодо серйозних побічних реакцій) (рис. 7.3 до 7.6). Факторами, які впливають на якість доказів були опосередкованість і ризик систематичної помилки; таким чином, докази вважалися доказами середньої якості.

7.3.3 Обґрунтування рекомендації

Баланс користі і шкоди

Баланс користі і шкоди був на користь лікування новими схемами ПППД порівняно з лікуванням БЦП або ТЛП завдяки більш високим показникам СВВ і нижчим показникам несприятливих подій і припинення лікування. Тривалість лікування БЦП і ТЛП також довша і вимагає одночасного введення ІФН; таким чином, пацієнти навряд чи віддають їм перевагу. Застосування нових ПППД, які не вимагають ІФН, а не продовжувати використовувати ТЛП і БЦП повинно пов'язуватись зі значною користю і без будь-якої шкоди.

Значення і переваги

Схеми лікування на основі БЦП і ТЛП пов'язані з більш високими показниками побічних реакцій і більш низькою ефективністю, ніж новіші методи лікування з ПППД. Схеми лікування більш за тривалістю лікування, вимагають щотижневих ін'єкцій і більш інтенсивного лабораторного моніторингу. Тому вони навряд чи будуть прийнятні для пацієнтів при наявності кращих варіантів (тобто нових ПППД).

Міркування щодо ресурсів

ПППД вимагають більш короткої тривалості лікування, мають менше вимог до моніторингу і менш імовірно витратні щодо лікування побічних реакцій порівняно з лікуванням за схемами на основі БЦП або ТЛП. Завдяки коротшій тривалості лікування і в країнах, де ціна нових ПППД була знижена, 8–12 тижневе лікування новими ПППД повинно бути дешевше, ніж лікування за схемами на основі БЦП

або ТЛП. У довгостроковій перспективі передбачається, що лікування новими ПППД при належних переговорах щодо ціноутворення вимагатиме менше ресурсів, ніж лікування за схемами на основі БЦП або ТЛП.

7.3.4 Впровадження

Як вже говорилося в розділі 7.2, уникання застосування Пег-ІФН/РБВ уникне частих серйозних побічних реакцій, пов'язаних як з ІФН, так і БЦП і ТЛП, сприятиме впровадженню лікування ВГС. Для того, щоб переконатися, що ці ліки більше не призначаються, національні агентства з лікарських засобів повинні розглянути можливість видалення ТЛП і БЦП з національних формулярів і настанов/протоколів лікування.

7.4 Переважні і альтернативні схеми лікування осіб з хронічним гепатитом С

Нова рекомендація

У осіб з ВГС генотипу 1 без і з цирозом печінки рекомендується лікування ЛЕД/СОФ з/без РБВ або ДАК/СОФ з/без РБВ.

Альтернативні рекомендовані схеми лікування осіб з інфекцією генотипу 1 без і з цирозом – це СИМ/СОФ з/без РБВ або ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС з/ без РБВ.

Сильна рекомендація, середня якість доказів

Нова рекомендація

У осіб з інфекцією ВГС генотипу 2 без і з цирозом печінки рекомендується лікування СОФ/РБВ.

Альтернативна рекомендована схема – це ДАК/СОФ.

Сильна рекомендація, низька якість доказів

Нова рекомендація

У осіб з ВГС генотипу 3 без цирозу печінки рекомендується лікування ДАК/СОФ або СОФ/РБВ.

У осіб з ВГС генотипу 3 з цирозом печінки рекомендується лікування з ДАК/СОФ/РБВ.

В якості альтернативи у осіб з ВГС генотипу 3 з цирозом печінки пропонується лікування СОФ з Пег-ІФН/РБВ.

Сильна рекомендація, низька якість доказів

Нова рекомендація

У осіб з ВГС генотипу 4 без і з цирозом печінки рекомендується лікування ЛЕД/СОФ з/без РБВ або ДАК/СОФ з/без РБВ.

Альтернативні схеми лікування, рекомендовані при ВГС генотипу 4 без і з цирозом печінки – це

СИМ/СОФ з/без РБВ або ОМБ/ПАР/РТВ з РБВ.

Сильна рекомендація; середня якість доказів

Нова рекомендація

У осіб з ВГС генотипу 5 або 6 без і з цирозом печінки рекомендується лікування ЛЕД/СОФ.

Альтернативною рекомендованою схемою є СОФ/Пег-ІФН/РБВ.

Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів

Схеми з ДАК, ЛЕД і СОФ можна призначати пацієнтам без цирозу печінки, а також пацієнтів з компенсованим і декомпенсованим цирозом печінки.

Схеми з ПАР, СИМ і Пег-ІФН можуть бути призначені особам без цирозу або з компенсованим цирозом печінки, але не для людей з декомпенсованим цирозом печінки, тому що вони можуть привести до печінкової недостатності та смерті в цих осіб. Таким чином, якщо це передбачено для людей з цирозом, вони повинні використовуватися тільки в тих місцях, де спеціалізована допомога надається і де ступінь цирозу печінки (компенсована проти декомпенсованим) може точно оцінити.

Таблиця 7.4 наводить коротку інформацію про рекомендовані кращі альтернативні схеми лікування ВГС з кожним генотипом. Таблиці 7.5 і 7.6 наводять рекомендовані кращі і альтернативні тривалості лікування у осіб з і без цирозу, відповідно. Було недостатньо доказів щоб мати можливість сформулювати рекомендації щодо конкретної тривалості лікування. Швидше за все, короткий виклад існуючих рекомендацій лікувально-тривалість від настанов AASLD і EASL 2015 року представлені в таблицях 7.5 і 7.6. Там, де рекомендації відрізнялися між цими двома настановами. Був обрана схема з меншою кількістю опцій (наприклад, «рибавирином 12 тижнів», ніж «рибавирин 12 або 24 тижні»).

Таблиця 7.4 Рекомендовані кращі і альтернативні схеми з якістю доказів і силою рекомендації

	Переважаюча	Альтернативна	Сила рекомендації	Якість доказів
Генотип 1 без цирозу	ДАК/СОФ або ЛЕД СОФ	СИМ/ СОФ або ОМБ/ ПАР/РТВ/ ДАС ± РБВ	Сильна	Помірна
Генотип 1 з цирозом	ДАК/СОФ ± РБВ або ЛЕД СОФ/±РБВ	СИМ/ СОФ ± РБВ або ОМБ/ ПАР/РТВ/ДАС± РБВ		
Генотип 2 з і без	СОФ/РБВ	ДАК/ СОФ	Сильна	Низька

	Переважаюча	Альтернативна	Сила рекомендації	Якість доказів
цирозу				
Генотип 3 без цирозу	ДАК/СОФ або СОФ/РБВ		Сильна	Низька
Генотип 3 з цирозом	ДАК/СОФ/РБВ	СОФ/Пег-ІФН/РБВ		
Генотип 4 без цирозу	ДАК/СОФ або ЛЕД/СОФ	СИМ/СОФ або ОМБ/ПАР/РТВ/ РБВ	Сильна	Помірна
Генотип 4 з цирозом	ДАК/СОФ±РБВ або ЛЕД/СОФ/±РБВ	СИМ/СОФ±РБВ або ОМБ/ ПАР/РТВ/РБВ		
Генотип 5 і 6 з і без цирозу	ЛЕД/СОФ	СОФ/Пег-ІФН/РБВ	Умовна	Дуже низька

Таблиця 7.5 Резюме рекомендованих кращих схем з тривалістю лікування*

	ДАК/СОФ	ЛЕД/СОФ	СОФ/РБВ
Генотип 1	12 тижнів	12 тижнів ^a	
Генотип 2			12 тижнів
Генотип 3	12 тижнів		24 тижні
Генотип 4	12 тижнів	12 тижнів	
Генотип 5		12 тижнів	
Генотип 6		12 тижнів	

Особи з цирозом

	ДАК/СОФ	ДАК/СОФ/РБВ	ЛЕД/СОФ	ЛЕД/СОФ/РБВ	СОФ/РБВ
Генотип 1	24 тижні	12 тижнів	24 тижні	12 тижнів ^b	
Генотип 2					16 тижнів
Генотип 3		24 тижні			
Генотип 4	24 тижні	12 тижнів	24 тижні	12 тижнів ^b	
Генотип 5			24 тижні	12 тижнів ^b	
Генотип 6			24 тижні	12 тижнів ^b	

* Тривалість лікування адаптована з рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) 2015 року і Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

^a Лікування може бути скорочене до 8 тижнів у нелікованих осіб без цирозу, якщо їх вихідний рівень РНК ВГС нижче 6 млн ($6,8 \log_{10}$) МО/мл. Тривалість лікування необхідно скорочувати з обережністю.

^b Якщо кількість тромбоцитів $<75 \times 10^3$ /мкл, слід призначити лікування РБВ 24 тижні.

Таблиця 7.6 Резюме рекомендованих альтернативних схем з тривалістю лікування*

Особи з цирозом

	СИМ/СОФ	ДАК/СОФ	ОМБ ПАР/РТВ/ДАС	ОМБ ПАР/РТВ/РБВ	СОФ/Пер-ІФН/РБВ
Генотип 1	12 тижнів ^a		12 тижнів		
Генотип 2		12 тижнів ^b			
Генотип 3					
Генотип 4	12 тижнів			12 тижнів ^b	
Генотип 5					12 тижнів ^b
Генотип 6					12 тижнів ^b

* Тривалості лікування адаптовані з настанови AASLD і EASL 2015 року.

a Якщо пацієнт з інфекцією генотипу 1a- є позитивним на Q80K, схема СИМ/СОФ не слід обирати.

б Пацієнтів з інфекцією генотипу 1a слід лікувати ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС і РБВ; а генотипі 1b слід лікувати з ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС.

Особи з цирозом

	Може бути призначено особам з компенсованим або декомпенсованим цирозом печінки	Ці схеми слід призначати тільки особам з компенсованим цирозом, оскільки вони можуть привести до печінкової недостатності та смерті, коли призначаються особам з декомпенсованим цирозом. Тому їх слід використовувати тільки в закладах, де спеціалізована медична допомога доступна і де ступінь цирозу печінки (компенсованого проти декомпенсованого) точно можна оцінити.				
	ДАК/СОФ	СИМ/СОФ	СИМ/СОФ/РБВ	ОМБ ПАР/РТВ/ДАС	ОМБ ПАР/РТВ/РБВ	СОФ/Пер-ІФН/РБВ
Генотип 1		24 тижні ^a	12 тижнів ^a	24 тижні ^b		
Генотип 2	12 тижнів					
Генотип 3						12 тижнів
Генотип 4		24 тижні	12 тижнів ^a		24 тижні	
Генотип 5						12 тижнів
Генотип 6						12 тижнів

* Тривалості лікування адаптовано з настанови AASLD і EASL 2015 року.

^a Якщо пацієнт з інфекцією генотипу 1a- є позитивним на Q80K, схема СИМ/СОФ не слід обирати

^b Пацієнтів з інфекцією генотипу 1a слід лікувати ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС і РБВ протягом 24 тижнів; а генотипу 1b слід лікувати з ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС і РБВ протягом 12 тижнів.