



А.И. Губенко  
Д.В. Горячев 
А.И. Муравьева 
Г.В. Шукшина 

Планирование программы клинических исследований препаратов прямого противовирусного действия для лечения хронического вирусного гепатита С

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

✉ Губенко Анна Игоревна; gubenko@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Разработка и применение препаратов прямого противовирусного действия существенно повысили эффективность лечения пациентов с инфекцией гепатита С. Однако рекомендации по клинической разработке данной группы препаратов в России и странах Евразийского экономического союза на данный момент отсутствуют.

Цель. Анализ требований и рекомендаций к планированию клинических исследований эффективности и безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия на основании нормативной документации регуляторных органов Европейского союза и США.

Обсуждение. В результате проведенного анализа обоснован выбор целевой популяции пациентов и дизайна клинических исследований эффективности и подтверждающих исследований, а также особенности разработки на клиническом этапе в особых группах пациентов, в том числе с коинфекцией гепатитом С и вирусом иммунодефицита человека, пациентов с трансплантатом печени и наличием предшествующего опыта лечения. Отмечено, что за пациентами, достигшими устойчивого вирусологического ответа, требуется наблюдение в течение одного полного года после завершения терапии для подтверждения длительности эффекта. В исследованиях по подбору дозы рекомендовано сначала изучить достаточный диапазон доз в режиме монотерапии, а затем проводить исследования комбинированного применения препарата. Показана необходимость совершенствования существующих схем лечения и изучения возможности сокращения продолжительности курса лечения.

Выводы. Сформулированы основные подходы и определена методология программы клинических исследований с учетом высокой степени корреляции эффективности указанных препаратов с генотипом и подтипом вируса гепатита С, которым инфицирован пациент.

Ключевые слова: клинические исследования; препараты прямого противовирусного действия; хронический вирусный гепатит С; вирус гепатита С; ЕАЭС

Для цитирования: Губенко А.И., Горячев Д.В., Муравьева А.И., Шукшина Г.В. Планирование программы клинических исследований препаратов прямого противовирусного действия для лечения хронического вирусного гепатита С. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(4):519–530. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-499>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Д.В. Горячев – член редакционной коллегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Anna I. Gubenko ✉ 
Dmitry V. Goryachev 
Anna I. Muravieva 
Galina V. Shukshina 

Planning a Clinical Trial Programme for Direct-Acting Antivirals for Chronic Viral Hepatitis C

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Anna I. Gubenko; gubenko@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Direct-acting antivirals have significantly improved the effectiveness of treatment for hepatitis C. However, Russia and the Eurasian Economic Union lack recommendations for the clinical development of medicinal products from this pharmacotherapeutic group.

Aim. The study aimed to analyse the requirements and recommendations for planning safety and efficacy clinical trials of direct-acting antivirals for chronic viral hepatitis C, outlined in the regulatory documents of the European Union and the United States.

Discussion. Upon analysing the requirements and recommendations, the authors explained the reasons behind choosing the target population and the design for the efficacy and confirmatory studies. The article covers the clinical development of direct-acting antivirals in special populations, including patients with hepatitis C and HIV co-infection, a liver transplant, and prior treatment experience. According to the authors, patients who achieved a sustained virological response should be followed up for a full year after the end of treatment in order to confirm the durability of their response. A dose-finding study should first identify a suitable dose range for monotherapy and, subsequently, for combined therapy. Current treatment regimens should be optimised, and studies should be conducted to reduce treatment duration.

Conclusions. The authors outlined the main approaches and a methodology for clinical trial programmes that should take into account the degree of correlation between the efficacy of direct-acting antivirals and the genotype/subtype of hepatitis C virus.

Keywords: clinical trials; direct-acting antivirals; chronic viral hepatitis C; hepatitis C virus; EAEU

For citation: Gubenko A.I., Goryachev D.V., Muravieva A.I., Shukshina G.V. Planning a clinical trial programme for direct-acting antivirals for chronic viral hepatitis C. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(4):519–530. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-499>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121021800098-4).

Disclosure. Dmitry V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. была принята глобальная стратегия по вирусному гепатиту, ориентированная на период до 2030 г. Целью разработанной стратегии стала элиминация вирусного гепатита, а целевыми показателями — снижение числа новых случаев инфицирования и смертности¹. Стратегия направлена на борьбу с пятью

вирусами гепатита: А, В, С, D, Е, но прежде всего с вирусами гепатитов В и С, учитывая их особую социальную значимость и экономическое бремя для здравоохранения [1].

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из наиболее распространенных инфекционных причин хронических заболеваний печени. ВГС имеет существенное генетическое многообразие и характеризуется высокой мутагенной активностью.

¹ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250042>

GHSS 2022–2030. Всемирная организация здравоохранения. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti_1-june2022_ru.pdf?sfvrsn=7c074b36_9

У РНК вируса есть полиморфные участки, на различиях нуклеотидной последовательности которых построена классификация вируса по генотипам и субтипам, имеющим разную степень чувствительности к препаратам противовирусной терапии. На данный момент выделяют 8 генотипов ВГС и десятки субтипов вируса. У инфицированных ВГС могут появляться новые варианты вируса, называемые квазивидами [2–4].

Антитела к ВГС выявляются у 1% населения от общей численности в мире, среди них 2/3 хронически инфицированы. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с прогрессированием заболевания часто наблюдается увеличение степени тяжести фиброза печени, что с высокой долей вероятности приводит к циррозу печени (ЦП), развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и необходимости трансплантации печени. Целью лечения ХВГС является элиминация ВГС и профилактика осложнений, включая ЦП, ГЦК и летальный исход [5–7].

Первые схемы лечения ХВГС включали препараты интерферона, эффективность которых варьировала в пределах 30–40%. Благодаря достижениям в области молекулярной биологии были разработаны препараты прямого противовирусного действия (ПППД), влияющие на ВГС в определенные этапы жизненного цикла за счет подавления функции белков вируса. Применение ПППД последнего поколения позволяет достичь элиминации вируса гепатита С более чем у 95% пациентов.

Таблица 1. Препараты прямого противовирусного действия, зарегистрированные в Российской Федерации (по данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на август 2023 г.)

Table 1. Direct-acting antivirals approved in the Russian Federation (Russian State Register of Medicines as of August 2023)

Класс препарата по типу действия	Международное непатентованное наименование	Страна держателя регистрационного удостоверения
Ненуклеозидный ингибитор NS5B; ингибитор NS5A+ингибитор NS3/4A+ингибитор СYP3A4 (фармакокинетический усилитель)	Дасабувир; омбитасвир+паритапревир+ритонавир	Россия
Ингибитор NS5A	Даклатасвир	Россия
Нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B	Софосбувир	Россия Великобритания
Ингибитор NS3/4A протеазы	Нарлапревир	Россия
Ингибитор NS3/4A протеазы+ингибитор NS5A	Глекапревир+пибрентасвир	Россия
Ингибитор NS3/4A+ингибитор NS5A	Гразопревир+элбасвир	Россия
Ингибитор NS5A+нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B	Велпатасвир+софосбувир	Великобритания
Ингибитор NS5A+нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B	Ледипасвир+софосбувир	Великобритания

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

² <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

По данным Государственного реестра лекарственных средств² на август 2023 г. в Российской Федерации зарегистрированы ПППД, представленные в *таблице 1*. Все препараты имеют пероральный способ применения.

Механизм действия ПППД заключается в ингибировании функции неструктурных белков NS3/4A, NS5A и NS5B вируса гепатита С. Неструктурные белки не входят в состав зрелых вирионов, а образуются во время репродукции вируса и обеспечивают регуляцию экспрессии вирусного генома, а также являются предшественниками структурных белков. В соответствии с действием на определенные неструктурные белки принято выделять 4 класса ПППД: 1) ингибиторы протеазы NS3/4A; 2) ингибиторы NS5A репликативного комплекса и ингибиторы NS5B полимеразы, которые включают два класса; 3) нуклеозидные ингибиторы NS5B полимеразы; 4) ненуклеозидные ингибиторы NS5B полимеразы [8].

Успехи в разработке новых ПППД существенно повысили эффективность лечения ХВГС, но основная задача полной элиминации вируса по-прежнему не решена. Эффективность лечения на уровне популяции зависит от количества пациентов с ВГС, получающих ПППД. Однако в связи с высокой ценой препаратов доступ к лечению остается ограниченным. Менее 10% пациентов с инфекцией ВГС имеют возможность использовать эффективные схемы лечения. В Российской Федерации особую важность представляет возможность лечения ХВГС

противовирусными препаратами, производство которых локализовано на территории страны. Терапия гепатита С ПППД обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению со схемами терапии, включающими интерферон, однако она по-прежнему требует оптимизации. Существует потребность в сокращении продолжительности лечения, что будет способствовать уменьшению побочных эффектов противовирусных препаратов [9–12].

Для части пациентов противовирусная терапия ПППД оказывается неэффективной. Применение ПППД не приводит к полной элиминации вируса в 2–10% случаев. Неудачи терапии могут быть обусловлены феноменом лекарственной резистентности ВГС, несоблюдением режима лечения и межлекарственными взаимодействиями. По мере увеличения охвата терапией пациентов может произойти накопление резистентных штаммов ВГС, что приведет к необходимости разработки новых схем терапии и новых препаратов для лечения ХВГС. Снижение приверженности терапии может возникать вследствие возникновения побочных реакций или особенностей режима дозирования. На фоне несоблюдения режима дозирования концентрация действующих веществ в крови может быть снижена, что, в свою очередь, может привести к недостаточному воздействию на вирус и появлению мутаций резистентности. Возможные межлекарственные взаимодействия при сопутствующем приеме нескольких препаратов могут приводить к снижению эффективности проводимой терапии или ее небезопасности. Данный аспект подтверждает необходимость разработки как новых лекарственных препаратов, так и новых схем терапии ХВГС [13–15].

Для пациентов с почечной недостаточностью, с выраженной стадией цирроза, с так называемым декомпенсированным циррозом и печеночной недостаточностью или с опытом неудачного лечения в прошлом, пациентов детского возраста актуальна разработка новых препаратов и новых схем лечения³, а также изучение возможности сокращения продолжительности курса лечения.

Программа клинических исследований ПППД должна быть спланирована таким образом, чтобы на всех этапах разработки были определены ключевые факторы, влияющие на эффективность и безопасность применения препарата у целевой популяции пациентов. Действующие на данный момент в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) рекомендации относительно разработки препаратов для лечения ХВГС касаются препаратов, входящих в устаревшие схемы лечения интерфероном⁴. При этом в 2021 г. были опубликованы клинические рекомендации Минздрава, согласно которым в схемы лечения ХВГС входят только ПППД⁵.

В связи с отсутствием критериев оценки эффективности и безопасности ПППД при их клинической разработке возникает потребность в заимствовании опыта зарубежных регуляторных органов в области планирования программ клинических исследований ПППД, главным образом нормативно-правовой базы Европейского союза и США.

Цель работы – анализ требований и рекомендаций к планированию клинических исследований эффективности и безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия на основании нормативной документации регуляторных органов Европейского союза и США.

Планирование программ клинических исследований

Данная работа является продолжением опубликованной ранее [16] и отражает быстрый прогресс в области лечения ХВГС, а также более детально раскрывает вопросы и проблемы клинической разработки ПППД.

Основными документами, в которых представлены рекомендации по проведению клинических исследований ПППД для лечения ХВГС, являются проект руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁶ и руководство Управления по контролю за качеством

³ Пичугина Е. Гепатит — от мала до велика. Московский комсомолец, № 28599 от 11.08.2021.

Котов Р. Гепатит С будут лечить по-новому. Интервью с соавтором рекомендаций Минздрава. СПИД.ЦЕНТР, 22.02.2022. <https://spid.center/ru/articles/4052/>

⁴ Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 4. М.: Гриф и К; 2014.

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

⁵ Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2021.

⁶ Draft guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev. 1. London; 2016.

продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)⁷.

Методы исследований

Эталонными методами определения генотипа и подтипа ВГС являются прямое секвенирование, т.е. определение точного порядка расположения нуклеотидов в молекуле РНК, и филогенетический анализ. Секвенирование генома одновременно позволяет выявлять резистентные варианты вируса при изучении генотипической резистентности. Фенотипическая резистентность, т.е. резистентность, которая возникает в результате процесса жизнедеятельности вируса и не наследуется, определяется изменением чувствительности вируса к препарату в условиях *in vitro* [17]. Возможные межлекарственные взаимодействия прогнозируются путем изучения метаболического профиля разрабатываемого препарата, влияния совместного применения исследуемого и других препаратов на концентрации действующих веществ в крови [18, 19]. Концентрацию РНК ВГС в плазме крови определяют методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, нижний предел количественного определения метода⁸ должен быть около 10–15 МЕ/мл [20].

Оценка степени тяжести фиброза печени

Для правильной стратификации пациентов на группы и оценки полученных результатов требуется диагностика стадии цирроза или фиброза печени. Определение исходного состояния пациентов с ЦП имеет решающее значение для установления корреляции между развитием ЦП и эффективностью, безопасностью и фармакокинетикой препарата. ЦП является важным фактором, влияющим на результаты лечения. Диагностика цирроза основывается на результатах клинических, морфологических, инструментальных и лабораторных методов исследований с использованием различных прогностических шкал. Пациенты с ЦП должны быть обследованы на предмет портальной гипертензии. Биопсия печени является стандартным методом для оценки некровоспаления и фиброза, в качестве альтернативы доступен ряд методов неинвазивной оценки гистологии печени (эластометрия, панели биомаркеров фиброза)⁹ [5, 21–23].

⁷ Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing direct-acting antiviral drug for treatment. FDA-2013-D-1170. Rockville, MD; 2017.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

¹⁰ Draft guideline on clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev. 1. London; 2016.

Фармакокинетика

Одним из ключевых факторов, определяющих успешное достижение ответа на лечение у пациента, является концентрация препарата, позволяющая полностью подавить репликацию вируса и предотвратить селекцию резистентных вариантов. Препарат в концентрации выше ингибирующей обеспечивает эффективное подавление репликации вируса. Чтобы сократить риск отбора резистентных вариантов вируса, первоначальные исследования фармакокинетики следует проводить с привлечением здоровых добровольцев и применением однократных или многократных нарастающих доз. Исследования фармакокинетики, проводимые у пациентов, инфицированных ВГС, должны включать оценку взаимосвязи между экспозицией препарата и вирусологическим ответом [24].

Оценка фармакокинетических параметров у пациентов с нарушением функции почек и печени позволит получить необходимые данные по коррекции режима дозирования. Исследования с привлечением пациентов с почечной и печеночной недостаточностью возможно проводить с участием тех, у кого диагностирован ВГС, но только если при этом на основании результатов проведенных тестов на резистентность (анализы фенотипической и генотипической резистентности) было установлено, что развитие резистентности маловероятно. У пациентов с моноинфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) возможно проведение исследования фармакокинетики препарата при его однократном применении или краткосрочные исследования при многократном применении препарата¹⁰.

Оценка эффективности

Популяция. Эффективность многих ПППД зависит от генотипа и подтипа вируса ВГС, которым инфицирован пациент. Диапазон генотипов ВГС у пациентов, для которых актуально проведение клинического исследования, будет первоначально основываться на данных о противовирусной активности препарата *in vitro*. При выборе популяций пациентов с определенными генотипами вируса для последующих исследований следует использовать результаты ранних клинических исследований. Обоснование изучения различных генотипов и подтипов вируса у пациентов в отдельных исследованиях или в рамках одного исследования должно учитывать, какие

комбинации препаратов, дозы, продолжительность лечения и терапия сравнения могут быть оптимальными для каждой группы пациентов¹¹.

Информация о предыдущем опыте лечения интерфероном альфа и полученный ранее ответ на терапию помогают понять взаимосвязь ответа на интерферон и ответа на схему лечения без него¹². Набор в исследование пациентов, уже проходивших лечение, может быть полезным для определения оптимальной схемы терапии для тех пациентов, у которых регистрировался низкий вирусологический ответ на интерферон-содержащие схемы лечения или низкий иммунитет к ВГС. Чтобы аргументировать назначение ПППД широкому кругу уже получавших ПППД пациентов, следует подтвердить эффективность препарата в популяциях исследования среди пациентов, которые в том числе получали терапию препаратами ПППД того же класса, что и исследуемый препарат. В таких случаях следует отдельно доказывать эффективность препарата у пациентов, для которых замена схемы лечения необходима по причине резистентности, развившейся после ранее проведенной терапии ПППД того же класса, что и исследуемый препарат¹³.

Пациенты с фиброзом или ЦП могут быть исключены из ранних клинических исследований. В случае включения данной группы пациентов в исследование необходима стратификация пациентов и проведение подгруппового анализа действия препарата. У пациентов, для которых степень тяжести заболевания печени известна, в рамках клинического наблюдения возможно оценить взаимосвязь между исходными гистологическими показателями печени и эффективностью исследуемого ПППД¹⁴.

Дизайн. Наиболее информативными подтверждающими клиническими исследованиями являются рандомизированные двойные слепые исследования с активным контролем (стандартом терапии) у целевой популяции. Для использования других дизайнов исследования необходимо научное обоснование. Дизайн, который до начала подтверждающих исследований подходит

с точки зрения, например, генотипов и исследуемых популяций или использования соответствующих схем сравнения, может со временем измениться. Спонтанная элиминация ВГС при отсутствии лечения – очень редкое событие [25]. Поэтому проспективные рандомизированные исследования без активного контроля, представляющего собой рекомендованную регуляторными органами схему лечения, могут быть достаточно информативными, если ожидается, что частота устойчивого вирусологического ответа (УВО12)¹⁵ будет очень высокой (например, около 95%)¹⁶.

Возможные альтернативные варианты дизайна включают плацебо-контролируемые исследования с отсроченным активным лечением, исследования, в которых сравниваются разные схемы с исследуемым новым ПППД или несколькими новыми ПППД, и несравнимые исследования¹⁷. Если в исследовании нет группы сравнения с активным контролем, разработчик должен обосновать, что демографические характеристики и особенности заболевания включенных в исследование пациентов соответствуют предполагаемому назначению исследуемой схемы терапии. Чтобы удостовериться, что частота достижения УВО12 не зависит от подбора пациентов «легко поддающихся лечению», в исследование следует включать пациентов, характеристики которых могут ассоциироваться с более низкой частотой достижения УВО12 (например, пациенты, столкнувшиеся с неэффективностью предшествующего лечения или имеющие тяжелую стадию фиброза печени). Результаты исследований, в которых пациентов не рандомизируют в контрольную группу, сложно интерпретировать, если ожидаемая частота достижения УВО окажется ниже, чем предполагалось на этапе планирования. Рекомендуется проводить по крайней мере одно исследование, в котором исследуемая схема лечения сравнивается с приемом плацебо или активного препарата сравнения¹⁸.

Первичная конечная точка

Валидированной суррогатной первичной конечной точкой исследований, направленных

¹¹ Draft guideline on clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev. 1. London; 2016.

¹² Там же.

¹³ Там же.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Доля пациентов, у которых концентрация РНК ВГС в плазме крови ниже предела количественного определения через 12 недель после окончания лечения.

¹⁶ Draft guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev. 1. London; 2016.

¹⁷ Там же.

¹⁸ Там же.

на определение частоты излечения, является частота УВО12. Приблизительно 99% пациентов, достигших УВО12, остаются в ремиссии через 5 лет, снижается риск развития ГЦК и летального исхода [26]. Помимо частоты УВО12 следует исследовать динамику вирусологического ответа во время терапии. Наличие вирусологического ответа на ранней стадии терапии по схеме, включающей ПППД, и сразу после ее завершения часто не является показательным для УВО12. Но поскольку через четыре недели лечения (УВО4) можно приблизительно на 90% спрогнозировать УВО12, принимать решения по дальнейшей программе клинической разработки следует на основании данных в этой точке¹⁹ [27].

Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки должны включать определение частоты случаев вирусологической неэффективности (повторного выявления РНК ВГС в плазме крови после завершения лечения и роста концентрации вирусной РНК во время лечения), частоты достижения концентрации РНК ВГС в плазме крови ниже предела количественного определения через 24 недели после окончания лечения (УВО24) и долю пациентов, столкнувшихся с вирусологической неэффективностью лечения в связи с резистентностью из-за изменений генотипа ВГС, возникающих в результате терапии. После определения концентрации РНК ВГС в плазме крови в точке УВО12 следует вести последующее наблюдение за показательной выборкой пациентов, достигших и не достигших УВО. За пациентами, достигшими УВО12, требуется наблюдение в течение одного полного года после завершения терапии для подтверждения длительности эффекта. Для пациентов, не достигших УВО, требуется три полных года последующего наблюдения и анализ на генотипическую резистентность с целью понимания динамики возвращения вируса к дикому типу или долгосрочности сохранения резистентных к терапии вариантов после прекращения лечения²⁰.

Исследования по подбору дозы

Следует изучить достаточный диапазон доз в исследованиях в режиме монотерапии, принимая во внимание значения эффективной концентрации (EC50) как вируса дикого типа, так и вируса с мутациями, возникшими под влиянием препарата, чтобы дозы, выбранные для последующих

исследований в режиме комбинированной терапии, были достаточно эффективны против уже существовавших ранее вариантов вируса с пониженной чувствительностью. Исследования в режиме монотерапии сначала должны проводиться с участием пациентов с ХВГС без выраженного фиброза печени. Максимальная рекомендуемая продолжительность монотерапии ПППД для первоначального исследования фазы Ib зависит от нескольких факторов: механизма действия ПППД, фармакокинетических параметров, ожидаемого барьера резистентности, исследуемой популяции и доступности других ПППД того же или другого класса. Для оценки противовирусного действия препарата, применяемого по исследуемой схеме дозирования, достаточно трех суток в режиме монотерапии, охватывающих первую фазу вирусного размножения. Увеличение длительности исследований в режиме монотерапии возможно при выявлении резистентных вариантов вируса [28].

Исследования в режиме монотерапии должны обеспечить основу для подбора доз на следующем этапе в рамках исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии. Ранние исследования комбинированного применения препарата выполняются с целью определения оптимальной дозы, схемы приема и длительности лечения. Их проводят при участии пациентов с заболеванием в более ранней стадии, а после получения необходимых данных – у пациентов на поздних стадиях заболевания. Полученные данные в дальнейшем будут использованы в исследованиях III фазы²¹.

Подтверждающие исследования

В подтверждающих исследованиях III фазы субпопуляции, подходящие с точки зрения генотипа ВГС, диагностированного ЦП или имеющегося предыдущего опыта лечения, в каждом конкретном случае могут быть разными. Это зависит от схемы терапии, а также от наличия доступных на рынке ПППД и рекомендуемых схем терапии сравнения для конкретной популяции. Наиболее эффективные схемы терапии представлены комбинациями препаратов. Исследуемый ПППД можно добавить к одному или нескольким ранее зарегистрированным препаратам, или заменить им один из компонентов рекомендованной схемы терапии, или исследуемая схема может состоять исключительно из двух или более исследуемых препаратов [29].

¹⁹ Там же.

²⁰ Там же.

²¹ Там же.

Исследование препарата в качестве дополнительной терапии или в качестве замены стандартной терапии.

Как правило, требуется группа пациентов, получающих активный препарат сравнения. Если исследуемый препарат используется для добавления к стандартной схеме терапии или для замены одного или нескольких ее компонентов, следует в первую очередь рассматривать в качестве терапии сравнения именно эту схему. Если цель таких исследований с заменой или с добавлением препарата – сократить длительность лечения, возможен дизайн подтверждающего исследования, которое продемонстрирует, что препарат не уступает по эффективности препарату сравнения, т.е. дизайн не меньшей эффективности. А если цель исследования с добавлением препарата к схеме терапии – повысить эффективность, то требуется дизайн по подтверждению его превосходства над препаратом сравнения.

Исследования с целью возможности сокращения длительности терапии.

Целью исследований в процессе разработки препарата может быть подтверждение эффективности более коротких схем терапии, чем те, которые рекомендуются в настоящее время, т.е. менее 12 недель. Включать в исследования с сокращенной продолжительностью лечения пациентов, которые нуждаются в терапии срочно, следует только в том случае, если на случай неэффективности препарата имеется безинтерфероновый вариант терапии. При этом следует принимать во внимание ожидаемую перекрестную резистентность вируса к другим, уже зарегистрированным, ПППД. Данные рекомендации также распространяются на ситуации, в которых стандартная для целевой популяции схема лечения требует больше времени, чем максимальный срок терапии, изученный в рамках программы разработки исследуемого ПППД.

Комбинированные схемы терапии. На этапе клинических исследований возможна разработка как отдельных препаратов, так и фиксированных комбинаций, которые могут включать либо ранее зарегистрированные и новые ПППД, либо только новые препараты. Клинических исследований с полным факторным дизайном для подтверждения вклада каждого компонента комбинации в эффективность терапии обычно не требуется. Программу разработки следует планировать так, чтобы получить обоснование необходимости применения каждого препарата с учетом всей совокупности данных²².

Экстраполяция эффективности на разные генотипы ВГС

В разных регионах распространены разные генотипы ВГС. В России самыми распространенными являются генотип 1 (52,6% случаев, из них 3,7% приходится на субтип 1a и 48,9% – на субтип 1b) и генотип 3 (39,6%), гораздо реже встречается генотип 2 (7,8%). Генотипы 4–6 встречаются менее чем в 0,01% случаев, генотипы 7 и 8 – крайне редко [3].

С точки зрения эффективности ПППД генотипы ВГС отличаются друг от друга по нескольким аспектам. Активность ПППД может быть разной для разных генотипов или подтипов, что может быть обусловлено разными EC50 для наиболее часто встречающихся вариантов, разными барьерами резистентности при разных генотипах в силу различий в частоте встречаемости резистентных квазивидов. У разных генотипов и подтипов вируса может различаться частота встречаемости поддающихся обнаружению полиморфных вариантов. Один из наиболее клинически значимых полиморфных вариантов – полиморфизм гена *IL28B* [30].

С учетом вирусологических данных, предварительно полученных *in vitro*, возможно использовать данные о клинической эффективности препарата в отношении одного генотипа для подтверждения вывода об эффективности в отношении другого генотипа, для которого клинических данных относительно мало. Например, если имеются данные об эффективности ПППД против генотипа 1, можно сделать вывод об эффективности того же препарата против генотипов 4, 5 и 6. При такой экстраполяции имеющиеся данные используются для оценки суммарной противовирусной эффективности препарата против доминирующих квазивидов или наиболее распространенных вариантов. Для возможности экстраполяции данных по эффективности генотип, на который экстраполируется эффективность, должен поддаваться элиминации не хуже, чем генотип, о котором данные уже получены. Как правило, для экстраполяции используются данные о клинической эффективности препарата в отношении генотипа 1. Предполагаемое сходство специфической противовирусной активности препарата против разных генотипов ВГС во время лечения необходимо подтвердить данными о значениях EC50, полученными ранее на доклиническом этапе. Необходимо проанализировать генетическую гетерогенность генотипа ВГС, на который экстраполируется эффективность препарата, и оценить частоту

²² Draft guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev. 1. London; 2016.

встречаемости потенциально значимых полиморфизмов в гене, кодирующем молекулярную мишень. Устойчивые квазивиды у генотипов, на которые экстраполируются данные, должны встречаться не чаще, чем у тех, с которых производится экстраполяция²³.

Особые группы пациентов

К особым группам пациентов с ХВГС в исследованиях эффективности и безопасности ПППД относят пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс В или С по шкале Чайлда-Пью), пациентов после трансплантации печени, пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), с ХВГС и коинфекцией ВИЧ, с ХВГС и коинфекцией вирусом гепатита В (ВГВ), а также ранее получавших лечение ПППД. Данные популяции пациентов в эпоху терапии ХВГС интерфероном относились к трудно поддающимся лечению. При применении безинтерфероновых схем вероятность достижения УВО у пациентов данных групп значительно возросла [31]. Пациенты пожилого возраста не считаются особой популяцией в том же смысле, что и все упомянутые выше категории, тем не менее включение пожилых пациентов в исследования желательно. Особенности клинических исследований ПППД в педиатрической популяции описаны далее.

Отдельные группы пациентов могут иметь ряд сопутствующих заболеваний, в том числе хронического характера, что способствует полипрагмазии, т.е. приему нескольких препаратов одновременно. В таких условиях вероятность метаболических или транспортно-опосредованных лекарственных взаимодействий весьма вероятна, что обуславливает необходимость изучения межлекарственных взаимодействий исследуемого препарата с препаратами для лечения ВИЧ-инфекции и с препаратами, применяемыми при трансплантации печени [32–35].

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени. К группе пациентов с декомпенсированным заболеванием печени следует относить тех, у кого наблюдается или ранее наблюдалась клиническая картина декомпенсации, в том числе кровотечение из варикозно расширенных вен, асцит, серьезные бактериальные инфекции или энцефалопатия, а также пациентов с печеночной недостаточностью, оцениваемой по шкале Чайлда-Пью. Использование ПППД у данной группы пациентов приводит к улучшению функции печени и последующей ремиссии заболевания. Более высокий риск дальнейшего

развития ГЦК у таких пациентов был исключен согласно имеющимся данным [36].

При выборе схем терапии для исследования необходимо принимать во внимание доступные данные, касающиеся длительности лечения и необходимости применения рибавирина для оптимизации результатов лечения у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. УВО также считается приемлемой конечной точкой. Для определения клинической значимости результатов достижения УВО12 рекомендуется продолжать наблюдение за пациентами для сбора данных о смертности, потребности в трансплантации, функциональном состоянии печени, частоте развития ГЦК и восстановления затронутых фиброзом тканей.

В качестве терапии сравнения рекомендуется использовать стандартную схему для целевой популяции. Дизайн, предполагающий сравнение групп немедленного и отсроченного начала терапии (контроль по плацебо), может быть менее целесообразным, поскольку для данной категории пациентов медицинская помощь требуется срочно.

Пациенты после трансплантации печени. Если у пациента перед трансплантацией в крови определяется РНК ВГС, неизбежно произойдет инфицирование трансплантата и быстрое развитие цирроза. Пациенты после трансплантации печени хуже переносят рибавирин из-за возникновения гематологической токсичности и развития инфекций, поэтому целесообразно использование рибавирина в дозах ниже стандартных. Важной целью исследований в данной популяции является обеспечение контроля межлекарственных взаимодействий ПППД с иммунодепрессантами в клиническом исследовании эффективности [37].

Пациенты с коинфекцией ВГС и ВИЧ. У пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ, особенно имеющих низкое количество CD4⁺ лимфоцитов, заболевание печени может прогрессировать быстрее. Использование комбинаций ПППД у пациентов с коинфекцией в целом приводит к высокой частоте достижения УВО12. На основании имеющихся данных и профиля межлекарственного взаимодействия конкретной схемы терапии возможно включение пациентов с ВГС и ВИЧ в общие подтверждающие исследования при условии, что, независимо от наличия или отсутствия второго вируса, будут изучаться аналогичные схемы лечения. В таком случае может быть актуально

²³ Там же.

стратифицировать пациентов с коинфекцией или ввести для них особые ограничения [38].

Пациенты, ранее получавшие лечение ПППД. Для данной популяции пациентов характерна существенная неоднородность, поскольку отличаются ПППД, которые применялись в ходе лечения, а среди причин неудачи лечения могут быть вирусологическая неэффективность, плохая переносимость терапии или у пациентов могут выявляться резистентные варианты вируса. Наиболее подходящей схемой лечения является использование комбинации препаратов тех классов, которые пациент раньше не получал или к которым не ожидается перекрестная резистентность, с рибавирином или без него. Практически все пациенты, которые сталкиваются с вирусологической неэффективностью при лечении ПППД, объективно трудно поддаются лечению. Для достижения ответа на лечение у пациентов, столкнувшихся с вирусологической неэффективностью, понадобятся изменения суммарной эффективности применяемых комбинаций препаратов и длительности лечения по сравнению с предыдущими неудачными попытками терапии. Если в исследуемую схему входит ПППД, который пациенты уже получали, или препарат, к которому может наблюдаться возникновение перекрестной резистентности, необходимо тщательно изучить исходную лекарственную резистентность, чтобы можно было сделать однозначные выводы о ее влиянии на ответ на терапию²⁴.

Педиатрическая популяция

Выбор препаратов для лечения ХВГС для детей и подростков значительно уже по сравнению со взрослой популяцией. Из зарегистрированных в Российской Федерации препаратов (табл. 1) для лечения инфекции ВГС у подростков от 12 до 18 лет показаны только софосбувир и комбинации софосбувира с велпатасвиром и ледипасвиром. Комбинация глекапревир+пибрентавир показана для лечения детей с 3 лет.

Разработка лекарственной формы – наиболее сложный аспект разработки ПППД для детей, поскольку эффективные схемы лечения могут содержать два и более препарата в виде комбинации. Лекарственные формы, предназначенные для взрослых, подходят для подростков 12–18 лет, но для детей младшего возраста может потребоваться разработка других лекарственных форм.

В исследования можно включать пациентов детского возраста с разными генотипами ВГС или другими особенностями заболевания, для лечения которых, если бы пациенты были взрослыми, были бы рекомендованы разрабатываемые ПППД. Основная цель в данных исследованиях – изучение фармакокинетики и подбор схемы дозирования для достижения концентраций препарата в плазме крови, аналогичных таковым у взрослых пациентов²⁵ [39].

Заключение

Эффективность лечения хронического вирусного гепатита С с применением ПППД значительно превышает эффективность используемых ранее схем лечения, включающих препараты интерферона. Однако из-за низкой доступности ПППД для широких слоев населения, снижения темпов диагностики вирусного гепатита С и развития резистентности актуальность разработки новых ПППД сохраняется. Необходимо также совершенствование существующих схем лечения и изучение возможности сократить продолжительность курса лечения.

Проведен анализ рекомендаций регуляторных органов Европейского союза и США по разработке программ клинических исследований ПППД с учетом современных научных знаний о стратегии терапии хронического вирусного гепатита С. Сформулированы основные методические подходы, научные принципы и критерии оценки планирования и проведения клинических исследований ПППД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Waheed Y, Siddiq M, Jamil Z, Najmi MH. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. *World J Gastroenterol.* 2018;24(44):4959–61. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i44.4959>
2. Никитин ИГ. Современные подходы к безинтерфероновой противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. *Лечебное дело.* 2021;(2):121–8. Nikitin IG. Modern approaches to interferon-free antiviral therapy of chronic viral hepatitis C. *Lechebnoe Delo.* 2021;(2):121–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12339>
3. Пименов НН, Комарова СВ, Карандашова ИВ, Цапкова НН, Волчкова ЕВ, Чуланов ВП. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни.* 2018;16(3):37–45. Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Tsap-

²⁴ Draft guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev. 1. London; 2016.

²⁵ Там же.

- kova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infectious Diseases*. 2018;16(3):37–45 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-37-45>
4. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007;13(17):2436–41.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436>
 5. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–218.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
 6. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD012143.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub3>
 7. Кочнева ГВ, Карташов МЮ, Кривошеина ЕИ, Кузнецов АИ, Чуб ЕВ, Сиволобова ГФ, Нетесов СВ. О возможности искоренения гепатита С в России. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2021;39(1):31–41.
Kochneva GV, Kartashov MYu, Krivosheina EI, Kuznetsov AI, Chub EV, Sivolobova GF, Netesov SV. On the possibility of eradicating hepatitis C in Russia. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2021;39(1):31–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/molgen20213901131>
 8. Малов ВА, Убеева ЕА, Убеева ИП, Николаев СМ, Умбетова КТ. Особенности лечения хронического вирусного гепатита С препаратами прямого противовирусного действия. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):86–9.
Malov VA, Ubeeva EA, Ubeeva IP, Nikolaev SM, Umbetova KT. Treatment of chronic viral hepatitis C with direct acting antiviral agent: review. *Therapeutic Archive*. 2019;91(11):86–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000307>
 9. Baumert TF, Berg, Lim JK, Nelson DR. Status of direct-acting antiviral therapy for HCV infection and remaining challenges. *Gastroenterology*. 2019;56(2):431–45.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.024>
 10. Климова ЕА, Бурневич ЭЗ, Чуланов ВП, Гусев ДА, Знойко ОО, Бацких СН и др. Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):67–74.
Klimova EA, Burnevich EZ, Chulanov VP, Gusev DA, Znoyko OO, Batskikh SN, et al. Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir non interferon combination in population of Russian patients with chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):67–74 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000384>
 11. Vermehren J, Sussler 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(2):S188.
[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)00128-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)00128-8)
 12. Crouch E, Wrensch F, Schuster C, Zeisel MB, Baumert TF. Host-targeting therapies for hepatitis C virus infection: current developments and future applications. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818759483.
<https://doi.org/10.1177/1756284818759483>
 13. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol*. 2016;64(2):486–504.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.011>
 14. Liu CH, Kao JH. Acute hepatitis C virus infection: clinical update and remaining challenges. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(3):623–42.
<https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0349>
 15. Kouroumalis E, Voumvouraki A. Hepatitis C virus: A critical approach to who really needs treatment. *World J Hepatol*. 2022;14(1):1–44.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.1>
 16. Губенко АИ, Еременко НН. Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического гепатита С. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):6–13.
Gubenko AI, Eremenko NN. Planning a programme of pre-authorisation clinical trials of medicines for the treatment of chronic hepatitis C. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):6–13 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-6-13>
 17. Fourati S, Pawlotsky J-M. Virologic tools for HCV drug resistance testing. *Viruses*. 2015;7(12):6346–59.
<https://doi.org/10.3390/v7122941>
 18. Полунина ТЕ. Лекарственные взаимодействия противовирусных препаратов прямого действия при лечении хронического вирусного гепатита С. *Терапия*. 2017;(3):29–41.
Polunina TE. Drug interactions of directly acting antivirals in the treatment of chronic virus hepatitis C. *Therapy*. 2017;(3):29–41 (In Russ.).
EDN: [YQZFFT](https://doi.org/10.3390/v7122941)
 19. Badri PS, Dutta S, Wang H, Podsadecki TJ, Polepally AR, Khatri A, et al. Drug interactions with the direct-acting antiviral combination of ombitasvir and paritaprevir-ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):105–14.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01778-15>
 20. Houldcroft CJ, Beale MA, Breuer J. Clinical and biological insights from viral genome sequencing. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(3):183–92.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.182>
 21. Падучева СВ, Булатова ИА, Щекотова АП, Третьякова ЮИ, Щекотова ИВ. Возможности применения шкалы MELD для определения степени тяжести цирроза печени. *Пермский медицинский журнал*. 2017;34(6):40–4.
Paducheva SV, Bulatova IA, Schekotova AP, Tretyakova Yul, Schekotova IV. Possibilities of using the MELD scale for determining hepatic cirrhosis degree of severity. *Perm Medical Journal*. 2017;34(6):40–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/pmj34640-44>
 22. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep*. 2020;2(2):100067.
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100067>
 23. Кляритская ИЛ, Шелихова ЕО, Мошко ЮА, Семенихина ЕВ. Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новым рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020). *Крымский терапевтический журнал*. 2020;(3):21–30.
Klyaritskaya IL, Shelikhova EO, Moshko YA, Semikhina EV. Treatment of chronic viral hepatitis C according to the new guidelines of the European Society for the Study of the Liver 2020. *Crimean Therapeutic Journal*. 2020;3:21–30 (In Russ.).
EDN: [ZWCESX](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100067)
 24. Vispo E, Barreiro P, Soriano V. Pharmacokinetics of new oral hepatitis C antiviral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(1):5–16.
<https://doi.org/10.1517/17425255.2013.729577>
 25. Micu SI, Musat M, Dumitru A, Paduraru DN, Rogoceanu A, Dumitriu A, et al. Hepatitis C virus: host, environmental and viral factors promoting spontaneous clearance. *J Mind Med Sci*. 2020;7(2):156–61.
<https://doi.org/10.22543/7674.72.P156161>
 26. Dennis BB, Naji L, Jajarmi Y, Ahmed A, Kim D. New hope for hepatitis C virus: Summary of global epidemiologic changes and novel innovations over 20 years. *World J*

- Gastroenterol.* 2021;27(29):4818–30.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i29.4818>
27. Krassenburg LAP, Zanjir WR, Georgie F, Stotland E, Jansen HLA, Hansen BE, Feld JJ. Evaluation of sustained virologic response as a relevant surrogate endpoint for long-term outcomes of hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):780–6.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa144>
 28. Lawitz EJ, O’Riordan WD, Asatryan A, Freilich BL, Box TD, Overcash JS, et al. Potent antiviral activities of the direct-acting antivirals ABT-493 and ABT-530 with three-day monotherapy for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(3):1546–55.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02264-15>
 29. Kohli A, Osinusi A, Sims Z, Nelson A, Meissner EG, Barrett LL, et al. Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet.* 2015;385(9973):1107–13.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61228-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61228-9)
 30. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Onorato L, Sagnelli E. Role of genetic polymorphisms in hepatitis C virus chronic infection. *World J Clin Cases.* 2015;3(9):807–22.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i9.807>
 31. Pabjan P, Brzdek M, Chrapek M, Dziedzic K, Dobrowolska K, Paluch K, et al. Are there still difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C in the era of direct-acting antivirals? *Viruses.* 2022;14(1):96.
<https://doi.org/10.3390/v14010096>
 32. Boff da Costa R, Boff Costa M, Longo L, Miotto DE, Hirata Dellavia G, Trucollo Michalczuk M, Reis Alvares-da-Silva M. Direct antiviral agents for hepatitis C and drug interaction risk: a retrospective cohort study with real and simulated data on medication interaction, prevalence of comorbidities and comedication. *PLoS One.* 2021;16(2):e0245767.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245767>
 33. Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A. The drug-drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(8):1212–25.
<https://doi.org/10.1124/dmd.117.079038>
 34. Hill L. Hepatitis C virus direct-acting antiviral drug interactions and use in renal and hepatic impairment. *Top Antivir Med.* 2015;23(2):92–6.
PMID: 26200709
 35. Gao LH, Nie QH, Zhao XT. Drug–drug interactions of newly approved direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C. *Int J Gen Med.* 2021;14:289–301.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S283910>
 36. Gentile I, Scotto R, Coppola C, Staiano L, Amoruso DC, Simone TD, et al. Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: results from an Italian real life cohort (Liver Network Activity – LINA cohort). *Hepatology.* 2019;73(1):66–74.
<https://doi.org/10.1007/s12072-018-9914-6>
 37. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée JC, Samuel D. Optimal therapy in hepatitis C virus liver transplant patients with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2015;35(Suppl 1):44–50.
<https://doi.org/10.1111/liv.12728>
 38. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med.* 2017;18(4):284–91.
<https://doi.org/10.1111/hiv.12429>
 39. Indolfi G, Serranti D, Resti M. Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(4):298–304.
[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30037-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30037-3)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.И. Губенко* – разработка концепции исследования, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Д.В. Горячев* – интерпретация результатов, критический пересмотр текста, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А.И. Муравьева* – сбор, анализ и обобщение данных, участие в разработке концепции исследования, составление плана работы; *Г.В. Шукшина* – написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors’ contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Anna I. Gubenko* conceptualised the study, drafted and edited the manuscript, approved the final version for publication. *Dmitry V. Goryachev* interpreted the obtained results, critically revised the manuscript, and approved the final version for publication. *Anna I. Muravieva* collected, analysed, and systematised data, provided assistance in the elaboration of the study concept and design. *Galina V. Shukshina* drafted and edited the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Губенко Анна Игоревна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5596-0848>
gubenko@expmed.ru

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>
Gorachev@expmed.ru

Муравьева Анна Ивановна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-9403>

Шукшина Галина Викторовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3553-8340>
shukshinagv@expmed.ru

Поступила 28.09.2022

После доработки 10.08.2023

Принята к публикации 06.09.2023

Online first 20.09.2023

Anna I. Gubenko, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5596-0848>
gubenko@expmed.ru

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>
Gorachev@expmed.ru

Anna I. Muravieva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-9403>

Galina V. Shukshina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3553-8340>
shukshinagv@expmed.ru

Received 28 September 2022

Revised 10 August 2023

Accepted 6 September 2023

Online first 20 September 2023