



Безопасность схем с двумя и тремя противовирусными препаратами прямого действия у HCV-инфицированных пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью: объединенный анализ

Fred Poordad^{1,*}, David R. Nelson², Jordan J. Feld³, Michael W. Fried⁴, Heiner Wedemeyer⁵, Lois Larsen⁶, Daniel E. Cohen⁶, Eric Cohen⁶, Niloufar Mobashery⁶, Fernando Tatsch⁶, Graham R. Foster⁷

¹ The Texas Liver Institute/University of Texas Health, San Antonio, TX, USA; ² Division of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA; ³ Toronto Centre for Liver Disease, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁴ University of North Carolina (UNC) Liver Center, UNC School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA; ⁵ Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁶ AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA; ⁷ Blizzard Institute of Cell and Molecular Science, Queen Mary University London, London, UK

Актуальность и цели. Пациенты, инфицированные вирусом гепатита С (HCV) и имеющие цирроз печени, представляют собой популяцию, в первую очередь нуждающуюся в лечении. Мы выполнили всесторонний обзор клинических исследований, спонсором которых выступила компания AbbVie, чтобы получить информацию о преимуществах и недостатках полностью пероральных схем с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащих омбитасвир, паритапревир и ритонавир с дасабувиром или без него (OBV/PTV/г ± DSV), у пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью.

Методы. Мы выполнили обзор 12 клинических исследований II или III фазы по применению схем с 2 ПППД (OBV/PTV/г ± рибавирин [RBV]) или 3 ПППД (OBV/PTV/г + DSV ± RBV), в которых приняли участие пациенты с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью. В объединенный апостериорный анализ безопасности были включены участники, завершившие лечение к 16 ноября 2015 г. Регистрировали число и процент пациентов с нежелательными явлениями, возникшими на фоне лечения (НЯФЛ), серьезными НЯФЛ и НЯФЛ, соответствовавшими декомпенсации функции печени.

Результаты. Среди 1066 пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью частота серьезных НЯФЛ и НЯФЛ, приведших к прекращению лечения, составила 5,3 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 4,1–6,8) и 2,2 % (95% ДИ 1,4–3,2) соответственно. У 13 пациентов (1,2 %; 95% ДИ 0,7–2,1) развилось НЯФЛ, соответствовавшее декомпенсации функции печени. Наиболее частыми НЯФЛ, соответствовавшими декомпенсации функции печени, были асцит ($n = 8$), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода ($n = 4$) и печеночная энцефалопатия ($n = 2$).

Выводы. В настоящем объединенном анализе, включавшем 1066 пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью, была подтверждена безопасность схем OBV/PTV/г ± DSV ± RBV в данной популяции пациентов. Эти результаты поддерживают применение схемы OBV/PTV/г ± DSV ± RBV в данной популяции, требующей лечения в первую очередь.

Резюме. В настоящем объединенном анализе, который был выполнен у 1066 HCV-инфицированных пациентов с компенсированным циррозом печени, получавших омбитасвир, паритапревир и ритонавир с дасабувиром или без него, с рибавирином или без него, было продемонстри-

Ключевые слова: омбитасвир, паритапревир, дасабувир, рибавирин, класс А по шкале Чайлда—Пью, цирроз.

Получено 31 августа 2016 г.; получено с поправками 5 июня 2017 г.; принято в печать 6 июня 2017 г.; доступно онлайн с 21 июня 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: The Texas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA. Tel.: +1 (210) 253 3426.

E-mail: poordad@txliver.com (F. Poordad).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; DSV — дасабувир; HCV — вирус гепатита С; MedDRA — медицинский словарь регуляторной деятельности; MELD — модель терминальной стадии заболевания печени; OBV — омбитасвир; PTV — паритапревир; г — ритонавир; RBV — рибавирин; МНО — международное нормализованное отношение; НПКО — нижний порог количественного определения; НЯФЛ — нежелательное явление, развившееся на фоне лечения; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; СНЯ — серьезное нежелательное явление; УВО — устойчивый вирусологический ответ; УВО12 — устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после окончания лечения; ХГС — хронический гепатит С.

ровано, что частота осложнений, связанных с декомпенсацией функции печени, у этих больных была такой же, как обнаруженная ранее у пациентов, не получавших лечения.

© 2017 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) характеризуется прогрессирующим поражением печени и фиброзом, которые могут привести к развитию печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярному раку [1]. В 2013 г. от цирроза печени, связанного с ХГС, умерло 357 800 человек и еще 342 500 человек умерли от рака печени, развившегося на фоне гепатита С [2]. В ближайшие десятилетия во многих странах ожидается увеличение бремени связанных с ХГС заболеваний печени [3].

Для цирроза печени характерно наличие начальной фазы компенсации, во время которой клинические симптомы зачастую отсутствуют. За ней следует прогрессирующая фаза декомпенсации, которая характеризуется появлением клинических симптомов [1]. Клинические симптомы и осложнения цирроза включают желтуху, асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и печеночную энцефалопатию [4, 5]. Согласно данным 3 опубликованных анализов, включая систематический обзор 118 исследований, риск прогрессирования цирроза печени до стадии декомпенсации у инфицированных вирусом гепатита С (HCV) пациентов с компенсированным циррозом составляет не более 6,4 % в год [6–8]. Выживаемость после диагностики декомпенсированного цирроза равняется 82 % через 1 год и снижается до 51 % через 5 лет [5]. К сожалению, у пациентов с декомпенсированным циррозом, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне успешной терапии противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), сохраняется высокая заболеваемость и смертность [9].

Согласно международным рекомендациям по лечению ХГС, пациенты с циррозом печени считаются популяцией, требующей лечения с использованием утвержденных схем в первую очередь [10]. Шкала Чайлда—Пью включает оценку клинических данных и лабораторных параметров, что помогает разделить цирроз по степеням тяжести [11]. У пациентов с компенсированным циррозом класса А по шкале Чайлда—Пью, ранее не получавших или уже получавших лечение по поводу гепатита С, применение полностью пероральной схемы 3 ПППД, включающей омбитасвир, паритапревир (компаний AbbVie и Enanta) с фармакокинетическим усилителем ритонавиром и дасабувир (OBV/PTV/g + DSV), сопровождалось достижением УВО в 94 % случаев при инфицировании HCV генотипа 1a при лечении в течение 24 нед. с рибавирином (RBV) и в 100 % случаев при инфицировании HCV генотипа 1b при лечении в течение 12 нед. без RBV [12, 13]. У пациентов с компенсированным циррозом класса А по шкале Чайлда—Пью, инфицированных HCV генотипа 4, ранее не получавших и уже получавших лечение, применение полностью пероральной схемы 2 ПППД (OBV/PTV/g + RBV) в течение 12 нед. сопровождалось достижением УВО в 96–97 % случаев [14, 15]. Характеристики безопасности

схем OBV/PTV/g + DSV и OBV/PTV/g у больных с компенсированным циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью были, как правило, такими же, как и у больных без цирроза печени [12–21]. В отдельном, продолжающемся в настоящее время исследовании с участием пациентов с циррозом класса В по шкале Чайлда—Пью, инфицированных HCV генотипа 1, которые получали лечение по схеме OBV/PTV/g + DSV, все 11 участников достигли устойчивого вирусологического ответа через 12 нед. после окончания лечения (УВО12); однако размер выборки не был достаточным для подробной характеристики безопасности данной схемы у этих пациентов с более тяжелым циррозом [22].

Недавно AASLD/IDSA опубликовали обновленные рекомендации по лечению ХГС «Рекомендации по обследованию и лечению пациентов с гепатитом С, касающиеся применения схем OBV/PTV/g + DSV и OBV/PTV/g» [6]. Появление этих рекомендаций было вызвано изменениями в США в инструкции по применению схем OBV/PTV/g + DSV и OBV/PTV/g, в которую было включено противопоказание по их применению у пациентов с циррозом печени класса В по шкале Чайлда—Пью [23]. Это изменение было сделано в результате изучения постмаркетинговых отчетов, в которых были описаны случаи декомпенсации функции печени у пациентов с циррозом, получавших лечение по схеме OBV/PTV/g + DSV. Тем не менее, учитывая характер процедуры фармаконадзора, в описанных случаях, возможно, содержится недостаточно информации для точной характеристики возникших осложнений и установления их связи с применявшимися схемами лечения. Более того, достаточно сложно рассчитать частоту возникновения таких осложнений, поскольку подобные отчеты противоречивы и общее число пролеченных пациентов неизвестно. Анализ объединенных данных, полученных в клинических исследованиях, которые включали систематически собранную информацию относительно нежелательных явлений и исходных характеристик пациентов, позволяет выполнить точную количественную оценку рисков, несмотря на небольшой размер и однородность популяций пациентов. С целью более подробно оценить пользу и риск, связанные с применением схем OBV/PTV/g ± DSV ± RBV у пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью, мы выполнили всесторонний обзор клинических исследований, спонсором которых выступила компания AbbVie и в которых приняли участие больные с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью. Здесь мы приводим результаты анализа объединенных данных по безопасности применения схем OBV/PTV/g ± DSV ± RBV у HCV-инфицированных пациентов с компенсированным циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью в 12 исследованиях II–III фазы.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Настоящая работа представляет собой апостериорный анализ безопасности схемы 2 ПППД, включающей OBV/PTV/g ± RBV, и схемы 3 ПППД, включающей OBV/PTV/g + DSV ± RBV, которые применялись в 12 исследованиях II–III фазы с участием пациентов с компенсированным циррозом печени. Критерии диагно-

стики компенсированного цирроза зависели от исследования и были основаны на результатах биопсии печени, метода FibroScan или определения сывороточных маркеров, включая FibroTest и отношение уровня аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов.

Дизайны исследований были описаны ранее [12–15, 19, 24–29]. Все пациенты, принимавшие участие в исследованиях, перед проведением процедур, предусмотренных исследованием, подписали информированное согласие. Все исследования проводились в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации, действующими регулирующими документами и принципами Хельсинкской декларации. Протоколы исследований были утверждены независимыми этическими комитетами или экспертными советами каждого медицинского центра, принимавшего в них участие. Все авторы имели доступ к данным, полученным в ходе исследования, и принимали участие в обзоре и осуществлении обратной связи при всех последующих версиях рукописи, а также в принятии решения относительно предоставления рукописи в печать.

Пациенты

В апостериорный анализ безопасности были включены все исследования II–III фазы по применению схемы OBV/PTV/г ± RBV или OBV/PTV/г + DSV, в которых принимали участие пациенты с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью на момент скрининга и имелись больные, завершившие лечение к 16 ноября 2015 г. В анализ безопасности вошли HCV-инфицированные пациенты с компенсированным циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью, которые завершили или у которых было преждевременно отменено лечение по схеме OBV/PTV/г ± RBV или OBV/PTV/г + DSV ± RBV (дата завершения сбора данных 18 ноября 2015 г.). Хотя в эти исследования включались только пациенты с циррозом класса А по шкале Чайлда—Пью, у небольшого числа больных произошло повышение класса цирроза с момента скрининга до первого визита (1-й день). Таким образом, в анализ было включено 19 пациентов с циррозом класса В по шкале Чайлда—Пью. Критерии включения в каждое из 12 исследований были описаны ранее [12–15, 19, 24–29].

Исследуемые препараты

Пациенты, инфицированные HCV генотипа 1b, 2 или 4, в исследованиях PEARL-1, AGATE-I и AGATE-II и GIFT-I и GIFT-II получали терапию по схеме OBV/PTV/г (25/150/100 мг 1 раз в день в течение 12, 16 или 24 нед.). Пациенты, инфицированные HCV генотипа 1, в исследованиях TURQUOISE-II, -III и -IV, TOPAZ-I, -II и -III и TOPAZ-VA получали лечение по схемам OBV/PTV/г (25/150/100 мг 1 раз день) и DSV (250 мг 2 раза в день) в течение 12 или 24 нед. В некоторых группах пациенты получали RBV, который назначали в зависимости от массы тела, с общей суточной дозой 1000 (< 75 кг) или 1200 мг (≥ 75 кг).

Безопасность

Данные относительно всех нежелательных явлений, возникших на фоне лечения (НЯФЛ), регистрировались с момента назначения исследуемых препаратов и до 30 дней после завершения терапии. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) регистрировались с момента подписания пациентом информированного согласия и минимум до 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата или окончания участия в исследовании. Нежелательные явления и СНЯ считались связанными с лечением, если они возникали в период с начала приема исследуемых

препаратов и до 30 дней после окончания лечения. В настоящем анализе оценивались число и процент пациентов с НЯФЛ, по данным исследователя, которые соответствовали декомпенсации функции печени на основании определения заболеваний печени в MedDRA (медицинский словарь регуляторной деятельности) версии 18.1 (широкие термины) [30]. Предпочтительные термины, которые могли считаться НЯФЛ, соответствующими декомпенсации печени, представлены в дополнительной табл. S1 приложения. Учитывая тот факт, что PTV подавляет белок — транспортер билирубина OATP1B1 и может вызывать доброкачественное повышение непрямого билирубина, особенно при применении вместе с RBV, гипербилирубинемия в отсутствие других данных, свидетельствующих о нарушении функции печени, считалась результатом этого эффекта. В связи с этим в настоящем анализе изолированная желтуха или гипербилирубинемия без сопутствующей декомпенсации функции печени или печеночной недостаточности (например, повышения международного нормализованного отношения [МНО], снижения уровня альбумина) не считались явлениями, соответствующими декомпенсацией функции печени.

Вирусологический ответ

Уровень РНК HCV в плазме определяли в центральной лаборатории с помощью набора Roche COBAS TaqMan® для полимеразной цепной реакции в реальном времени версии 2.0 (нижний порог количественного определения [НПКО] 25 МЕ/мл) Roche, США) или Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test версии 2.0 (НПКО 15 МЕ/мл) (Roche, США).

У пациентов, у которых развилось осложнение, соответствовавшее декомпенсации функции печени, рассчитывали частоту достижения УВО12 (РНК HCV < НПКО).

Статистический анализ

Для пациентов с циррозом печени, получавших лечение по схеме OBV/PTV/г ± DSV ± RBV в отобранных исследованиях, были обобщены исходные демографические данные и характеристики заболевания. Безопасность оценивалась у всех пациентов, получивших минимум 1 дозу исследуемого препарата.

Оценка прогностических факторов НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени, выполнялась с помощью разведочной пошаговой логистической регрессии (уровень значимости 0,10 для включения и сохранения в модели). Наличие или отсутствие НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени, были зависимой переменной. Исходные характеристики, которые считались независимыми переменными, были следующие: уровень РНК HCV (непрерывная переменная, \log^{10} МЕ/мл); число тромбоцитов (непрерывная переменная, $\times 10^9$ /л); уровень альбумина в сыворотке (непрерывная переменная, г/л); уровень билирубина (непрерывная переменная, мг/дл); МНО (непрерывная переменная); клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта—Голта (непрерывная переменная, мл/мин); оценка по MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) (непрерывная переменная); кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода в анамнезе (да/нет); сахарный диабет в анамнезе (да/нет); применение β -блокаторов по поводу варикозного расширения вен в анамнезе (да/нет); пол (мужской/женский); раса; возраст (непрерывная переменная, годы); индекс массы тела (непрерывная переменная, $\text{кг}/\text{м}^2$); этническая принадлежность (испанская или латиноамериканская/японская/другая); получение терапии против HCV в анамнезе (нет/да).

Все анализы проводились с помощью пакета программ SAS® (SAS Institute, Inc., США) для операционной системы UNIX.

Подробности см. в разд. «Дополнительные материалы».

Результаты

Исходные характеристики

В объединенный анализ безопасности было включено в общей сложности 1066 HCV-инфицированных пациентов; 332 (31,%) из них получали OBV/PTV/r ± RBV, а 734 (68,9 %) — OBV/PTV/r + DSV ± RBV. Большинство пациентов ($n = 864$; 81,1 %) получали RBV. Исходные демографические данные и характеристики заболевания представлены в табл. 1. Всего было 346 (32,5 %) женщин, 185 (17,4 %) больным было 65 лет и более, а медиана массы тела составляла 27,2 кг/м². У большинства пациентов ($n = 859$; 80,6 %) исходный уровень РНК HCV был 800 000 МЕ/мл и более. Большинство пациентов ($n = 874$; 82 %) были инфицированы HCV генотипа 1. Примерно половина больных ($n = 480$; 45 %) не получала ранее лечение ХГС. У большинства пациентов ($n = 891$; 85,6 %) исходная оценка по шкале Чайлда—Пью была равна 5, у 130 (12,5 %) больных эта оценка была равна 6, а у 19 (1,8 %) — 7 или 8. Исходное число тромбоцитов менее 50 и 90×10^9 /л было зарегистрировано у 9 (0,8 %) и 191 (17,9 %) пациентов соответственно. У нескольких больных в анамнезе имелись асцит ($n = 3$; 0,3 %), печеночная энцефалопатия ($n = 4$; 0,4 %) или варикозное расширение вен пищевода ($n = 91$; 8,5 %).

Безопасность

В целом частота серьезных НЯФЛ и НЯФЛ, которые стали причиной отмены исследуемых препаратов, составляла 5,3 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 4,1–6,8) и 2,2 % (95% ДИ 1,4–3,2) соответственно. В ходе исследования не было выявлено существенной разницы между разными группами лечения в частоте нежелательных явлений, за исключением того, что, как серьезные НЯФЛ, так и НЯФЛ, которые привели к отмене терапии, реже регистрировались у 62 пациентов, получавших лечение по схеме OBV/PTV/r + DSV без RBV (табл. 2). В целом у 13 пациентов (1,2 %; 95% ДИ 0,7–2,1) развились НЯФЛ, которые были расценены исследователем как декомпенсация функции печени; 11 (85 %) из этих 13 больных получали RBV. Частота отдельных осложнений была низкой (< 1 %) (см. табл. 2). 2 НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени (печеночная недостаточность и гепаторенальный синдром), которые развились у одного и того же пациента, были сочтены исследователем потенциально связанными с применением изучаемых препаратов. Отдельные 2 случая гипербилирубинемии и 1 случай желтухи были потенциально связанными с приемом исследуемых препаратов. У 5 из 13 пациентов развились серьезные НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени, включая 4 пациентов с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и 1 пациента, у которого развились печеночная недостаточность и гепаторенальный синдром. Пациентка 59 лет, у которой развились печеночная недостаточность и гепаторенальный синдром, прекратила терапию через 56 дней и 2 днями позже была госпитализирована. Информация относительно клинических исходов и вирусологического ответа у этой больной отсутствует, поскольку после этого она выбыла из-под

наблюдения. Еще у 1 пациента было зарегистрировано несерьезное нежелательное явление в виде асцита через 8 дней терапии, однако этот больной умер через 8 дней из-за полиорганной недостаточности, которая развилась в результате внебольничной пневмонии. 5 (38,5 %) пациентов с НЯФЛ, соответствовавшими декомпенсации функции печени, преждевременно прекратили лечение.

Дни развития НЯФЛ, соответствовавшего декомпенсации функции печени, отражены на рис. 1. Эти нежелательные явления регистрировались в течение всего периода лечения и еще 30 дней после его завершения. Клинические исходы у пациентов с НЯФЛ, соответствовавшими декомпенсации функции печени, представлены в табл. 3. Эти явления разрешились у 9 (69,2 %) пациентов, включая 6 больных, продолживших лечение исследуемыми препаратами. Клинические характеристики 13 пациентов с НЯФЛ, соответствовавшими декомпенсации функции печени, представлены в дополнительной табл. S2 приложения.

Изменения оценки по шкале Чайлда—Пью на основании изменения уровня общего билирубина

Из 1021 пациента с исходной оценкой 5 или 6 по шкале Чайлда—Пью у 7,3 % больных (65/891) с исходной оценкой 5 и у 36,2 % больных (47/130) с исходной оценкой 6 произошло повышение оценки до 7 или выше в связи с увеличением уровня общего билирубина на фоне терапии по схеме OBV/PTV/r ± DSV ± RBV.

Исходные факторы, с которыми связано развитие НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени

По сравнению с пациентами, у которых не было зарегистрировано НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени, у больных, у которых эти явления были зарегистрированы, отмечались более высокая частота исходной оценки 6 или выше по шкале Чайлда—Пью, исходное число тромбоцитов менее 90×10^9 /л и исходный уровень альбумина в сыворотке менее 3,5 г/дл. Все эти характеристики соответствуют более тяжелому поражению печени (табл. 4).

В разведочном пошаговом логистическом регрессионном анализе было показано, что более низкий исходный уровень альбумина, применение неселективных β-блокаторов для лечения варикозного расширения вен пищевода в анамнезе и более низкий исходный уровень РНК HCV были независимо связаны с развитием НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени ($p < 0,05$) (табл. 5).

Вирусологический ответ

У 13 пациентов, у которых развились НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени, не было зарегистрировано подтвержденного рецидива виремии или вирусологического прорыва. 10 (77 %) из этих 13 больных достигли УВО; в это число входит пациент, достигший

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	OBV/PTV/г, n = 140	OBV/PTV/г + RBV, n = 192	OBV/PTV/г + DSV, n = 62	OBV/PTV/г + DSV + RBV, n = 672	Всего, n = 1066
Женский пол, n (%)	65 (46,4)	49 (25,5)	23 (37,1)	209 (31,1)	346 (32,5)
Медиана (диапазон) возраста, лет	59 (38–76)	56 (32–81)	61 (26–78)	57 (21–79)	58 (21–81)
Медиана (диапазон) ИМТ, кг/м ²	25,8 (15,0–38,4)	27,8 (18,9–47,8)	27,0 (18,0–42,3)	27,4 (17,0–51,7)	27,2 (15,0–51,7)
Раса, n (%)					
Европеоидная	96 (68,6)	154 (80,2)	54 (87,1)	628 (93,5)	932 (87,4)
Негроидная	0	23 (12,0)	7 (11,3)	31 (4,6)	61 (5,7)
Монголоидная	42 (30,0)	14 (7,3)	0	11 (1,6)	67 (6,3)
Другая	2 (1,4)	1 (0,5)	1 (1,6)	2 (0,3)	6 (0,6)
Этническая принадлежность, n (%)					
Испанцы или латиноамериканцы	3 (2,1)	3 (1,6)	3 (4,8)	84 (12,5)	93 (8,7)
Японцы	41 (29,3)	10 (5,2)	0	0	51 (4,8)
Нет данных	96 (68,6)	179 (93,2)	59 (95,2)	588 (87,5)	922 (86,5)
РНК HCV, n (%)					
≥ 800 000 МЕ/мл	116 (82,9)	135 (70,3)	56 (90,3)	522 (82,1)	859 (80,6)
Медиана (диапазон) вирусной нагрузки, log ₁₀ МЕ/мл	6,5 (4,5–7,7)	6,2 (2,3–7,2)	6,7 (3,8–7,5)	6,4 (2,9–7,7)	6,4 (2,3–7,7)
Генотип HCV, n (%)					
1	140 (100)	0	62 (100)	672 (100)	874 (82,0)
2	0	10 (5,2)	0	0	10 (0,9)
4	0	182 (94,8)	0	0	182 (17,1)
Генотип IL28B, n (%) ^a					
CC	39 (27,9)	25 (19,1)	10 (16,1)	128 (19,1)	202 (20,1)
CT	81 (57,9)	71 (54,2)	37 (59,7)	404 (60,2)	593 (59,1)
TT	20 (14,3)	35 (26,7)	15 (24,2)	139 (20,7)	209 (20,8)
Нет данных	0	61	0	1	62
Предшествующая терапия (на основе IFN), n (%)					
Не получали ранее терапии	55 (39,3)	93 (48,4)	28 (45,2)	304 (45,2)	480 (45,0)
Оценка по шкале Чайлда—Пью, n (%) ^a					
5	119 (85,0)	168 (87,5)	48 (77,4)	556 (85,9)	891 (85,6)
6	17 (12,1)	19 (9,9)	12 (19,4)	82 (12,7)	130 (12,5)
> 6 ^b	4 (2,9)	4 (2,1)	2 (3,2)	9 (1,4)	19 (1,8)
Другая ^c	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,1)
Нет данных	0	0	0	25	25
Число тромбоцитов, n (%) ^a					
< 50 × 10 ⁹ /л	0	2 (1,0)	0	7 (1,0)	9 (0,8)
< 90 × 10 ⁹ /л	31 (22,1)	34 (17,7)	13 (21,0)	113 (16,8)	191 (17,9)
Нет данных	0	0	0	1	1
Альбумин, n (%)					
< 3,5 г/дл	14 (10,0)	11 (5,7)	10 (16,1)	53 (7,9)	88 (8,3)
Медиана (диапазон) общего билирубина, мг/дл	0,76 (0,23–3,33)	0,70 (0,18–2,57)	0,80 (0,29–2,51)	0,76 (0,18–3,40)	0,76 (0,18–3,40)
Медиана (диапазон) МНО (коэффициент)	1,10 (0,90–1,50)	1,08 (0,90–2,60)	1,10 (0,90–1,30)	1,07 (0,85–3,42)	1,09 (0,85–3,42)
Медиана (диапазон) оценки по MELD, баллы	7,50 (6,43–15,52)	7,50 (6,43–17,49)	7,88 (6,43–12,57)	7,50 (6,43–20,20)	7,50 (6,43–20,20)
Клиренс креатинина, n (%)					
< 60 мл/мин	9 (6,4)	3 (1,6)	8 (12,9)	11 (1,6)	31 (2,9)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	32 (22,9)	52 (27,1)	12 (19,4)	121 (18,0)	217 (20,4)
Асцит в анамнезе, n (%)	1 (0,7)	0	1 (1,6)	1 (0,1)	3 (0,3)
Печеночная энцефалопатия в анамнезе, n (%)	0	0	0	4 (0,6)	4 (0,4)
Варикозное расширение вен пищевода в анамнезе, n (%)	15 (10,7)	11 (5,7)	8 (12,9)	57 (8,5)	91 (8,5)

ИМТ — индекс массы тела; IFN — интерферон.

^a Проценты рассчитаны от числа пациентов с имеющимися данными (т. е. в расчет не были включены пациенты с отсутствующими данными).^b Оценка 7 или 8 по шкале Чайлда—Пью.^c Оценка 3 по шкале Чайлда—Пью.

Таблица 2. Нежелательные явления, возникшие на фоне лечения, по оценке исследователя

	OBV/PTV/г, n = 140	OBV/PTV/г + RBV, n = 192	OBV/PTV/г + DSV, n = 62	OBV/PTV/г + DSV + RBV, n = 672	Всего, n = 1066
Серьезные НЯФЛ, n (%)	7 (5,0)	10 (5,2)	1 (1,6)	38 (5,7)	56 (5,3)
Прекращение терапии в связи с НЯФЛ, n (%)	4 (2,9)	0	0	19 (2,8)	23 (2,2)
НЯФЛ, представляющие интерес, ^a n (%)					
Любое нежелательное явление ^b	2 (1,4)	4 (2,1)	0	7 (1,0)	13 (1,2)
Асцит	2 (1,4)	2 (1,0)	0	4 (0,6)	8 (0,8)
Кровотечение из варикозно-расширенных вен	1 (0,7)	2 (1,0)	0	1 (0,1)	4 (0,4)
Печеночная недостаточность	0	0	0	1 (0,1)	1 (< 0,1)
Гепаторенальный синдром	0	0	0	1 (0,1)	1 (< 0,1)
Гипоальбуминемия	0	1 (0,5)	0	0	1 (< 0,1)
Печеночная энцефалопатия	0	1 (0,5)	0	1 (0,1)	2 (0,2)
Желтуха ^c	0	1 (0,5)	0	2 (0,3)	3 (0,3)
Повышение уровня билирубина ^c	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,1)

^a НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени, согласно определению заболеваний печени в MedDRA.

^b В общей сложности 18 нежелательных явлений, соответствовавших декомпенсации функции печени, развились у 13 пациентов; у 1 пациента было 2 эпизода асцита.

^c Желтуха (n = 3) и повышение уровня билирубина (n = 1) были зарегистрированы у 3 пациентов, у которых развились НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени.

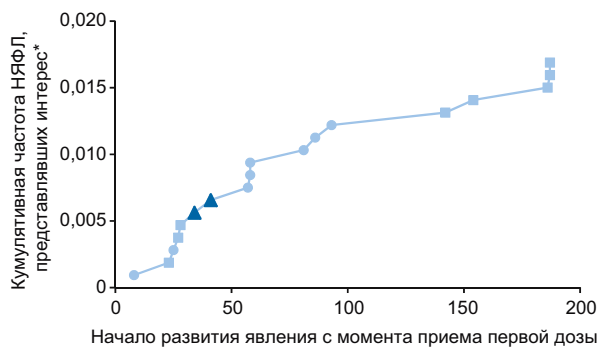


Рис. 1. Кумулятивная частота нежелательных явлений на фоне лечения, соответствующих декомпенсации функции печени, в зависимости от запланированной продолжительности лечения. Кружками обозначены представляющие интерес нежелательные явления, возникшие на фоне лечения (НЯФЛ), у пациентов, получавших терапию в течение 12 нед.; треугольниками — НЯФЛ у пациентов, получавших терапию в течение 16 нед.; квадратами — НЯФЛ у пациентов, получавших терапию в течение 24 нед. У 1 пациента развилось два эпизода асцита: один — на 142-й день, а второй — на 186-й.

* НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени, согласно определению заболеваний печени в MedDRA.

УВО через 4 нед. после завершения лечения, но у которого еще не прошло 12 нед. после завершения терапии на момент проведения анализа. Из пациентов, не достигших УВО, 1 прекратил лечение преждевременно, 1 выбыл из наблюдения и 1 умер до наступления 12-й недели после завершения лечения (в связи с развитием полиорганной недостаточности на фоне внебольничной пневмонии).

Обсуждение

В настоящем объединенном анализе, включавшем 1066 HCV-инфицированных пациентов с циррозом пече-

Таблица 3. Клинические исходы у пациентов, у которых на фоне лечения развились нежелательные явления, соответствовавшие декомпенсации функции печени

НЯФЛ, представляющие интерес, ^a n (%)	OBV/PTV/г ± DSV ± RBV, n = 13
Разрешившиеся НЯФЛ ^b	9 (69,2)
Неразрешившиеся НЯФЛ ^c	2 (15,4)
Смерть ^d	1 (7,7)
Нет данных	1 (7,7)

^a НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени, согласно определению заболеваний печени в MedDRA (широкие термины).

^b НЯФЛ разрешились у 6 пациентов на фоне продолжавшегося лечения и у 3 пациентов после отмены лечения.

^c Минимум 1 нежелательное явление осталось неразрешившимся на момент окончания наблюдения или окончания сбора данных.

^d 1 пациент умер из-за внебольничной пневмонии, которая привела к развитию полиорганной недостаточности.

ни класса А по шкале Чайлда—Пью, было установлено, что терапия по схеме OBV/PTV/г ± DSV ± RBV переносилась хорошо, о чем свидетельствует низкая частота СНЯ (5,3 %) и НЯФЛ, которые стали причиной отмены терапии (2,2 %). В целом нежелательные явления, соответствовавшие декомпенсации функции печени, развились у 13 (1,2 %) из 1066 пациентов. Полученные нами данные были подтверждены в метаанализе, проведенном недавно в реальной клинической практике у 5158 пациентов, получавших терапию по схеме OBV/PTV/г ± DSV ± RBV, у 63 % из которых (n = 3240) имелся цирроз печени. В этом метаанализе было обнаружено, что в 5 исследованиях (n = 3440) в общей сложности у 3 пациентов развилась декомпенсация функции печени (0,96 %; 95% ДИ 0,68–1,34); в 7 исследованиях (n = 2370) у 74 (3,12 %) пациентов были зарегистрированы СНЯ; в 12 исследованиях (n = 5170) 129 (2,5 %) пациентов преждевременно прекратили лечение [31].

У пациентов, получавших лечение по некоторым схемам с ПППД, были зарегистрированы НЯФЛ, соответствующие декомпенсации функции печени. Отмечена тенден-

Таблица 4. Исходные демографические характеристики пациентов с нежелательными явлениями, соответствовавшими декомпенсации функции печени, развившимися на фоне лечения, и без них

Показатель	НЯФЛ, представляющие интерес ^a	
	Нет, n = 1053	Да, n = 13
Женский пол, n (%)	341 (32,4)	5 (38,5)
Медиана (диапазон) возраста, лет	57 (21–81)	60 (28–72)
Медиана (диапазон) ИМТ, кг/м ²	27,2 (15,0–51,7)	26,7 (23,9–37,2)
Раса, n (%)		
Европеоидная	920 (87,4)	12 (92,3)
Негроидная	60 (5,7)	1 (7,7)
Монголоидная	67 (6,4)	0
Другая	6 (0,6)	0
Этническая принадлежность, n (%)		
Испанцы или латиноамериканцы	93 (8,8)	0
Японцы	51 (4,8)	0
Нет данных	909 (86,3)	13 (100)
РНК HCV, n (%)		
≥ 800 000 МЕ/мл	851 (80,8)	8 (61,5)
Генотип HCV, n (%)		
1	865 (82,1)	9 (69,2)
2	10 (0,9)	0
4	178 (16,9)	4 (30,8)
Генотип IL28B, n (%)		
CC	198 (20,0)	4 (33,3)
CT	585 (59,0)	8 (66,7)
TT	209 (21,1)	0
Нет данных	61	1
Предшествующая терапия (на основе IFN), n %		
Не получали ранее терапии	471 (44,7)	9 (69,2)
Оценка по шкале Чайлда—Пью, n (%)		
5	886 (86,2)	5 (38,5)
6	122 (11,9)	8 (61,5) ^b
> 6	19 (1,8)	0
Другая или нет данных	25	0
Число тромбоцитов, n (%)		
< 50 × 10 ⁹ /л	9 (0,9)	0
< 90 × 10 ⁹ /л	185 (17,6)	6 (46,2) ^c
Нет данных	1	0
Альбумин, n (%)		
< 3,5 г/дл	83 (7,9)	5 (38,5) ^d
Медиана (диапазон) общего билирубина, мг/дл	0,76 (0,18–3,40)	1,05 (0,40–1,75)
Медиана (диапазон) МНО (коэффициент)	1,09 (0,85–3,42)	1,10 (0,90–1,32)
Медиана (диапазон) оценки по MELD, баллы	7,50 (6,43–20,20)	9,08 (6,43–11,66)
Клиренс креатинина, n (%)		
< 60 мл/мин	31 (2,9)	0
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	214 (20,3)	3 (23,1)
Асцит в анамнезе, n (%)	3 (0,3)	0
Печеночная энцефалопатия в анамнезе, n (%)	4 (0,4)	0
Варикозное расширение вен пищевода в анамнезе, n (%)	88 (8,4)	3 (23,1)

ИМТ — индекс массы тела; IFN — интерферон.

^a НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени, согласно определению заболеваний печени в MedDRA.^b Оценка 6 по сравнению с оценкой 5 по шкале Чайлда—Пью или отсутствующими данными.^c Число тромбоцитов < 90 × 10⁹/л по сравнению с ≥ 90 × 10⁹/л или отсутствующими данными; p = 0,0173.^d Альбумин < 35 г/л по сравнению с ≥ 35 г/л; p = 0,0026.

Таблица 5. Характеристики, с которыми связано повышение риска нежелательных явлений на фоне лечения, соответствующих декомпенсации функции печени*

	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Исходный уровень альбумина (непрерывная переменная, г/л)	0,85 (0,76–0,96)	0,008
Исходный уровень РНК HCV (непрерывная переменная, log ₁₀ МЕ/мл)	0,39 (0,22–0,72)	0,003
Применение неселективных β-блокаторов для лечения варикозного расширения вен пищевода в анамнезе (да/нет)	4,86 (1,19–19,83)	0,028

* В пошаговой логистической регрессии рассматривались следующие независимые исходные переменные (уровень значимости 0,10 для включения и оставления в модели): РНК HCV (непрерывная переменная, log₁₀ МЕ/мл); число тромбоцитов (непрерывная переменная, ×10⁹/л); уровень альбумина (непрерывная переменная, г/л); уровень билирубина (непрерывная переменная, мг/дл); МНО (коэффициент); клиренс креатинина (непрерывная переменная, мл/мин); оценка по MELD (непрерывная переменная); варикозное расширение вен пищевода в анамнезе (да/нет); сахарный диабет в анамнезе (да/нет); применение неселективных β-блокаторов для лечения варикозного расширения вен пищевода в анамнезе (да/нет); пол (мужской/женский); раса; возраст (непрерывная переменная, годы); индекс массы тела (непрерывная переменная, кг/м²); этническая принадлежность (испанцы или латиноамериканцы/японцы/другие); предшествующая терапия (нет/да).

ция к развитию этих явлений в разные моменты времени в ходе лечения и после его завершения, как было продемонстрировано в настоящем анализе, что затрудняет установление причинно-следственной связи с применением конкретного ПППД [32–37]. Учитывая тот факт, что декомпенсация функции печени регистрировалась на фоне применения ПППД нескольких классов, неизвестно, обусловлены ли эти явления токсическим действием ПППД, включая ингибиторы протеазы [38]. Возможно также, что декомпенсация функции печени на фоне терапии ПППД не связана с лечением, а является просто результатом естественного течения тяжелого заболевания печени, вызванного HCV [38]. Эта теория согласуется с результатами настоящего анализа, в котором частота развития НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени, попадает в диапазон ранее обнаруженного ежегодного риска декомпенсации у HCV-инфицированных пациентов с компенсированным циррозом, составляющего вплоть до 6,4 % [6–8]. Тем не менее в существующих на сегодня инструкциях по применению схем, содержащих ингибитор протеазы HCV NS3–4A, как правило, имеются противопоказания или предупреждения против их использования у пациентов с циррозом классов В и С по шкале Чайлда—Пью. Требуется дополнительные данные, чтобы определить, существует ли причинно-следственная связь между применением ПППД этого и других классов и декомпенсацией функции печени.

Необходимо отметить, что многие нежелательные явления, соответствовавшие декомпенсации функции печени, разрешились самостоятельно без прекращения терапии или развились в моменты времени, как правило не связанные с токсическим действием препаратов. Наиболее частыми из этих явлений были асцит ($n = 8$), кровотечение из варикозно-расширенных вен ($n = 4$) и энцефалопатия ($n = 2$); зарегистрирован 1 случай печеночной недостаточности с гепаторенальным синдромом. 5 из 13 пациентов, у которых развились НЯФЛ, соответствующие декомпенсации функции печени, прекратили прием исследуемых препаратов, а 10 больных достигли УВО. Зарегистрирован 1 смертельный случай, связанный с полиорганной недостаточностью, развившейся на фоне внебольничной пневмонии. В целом у 11 % пациентов в этой когорте произошло увеличение оценки по шкале Чайлда—Пью до 7 или выше на фоне терапии по схеме OBV/PTV/г ± DSV ± RBV, что было обусловлено только повышением уровня общего билирубина.

Большинство НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени, было расценено исследователями как не связанные с применением изучаемых препаратов. Два нежелательных явления (гипоальбуминемия и асцит) были у пациентов на фоне бактериальной инфекции, тогда как второй случай асцита развивался у больного, у которого позже был выявлен гепатоцеллюлярный рак.

В настоящем анализе в группе пациентов, у которых развились НЯФЛ, соответствовавшие декомпенсации функции печени, исходные характеристики, указывающие на тяжелое поражение печени, встречались чаще по сравнению с больными, у которых этих явлений не было. Обнаружено, что низкий исходный уровень альбумина ($\leq 3,6$ г/дл), уровень РНК HCV ($\leq 6,4$ log₁₀ МЕ/мл) и применение неселективных β-блокаторов по поводу варикозно-расширенных вен в анамнезе были прогностическими факторами, с которыми было связано развитие НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени. Связь между низким исходным уровнем РНК HCV и развитием НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени, согласуется с результатами предыдущих наблюдений и свидетельствует о том, что низкий уровень РНК HCV может служить суррогатным маркером тяжелого цирроза печени [39, 40].

Недостатком настоящего анализа является то, что в нем было выявлено всего 13 пациентов с НЯФЛ, соответствовавшими декомпенсации функции печени, в связи с чем он обладал низкой мощностью для установления прогностических факторов ее развития. Поэтому результаты пошагового логистического регрессионного анализа следует интерпретировать с осторожностью. Несмотря на эти недостатки и тот факт, что эти НЯФЛ возникали с низкой частотой, наши результаты свидетельствуют о том, что при назначении терапии по схеме OBV/PTV/г ± DSV или без него следует соблюдать осторожность.

Заключение

Итак, в настоящем анализе, включавшем 1066 больных ХГС, было продемонстрировано, что у пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью, получавших лечение по схеме OBV/PTV/г ± DSV ± RBV, частота НЯФЛ, соответствовавших декомпенсации функции печени, составила 1,2 %, что меньше, чем в ранее опубликованных исследованиях у больных с циррозом, не получавших лечения. У пациентов с уже присутствовавшими призна-

Исследовательская статья

ками тяжелого цирроза печени вероятность развития таких НЯФЛ была более высокой. Полученные данные подтверждают эффективность терапии по схеме OBV/PTV/r ± DSV ± RBV у пациентов с циррозом печени, однако назначения этих схем следует избегать у больных с декомпенсацией функции печени в анамнезе.

Спонсоры

Спонсором исследования выступила компания AbbVie, которая принимала участие в разработке дизайна, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в написании, редактировании и утверждении рукописи для печати.

Конфликты интересов

F. Poordad — грант или поддержка на исследование от компаний AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, Anadys Pharmaceuticals, Biolex Therapeutics, Boehringer Ingelheim, BMS, Genentech, Gilead, GlaxoSmithKline, Globelimmune, Idenix Pharmaceuticals, Idera Pharmaceuticals, Intercept Pharmaceuticals, Janssen, Medarex, Medtronic, Merck, Novartis, Santaris Pharmaceuticals, Scynexis Pharmaceuticals, Vertex Pharmaceuticals, ZymoGenetics; чтение лекций от Gilead, Kadmon, Merck, Onyx/Bayer, Genentech, GlaxoSmithKline, Salix, Vertex; консультант AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, Anadys Pharmaceuticals, Biolex Therapeutics, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, GlaxoSmithKline, Globelimmune, Idenix, Merck, Novartis, Tibotec/Janssen, Theravance, Vertex. D.R. Nelson — член консультативного совета или группы экспертов Merck; грант или поддержка на исследование от компаний Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, Genentech, Merck, Bayer, Idenix, Vertex, Janssen. J.J. Feld — грант или поддержка на исследование от компаний AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck; научный консультант AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, Merck, Theravance. M.W. Fried — гранты на исследование от компаний AbbVie, BMS, Gilead, Merck; консультант AbbVie, BMS, Gilead, Merck. H. Wedemeyer — гонорары за консультации или чтение лекций от компаний Abbott, AbbVie, Achillion, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, ITS, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Roche Diagnostics, Siemens, Transgene; грант и поддержка Abbott, BMS, Merck, Novartis, Roche. L. Larsen — сотрудник и держатель акций компании AbbVie. D.E. Cohen — сотрудник и держатель акций компании AbbVie. E. Cohen — сотрудник и держатель акций компании AbbVie. N. Mobashery — сотрудник и держатель акций компании AbbVie. F. Tatsch — сотрудник и держатель акций компании AbbVie. G.R. Foster — грант и поддержка на исследование от компаний AbbVie, BMS, Merck, Roche/Genentech, Gilead, Novartis, Janssen; консультант или советник AbbVie, Vertex, BMS, Merck, Roche/Genentech, Gilead, GSK, Janssen, Virco, Novartis.

Вклад авторов

Все авторы имели доступ к данным, полученным в ходе исследования, и внесли вклад в доработку всех последу-

ющих версий рукописи, а также принимали решение по предоставлению рукописи в печать.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Rebecca Reindel за помощь в интерпретации результатов и редактировании рукописи. Помощь в написании текста была оказана Andrew Kerg из компании Medical Expressions, спонсором которой является компания AbbVie.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.011>.

Литература

- [1] Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006;3:47–52.
- [2] GBD 2013 Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–171.
- [3] Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21:34–59.
- [4] Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:5442–5460.
- [5] Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823–830.
- [6] AASLD-IDSА Guidance Panel. HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C September 16, 2016; 2016.
- [7] Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:344–355.
- [8] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [9] Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLaughlan 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.
- [10] AASLD/IDSА HCV guidance panel. HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. *Hepatology* 2015;62:932–954.
- [11] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–649.
- [12] Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64:301–307.
- [13] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.

- [14] Esmat GE, Doss WH, Qaqish RB, Waked I, Shiha GE, Yosry A, et al. Efficacy and safety of co-formulated ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin in adults with chronic HCV genotype 4 infection in Egypt (AGATE-II). *Hepatology* 2015;62:560A.
- [15] Asselah T, Hassanein TI, Roula B, Qaqish RB, Feld JJ, Hezode C, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin in adults with genotype 4 chronic hepatitis C infection and cirrhosis (AGATE-I). *Hepatology* 2015;62:563A–564A.
- [16] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- [17] Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–1614.
- [18] Andreone P, Colombo MG, Enejsa J, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359–365.
- [19] Hezode C, Asselah T, Reddy K, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502–2509.
- [20] Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–1603.
- [21] Reau N, Poordad F, Enejsa J, Siddique A, Aguilar IH, Lalezari PJ, et al. Preliminary safety and efficacy results from TOPAZ-II: a phase 3b study evaluating long-term clinical outcomes in HCV genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir +/- ribavirin. *Hepatology* 2015;62:732A.
- [22] Mantry PS, Hanson J, Trinh R, Ramji A, Frederick L, Abunimeh M, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir with ribavirin for HCV genotype 1 patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:568A–569A.
- [23] AbbVie. Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets), co-packaged for oral use US Prescribing Information 2016; 2016.
- [24] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate chronic hepatitis C infection in cirrhotic adults with genotype 1b infection (TURQUOISE-IV) 2015; 2016.
- [25] ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese adults with genotype 2 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (GIFT II) 2015; 2016.
- [26] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs in adults with hepatitis C virus infection, who are either treatment-naïve or treatment-experienced in Brazil 2016; 2016.
- [27] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin in US veterans with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection 2016; 2016.
- [28] Dumas EO, Enejsa J, Ball G, Hu YB, Co M, Pothacamury RK, et al. Phase 3B studies to assess long-term clinical outcomes in HCV GT1-infected patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin. *J Hepatol* 2015;62:S855.
- [29] Kumada H, Chayama K, Rodrigues Jr L, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:1037–1046.
- [30] International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). *Medical dictionary for regulatory activities* 2016; 2016.
- [31] Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Meta-analysis of the real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in patients with HCV genotype 1 or 4 infection. *EASL Special Conference, New perspectives in hepatitis C virus infection – Roadmap for the cure*. Paris, France, September 23–24, 2016; Poster 219.
- [32] Curry MP, O’Leary JG, Bzowej NH, Muir AJ, Korenblat K, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- [33] Charlton M, Everson G, Flamm S, Kumar P, Landis C, Brown Jr R, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [34] Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Dasgupta A, Nyberg A, Piasecki B, et al. Safety and efficacy of simeprevir/sofosbuvir in hepatitis C-infected patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:715–725.
- [35] Kalafateli M, Dusheiko G, Manousou P. Clinical decompensation after achieving SVR with sofosbuvir, daclatasvir and ribavirin in a patient with recurrent HCV post-liver transplant. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:257–258.
- [36] Stine JG, Intagliata N, Shah NL, Argo CK, Caldwell SH, Lewis JH, et al. Hepatic decompensation likely attributable to simeprevir in patients with advanced cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1031–1035.
- [37] Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, et al. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol* 2016;64:234–238.
- [38] Hoofnagle JH. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;64:763–765.
- [39] Duvoux C, Pawlotsky JM, Bastie A, Cherqui D, Soussy CJ, Dhumeaux D. Low HCV replication levels in end-stage hepatitis C virus-related liver disease. *J Hepatol* 1999;31:593–597.
- [40] Puoti C, Castellacci R, Bellis L, Montagnese R, Corvisieri P, Festuccia P, et al. Hepatitis C virus RNA quantitation in hepatic veins and peripheral blood in patients with liver cirrhosis: evidence for low level intrahepatic hepatitis C virus replication in advanced liver disease. *Dig Liver Dis* 2002;34:802–807.